

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS – FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO MATERNO-INFANTIL**

**FELIPE OLIVEIRA NUNES**

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

**NITERÓI  
2002**

**FELIPE OLIVEIRA NUNES**

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

**Trabalho Monográfico apresentado ao curso  
de Medicina da Universidade Federal  
Fluminense como requisito parcial para  
obtenção de Graduação. Área de  
Concentração : Neonatologia.**

**Orientador : Prof. Dr. Antonino Barros Filho**

**Niterói  
2002**

**FELIPE OLIVEIRA NUNES**

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

**Trabalho Monográfico apresentado ao curso  
de Medicina da Universidade Federal  
Fluminense como requisito parcial para  
obtenção de Graduação. Área de  
Concentração : Neonatologia.**

**Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ .**

**BANCA EXAMINADORA**

---

---

---

**Niterói  
2002**

## **AGRADECIMENTOS**

**Ao Prof. Antonino Barros Filho.**

## SUMÁRIO

<b><u>LISTA DE FIGURAS</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>RESUMO</u></b> .....	<b>6</b>
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	<b>7</b>
<b>1. <u>INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>8</b>
<b>2. <u>EPIDEMIOLOGIA</u></b> .....	<b>10</b>
<b>3. <u>PATOGÊNESE</u></b> .....	<b>12</b>
<b>4. <u>CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DA RP</u></b> .....	<b>16</b>
<b>5. <u>DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO</u></b> .....	<b>18</b>
<b>6. <u>TRATAMENTO</u></b> .....	<b>21</b>
<b>7. <u>CONCLUSÃO</u></b> .....	<b>23</b>
<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	<b>26</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1 - Zonas .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 2 - Estagiamento .....</b>	<b>25</b>

## **RESUMO**

A retinopatia da prematuridade é uma desordem caracterizada pela proliferação anormal dos vasos sanguíneos da retina em desenvolvimento, na junção entre a retina vascular e avascular, que está relacionada com múltiplos fatores, como o oxigênio, prematuridade e o baixo peso ao nascimento. Ela aumentou a sua incidência devido a crescente capacidade de manter a sobrevivência de recém-natos cada vez menores e com menor idade gestacional. Esta revisão pretende mostrar os principais aspectos desta retinopatia, visando identificar e acompanhar o seu grupo de risco, e que caso seja necessária uma intervenção, essa deve ser realizada o mais precoce possível .

## **ABSTRACT**

Retinopathy of prematurity is a disorder characterized by abnormal proliferation of developing retinal blood vessels at the junction of vascularized and avascular retina, which is related with multiple factors, as oxygen, prematurity and low birth weight. It has increased its incidence because of the growing capacity in maintain alive new born children each time smaller and with minor gestational age. This revision intend to show the most important aspects of this retinopathy, aiming to identify and follow the risk group, and if a intervention was necessary, this could be done as fast as possible.



## **1. INTRODUÇÃO**

A retinopatia da prematuridade foi descrita pela primeira vez por Terry em 1942. Devido a aparência do globo ocular com características fibróticas nos estágios avançados da doença, foi chamada erroneamente de fibroplasia retrolental<sup>1</sup>. Em 1951 Health introduziu o termo retinopatia da prematuridade (RP)<sup>2</sup>. Prefere-se este porque engloba todas as fases das manifestações retinianas observadas nos prematuros, enquanto o antigo termo, envolve somente alterações cicatriciais tardias da retina de crianças gravemente afetadas.

A RP é uma doença vasoproliferativa, de etiologia multifatorial, que acomete a retina de recém-nascidos (RN) prematuros. Além do peso ao nascimento e da idade gestacional, também são possíveis fatores associados à presença de retinopatia da prematuridade, os níveis de oxigênio, pCO<sub>2</sub>, pH, vitamina E, ferro, luminosidade excessiva, disponibilidade de anti-oxidantes na retina e presença de hemorragia intraventricular.

No início dos anos 50, após publicações relacionando a retinopatia com o uso intensivo de oxigênio nos berçários, as tentativas para restringir a utilização desse gás produziram uma diminuição da incidência da RP mas aumentaram a mortalidade pela imaturidade pulmonar e por lesões cerebrais<sup>3</sup>. Por isso, na década de 70, o oxigênio voltou a ser usado, porém de forma mais racional. A partir dos anos 80, devido ao avanço da tecnologia aplicada à medicina e à melhor assistência neonatal, a sobrevida de prematuros de baixo peso aumentou em quatro vezes ou mais. A sobrevida de RN com peso de nascimento menor que 1.000g passou de 8 para 33% e daqueles que apresentam 1.000-1.500g de peso de nascimento 81% sobrevivem. Isto refletiu-se numa maior frequência de

RP, apesar da monitorização cuidadosa dos gases sanguíneos, pois na década de 50 os prematuros de baixo peso não viviam o suficiente para exibir a doença<sup>4</sup>.

No Brasil, só recentemente o desenvolvimento de equipamentos modernos em UTIs neonatais tem proporcionado a sobrevivência de bebês com idades gestacionais cada vez menores e peso de nascimento cada vez mais baixos. A falha de encaminhamento precoce pelos pediatras e a falta de preparo de muitos oftalmologistas para fazer o diagnóstico correto e indicar o tratamento apropriado são provavelmente os fatores responsáveis pela enorme quantidade de bebês cegos anualmente no Brasil por retinopatia da prematuridade, que atualmente é a segunda maior causa de cegueira infantil do país, perdendo apenas para o glaucoma congênito<sup>5</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGIA**

Um terço das crianças com peso menor que 1500 gramas ao nascimento podem apresentar retinopatia da prematuridade. Das crianças pesando menos de 1251 gramas ao nascer 65,8% podem desenvolver RP, enquanto 81,6% das com menos de 1000 gramas podem ser acometidas. Dos recém natos com peso entre 1001-1500, 2,2% desenvolverão alterações cicatriciais como complicação da RP e 0,5% serão cegos<sup>6</sup>.

A RP incide igualmente em ambos os sexos. A raça negra parece menos susceptível<sup>6</sup>.

Em um estudo com um grupo de 102 RN, utilizando-se da análise de regressão logística, chegou-se a importantes conclusões<sup>7</sup>. Primeiramente, que o oxigênio e a imaturidade retiniana são os dois fatores de maior risco para a RP. Embora o oxigênio, tenha sido tradicionalmente apontado como o fator etiológico da RP, estudos mais recentes tendem a demonstrar a etiologia multifatorial da qual o oxigênio faz parte. A imaturidade da retina é avaliada pela idade gestacional e peso ao nascer. A prevalência da RP é inversamente proporcional em relação a esses fatores. Assim, crianças com peso de nascimento inferior a 1.000g apresentaram risco 15 vezes maior de desenvolver RP quando comparadas com RNs de maior peso. Crianças com idade gestacional abaixo de 30 semanas apresentaram risco seis vezes maior de desenvolverem RP do que as de maior idade gestacional.

Dentre outros fatores de risco avaliados neste estudo foram estatisticamente mais significativos: presença de asfixia perinatal, persistência de canal arterial, crises de apnéia, dias de ventilação mecânica e transfusões de sangue. A presença de asfixia perinatal e a persistência de canal arterial mostram ter respectivamente 3,0 e 3,5 vezes mais risco de desenvolver RP. Crises de apnéia,

definidas como ausência de movimentos respiratórios por mais de 20 segundos, comuns já no primeiro ou segundo dia do período neonatal, apresentaram baixo risco para o desenvolvimento da RP neste estudo logístico, mas isto não significa que este fator possa ser menosprezado.

Um significativo fator de risco detectado foi o número de dias sob ventilação mecânica, já que este se relaciona com a oferta de oxigênio. Na equação de risco para o desenvolvimento da RP, a ventilação mecânica, foi o único fator cujo peso foi representado pelo número de dias, enquanto os demais fatores tiveram pesos de 1 ou 0 (presença ou ausência). A análise desse fator permitiu dizer que o risco de um RN com peso ao nascer entre 1.001 a 1.250g vir a ter RP, é semelhante ao risco de um RN ficar sob ventilação mecânica por 15 dias. Ou ainda, um RN em ventilação mecânica por 26 dias tem risco equivalente de ter menos de 30 semanas de idade gestacional e, após 40 dias em ventilação mecânica, este passa a ser o fator de maior risco para a RP.

Nesse mesmo estudo observou-se uma estreita correlação entre a presença de RP e a transfusão de papa de hemácias. Na transfusão de sangue total ou de papa de hemácias ocorre a troca da hemoglobina fetal pela do adulto que tem menor afinidade pelo oxigênio. Portanto os tecidos recebem mais oxigênio após a transfusão de sangue do tipo adulto.

### **3. PATOGÊNESE**

Durante o desenvolvimento normal da retina, veias migram do disco óptico até a ora serrata (figura1); esse processo começa com a idade gestacional de 16 semanas, até a qual a retina do feto permanece avascular. A vasculogênese transforma as células fusiformes, provavelmente de origem mesenquimal, já presentes no cone pré-papilar, em uma rede de capilares. A partir dessa rede ocorre a diferenciação e extensão de vasos sanguíneos maduros de forma centrífuga até a ora serrata nasal, em um plano paralelo à esclera ao longo da superfície da retina crescendo na espessura da camada de fibras nervosas da mesma. A ora serrata nasal é alcançada em torno da 36 semanas de gestação. Mas do lado temporal, onde o caminho é mais longo, na mesma época só foi atingida a região equatorial demorando até a 40<sup>a</sup>-44<sup>a</sup> semana para alcançar a sua extensão máxima. Isto explicaria a maior incidência de lesões da RP nessa região. Gradualmente, formam-se vasos do calibre de capilares a partir dos vasos existentes na retina em direção a esclera. A localização da interrupção desse processo progressivo de vascularização está relacionado ao momento do nascimento prematuro.

A teoria de que tecidos em relativa hipoxia podem iniciar angiogênese em vasos sanguíneos adjacentes pela secreção de mensageiros químicos foi primeiramente proposta em 1948<sup>8</sup>. A relação entre a produção de tal proteína mensageira, atualmente se suspeita ser o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e a hipoxia foi demonstrada em regiões privadas de oxigênio em tumores. A produção de VEGF é estimulada pela hipoxia e pode iniciar uma potente e específica estimulação das células endoteliais em cultura<sup>9, 10</sup>. Além disto, o nível de VEGF está elevado em biópsias in vitro de pacientes que tem várias desordens proliferativas, incluindo RP, e o soro desses pacientes estimula células endoteliais in vitro<sup>11</sup>.

O processo de regulação anormal do crescimento de vasos é complexo, logo é razoável que outros fatores de crescimento além do VEGF estejam relacionados à angiogênese. Esses outros fatores podem atuar junto com o VEGF, ou outros estímulos, para iniciar a neovascularização.

Uma informação que indica o VEGF como uma proteína responsável por pelo menos parte do estímulo angiogênico é a sua aceita relação com o cenário clínico de hiperóxia como insulto inicial e subsequente estímulo à angiogênese extra útero. O alto nível de oxigênio pulmonar durante uma terapia com oxigênio cria uma alta tensão do mesmo na coróide, esse se difunde para a retina e suprime o desenvolvimento normal dos capilares<sup>12</sup>. Em um modelo de RP numa cobaia, os altos níveis de oxigênio causam regressão dos capilares da retina por apoptose, a qual é precedida pela diminuição dos níveis de VEGF<sup>13</sup>. Uma vez o animal retirado de um ambiente de hiperóxia para o ar atmosférico a isquemia subsequente, promovida pelo fechamento dos capilares em hiperóxia, induz a expressão reflexa exagerada do VEGF, o qual induz a angiogênese anormal. A expressão do VEGF na retina normal intra-útero parece controlar o desenvolvimento e regressão dos vasos. A resposta fisiológica à hiperóxia, fechamento dos vasos, é induzida pela regulação tônica dada pela expressão do VEGF, a qual cria uma extensa isquemia quando crianças são desmamadas de altas pressões parciais de oxigênio. Essa relativa hipóxia embora similar a relativa hipóxia intra-útero, ocorre depois do fechamento capilar e induz uma expressão exagerada do VEGF e consequente proliferação de vasos.

Além disso, a idéia de que a flutuação dos níveis de oxigênio são mais danosas que os níveis alcançados de tensão de oxigênio é sustentada clinicamente por uma revisão de 265 casos de crianças que nasceram com menos de 1500 gramas de peso. Para as crianças, nas quais a RP atingiu um estágio no qual foi necessária intervenção cirúrgica, a flutuação da pressão parcial de oxigênio foi significativamente maior do que para as crianças que tiveram RP mas não necessitaram de intervenção cirúrgica. Entretanto, a RP também está associada ao tempo de exposição a mais de 80% de oxigênio<sup>14</sup>.

Baseado em estudos pela angiografia fluoresceínica em RN prematuros com RP, foi proposta uma teoria que tenta aplicar a resposta vascular a um agente nocivo<sup>15</sup>. Inicialmente uma lesão causada por um ou mais fatores nocivos promove a

destruição do endotélio vascular justamente nos vasos recém-formados do mesênquima, que são mais vulneráveis. Artérias e veias já maduras sobrevivem e interligam-se formando o "shunt" arteriovenoso mesenquimal que na retina se apresenta como uma linha nítida de demarcação entre a retina vascularizada e a avascular. É constituído por células mesenquimais e endoteliais em vias de amadurecimento e ainda avascular, recebendo nutrição pelas artérias e veias maduras. Esta estrutura é patognomônica da RP aguda e da sua localização e extensão na retina depende o prognóstico da doença. Quanto mais posterior e quanto maior em extensão mais grave será a retinopatia. As células que compõem os tecidos do "shunt" arteriovenoso podem evoluir de duas formas. Elas podem sofrer diferenciação em endotélio normal transformando-se em capilares que vão crescer avançando para suprir a retina avascular, sendo este o processo de regressão que corresponde a 90% dos casos. Em 10% dos casos, podem permanecer sem diferenciação, multiplicando-se, atravessando a membrana limitante interna da retina e crescendo para o vítreo sobre a superfície da retina, podendo complicar até ocasionar descolamento de retina.

Entretanto algumas crianças de baixo ao nascer que não receberam suplemento de oxigênio ainda assim desenvolvem RP. Esse fato fez com que outras teorias centradas em fatores peculiares a retina prematura, como as células fusiformes mesenquimais, fossem desenvolvidas. Alterações metabólicas e bioquímicas, provavelmente devido a radicais livres de oxigênio, nas células fusiformes mesenquimais levariam à formação de junções lacunares ("gap-junctions"), que, por sua vez, produziria um aumento do retículo endoplasmático rugoso de suas células estimulando a síntese de proteínas angiogênicas responsáveis pela neovascularização observada na RP<sup>16</sup>.

"Gap-junctions" são espaços entre a membrana de células adjacentes, no caso, das células fusiformes mesenquimais, que não existem entre as células fusiformes mais diferenciadas. Nestas o retículo endoplasmático rugoso é normal, com poucas mitocôndrias. A presença desses espaços lacunares parece indicar interrupção no processo normal de diferenciação dessas células, impedindo que as mesmas dêem origem a capilares.

O papel antioxidante da vitamina E na fisiopatologia da RP ainda é bastante controverso. O transporte da vitamina E da circulação coroídea até as células

fusiformes é feito pelo espaço sub-retiniano através de uma glicoproteína, a proteína de ligação intersticial retiniana (PLIR), produzida pelos fotorreceptores. Acompanhando a vascularização da retina, a secreção da PLIR só ocorre após a 22ª semana de gestação. Uma quantidade mínima de PLIR deve ser secretada para suprir a retina com vitamina E. Em crianças com menos de 27 semanas a quantidade de vitamina E encontrada não é suficiente para prevenir a formação de junções lacunares nas células fusiformes após estímulo oxidante<sup>20</sup>.



#### **4. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DA RP**

Em 1984, um estudo multicêntrico foi realizado por um grupo de 23 oftalmologistas representando 11 países para elaborar uma classificação internacional<sup>21</sup>, sendo a mesma complementada em 1987<sup>22</sup>. Baseia-se na localização das lesões, na extensão e na fase do desenvolvimento das mesmas.

A localização é feita dividindo-se a retina em três zonas (figura 1):

A Zona I é a zona interna ou do polo posterior que abrange a papila e 30° ao seu redor ou uma área igual a duas vezes a distância da papila à mácula.

A Zona II estende-se dos limites da zona I de forma concêntrica. Medialmente atinge a ora serrata nasal na posição de 3 horas do relógio no olho direito e de 9 horas no olho esquerdo e, lateralmente, estende-se na retina temporal aproximadamente até o equador do olho.

A Zona III é uma zona externa em forma de crescente que se estende dos limites da zona II até a ora serrata da retina temporal.

A extensão das lesões é avaliada através do grau de acometimento vascular nas retinas nasal e temporal em número de horas como num mostrador de relógio. A fase do desenvolvimento das lesões pode ser dividida em cinco estágios progressivos sem limites nítidos (figura 2):

No Estágio I temos a linha de demarcação, a qual é uma linha branca situada no plano da retina que representa a transição entre a retina avascular anterior e a retina vascularizada posterior. Os vasos retinianos que atingem esta linha terminam em ramificações.

No Estágio II temos uma prega (anel): a linha de demarcação do estágio I cresce na altura e na largura formando uma prega de coloração que vai do branco ao

róseo. Vasos retinianos podem deixar o plano da retina para entrar nessa prega. Pequenos tufos isolados de neovasos podem ser vistos na retina na área posterior a essa prega.

No Estágio III encontra-se a prega com proliferação fibrovascular extra-retiniana: corresponde ao estágio II mais a presença de tecido fibrovascular proliferativo extra-retiniano, situado posteriormente à prega, com 3º de gravidade de acordo com a intensidade da proliferação: leve, moderado e grave.

No Estágio IV temos um descolamento parcial de retina: aos achados dos estágios anteriores soma-se um descolamento de retina parcial que pode ser causado por exsudação, tração ou ambas. Este estágio é dividido em:

Estágio IV-a - descolamento subtotal de retina não envolvendo a fóvea (mácula). Aqui o descolamento ocorre na periferia, não envolvendo a mácula e, portanto, de melhor prognóstico visual.

Estágio IV-b - descolamento subtotal de retina com envolvimento da fóvea. Neste caso forma-se uma prega que se estende da papila através da zona I para as zonas II e III. O prognóstico visual é reservado.

No Estágio V encontramos descolamento total de retina: é um descolamento sempre do tipo "em funil", de mau prognóstico visual.

Além desta classificação, a comissão internacional reconheceu a forma "de regressão" da RP, que é a forma de evolução mais comum, e a forma "plus", caracterizada por um aumento da dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos, ingurgitamento dos vasos da íris, rigidez pupilar e turvação ou hemorragia no vítreo.

## **5. DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO**

Assim que nascem, os prematuros, dependendo da idade gestacional, vão apresentar uma área de isquemia periférica maior ou menor, logo, ao se examinar o bebê assim que nasce, só veremos o que já sabemos que iríamos encontrar: uma área de isquemia. Veremos uma retina periférica mais pálida, às vezes quase branca. Porém, o importante, é ver como o quadro evolui, o que se determina em torno de 4 semanas pós nascimento. O grupo americano que faz parte do "CRYO-ROP Study Group", (grupo multicêntrico que estuda retinopatia da prematuridade), a "American Academy of Pediatrics", a "American Association for Pediatric Ophthalmology" e a "American Academy of Ophthalmology" preconizam que o primeiro exame oftalmológico deve ser entre 4 e 6 semanas de vida. Ou seja, não é quando o bebê tiver alta da UTI neonatal. O primeiro exame do prematuro, deve ser ainda dentro da UTI neonatal, pois a maioria dos bebês de risco ainda está internado com 4 ou 6 semanas de vida.

O "CRYO-ROP Study Group" tem um protocolo rígido, onde consta que todos os bebês prematuros que pesem menos de 1250g devem ser examinados. A "American Academy of Pediatrics", a "American Association for Pediatric Ophthalmology" e a "American Academy of Ophthalmology" preconizam o exame de todo prematuro com peso de nascimento inferior a 1500g ou idade gestacional inferior a 28 semanas. A evolução e incidência desta doença na América Latina ainda são pouco estudadas, mas em uma reunião sobre retinopatia da prematuridade no "Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology" realizada em New Orleans em 1998, médicos da Venezuela, Argentina e Colômbia descreveram casos de retinopatias avançadas em prematuros que nasceram com até 32 semanas e pesando até 1800g. Ainda não está na literatura, a causa dos bebês de países em desenvolvimento

apresentarem doença severa com pesos e idades gestacional maiores, mas se especula que o controle mais precário das condições gerais dos prematuros nas UTI neonatais destes países sejam em parte responsáveis. No Brasil, seria indicado que todo prematuro com menos de 32 semanas de vida ou peso inferior a 1800g fosse examinado.

É importante lembrar, que nos prematuros que evoluem com perda da visão, isto geralmente acontece em torno do terceiro-quarto mês de vida. O que a retinopatia diabética leva décadas para fazer, a retinopatia da prematuridade faz em poucos meses.

Para realizar-se o exame oftalmológico dilata-se a pupila de ambos os olhos com uma mistura do colírio de fenilefrina a 2,5% com ciclopentolato (cicloplégico) a 0,5% ou com tropicamida a 0,5%, instilada 2 a 3 vezes no saco conjuntival cada 5 minutos. O uso de colírio de tropicamida deve ser evitado no prematuro, devido ao raro mas severo efeito adverso de enterocolite necrosante. Ao pingar o colírio, pode-se ocluir os canais lacrimais por 30 segundos para tentar-se diminuir a absorção sistêmica. Normalmente se consegue a midríase após 30-40 minutos. Caso após as 3 aplicações em cada olho a pupila ainda esteja miótica, ao invés de continuar-se pingando colírios em concentrações maiores e aumentar o risco de efeitos sistêmicos, deve-se tentar examinar a câmara anterior, pois a doença já pode estar avançada com descolamento de retina e sinéquias posteriores.

A seguir, administra-se o colírio anestésico e coloca-se o afastador de pálpebras. Com a lente de + 20 ou + 28 dioptrias inicia-se observando com o oftalmoscópio indireto o polo posterior, com atenção na presença ou não de tortuosidade vascular, geralmente presente se isquemia severa. Após, avaliar a extensão da doença, iniciando pela retina nasal e verificando então toda a junção entre a zona vascular e a avascular da retina em todos os 360 graus e estadiar a doença, se há linha de demarcação, degrau, proliferação extra-retiniana ou descolamento de retina parcial ou total. Se a retina estiver imatura, com área de isquemia periférica, como a maioria da retina dos prematuros vai estar, o exame deve ser repetido uma semana após. Se a evolução for favorável durante esta semana, o exame deverá ser repetido 2 semanas após, e se continuar evoluindo bem, deverá ser examinado a cada 3 ou 4 semanas até que os vasos da retina temporal tenham alcançado a ora serrata. Se qualquer sinal de retinopatia da prematuridade estiver presente, o bebê deve ser examinado semanalmente

até a regressão espontânea da mesma. Caso a doença evolua desfavoravelmente e alcance o estágio "threshold" (proliferação fibrovascular em periferia retiniana em 5 horas contíguas ou em 8 cumulativas) o caso deve ser encaminhado para o cirurgião de retina e vítreo ou oftalmologista pediátrico para realização de laser ou crioterapia, que deve ser realizado idealmente dentro de 72 horas após o diagnóstico<sup>20</sup>.

É importante salientar que o prematuro irá necessitar de revisões oftalmológicas de rotina até o desenvolvimento total da visão (em torno de 7-8 anos) pois, além da diminuição da visão pelo problema retiniano em si, o prematuro pode ter ambliopia superposta, que deve ser diagnosticada e tratada apropriadamente, além de apresentar maior incidência de estrabismo, miopia e anisometropia.

O diagnóstico diferencial da RP deve ser feito com retinoblastoma, catarata congênita, doença de Norrie, incontinentia pigmenti (Síndrome de Bloch-Sulzberger), vitreoretinopatia exudativa familiar, toxocariase ocular, doença Coats, persistência do vítreo hiperplásico primário, retinosquise juvenil relacionada ao X.

## **6. TRATAMENTO**

Estudos controlados comparando a gravidade da RP em recém natos de baixo peso expostos à ciclos normais de luz ambiente ou protegidos da luz por vendas não demonstraram diferença<sup>6, 17</sup>.

A primeira investigação envolvendo a vitamina E foi realizada por Owens & Owens no início da década de 40, antes da incriminação do oxigênio nesta doença e sem considerar os seus efeitos antioxidantes<sup>18</sup>. Somente duas décadas mais tarde foi descoberto que a hiperóxia diminui a atividade da superóxido-dismutase na retina de gatos e que a vitamina E, uma vitamina lipossolúvel, não só aumenta os níveis dessa enzima como também limita a queda da sua atividade, passando essa substância a ser amplamente usada como antioxidante no tratamento da RP<sup>19</sup>. Entretanto a utilização dessa vitamina na prevenção da RP continua controversa. Além de não ter uma atividade comprovada sobre a RP a vitamina E está associada ao aumento na incidência de colite necrosante e sepse quando administrada em altas doses (níveis séricos acima de 3 mg/dl), portanto não é isenta de riscos<sup>20</sup>.

A criocoagulação surge como um procedimento de importância crescente devido aos bons resultados anatômicos e funcionais obtidos. Consiste na crioablação da retina avascular, situada anteriormente ao anel fibrovascular por via transescleral. Por este método, pode-se reduzir à metade o risco de complicações dos casos de RP na fase crítica<sup>24</sup>. Atualmente, o uso do laser de diodo tem possibilitado bons resultados no tratamento da RP. Tem a mesma função de ablação de retina avascular, só que o faz com a vantagem de produzir cicatrizes mais tênues, apresentar menos efeitos colaterais e poder ser realizada com anestesia tópica<sup>25</sup>.

A proliferação de células glias epirretinianas ocorre nos estágios IV e V da RP. Membranas epirretinianas podem exercer tração sobre a retina periférica e equatorial promovendo o descolamento da retina. O tratamento dos lactentes que alcançaram o descolamento tracional deve consistir em retinopexia com explante ou vitrectomia<sup>26</sup>.

A introflexão escleral é uma técnica utilizada quando já há descolamento da retina. Os resultados são pobres, particularmente nas fases mais tardias da doença<sup>27</sup>.

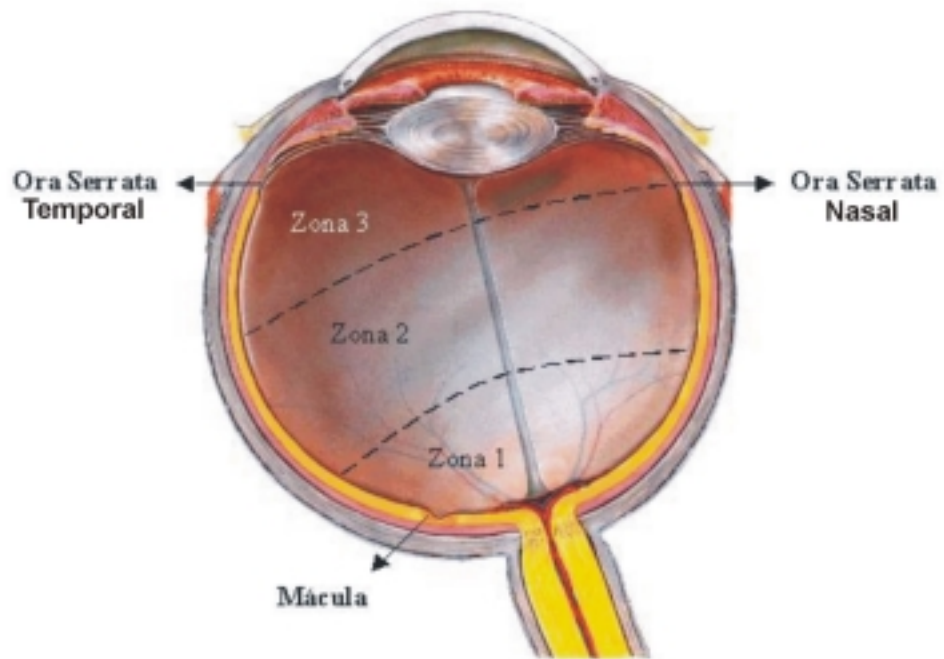
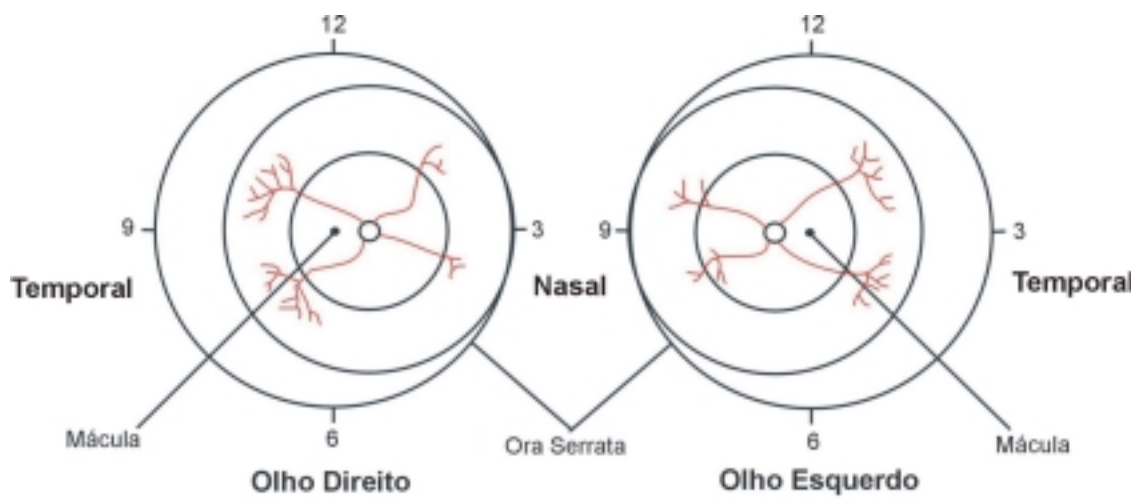
Duas outras medicações usadas rotineiramente no tratamento intensivo neonatal tem tido seus efeitos na RP estudados e, assim como a terapia antioxidante, parecem não ter, nem efeitos benéficos, nem negativos. O uso de surfactante bovino não parece alterar o curso da RP. Além disso, nenhuma relação entre terapia glicocorticóide e a severidade da RP foi demonstrada.

## **7. CONCLUSÃO**

Apesar de diversas teorias terem sido criadas, buscando elucidar os vários aspectos da patogênese, muitos permanecem nebulosos, dando margem a exaustivas pesquisas. Em relação a prevenção sabemos que a exposição à luz não tem nenhuma influência. A utilização do oxigênio apesar dos riscos é extremamente necessária na manutenção da vida de recém-natos prematuros, portanto o mais sensato é o seu uso de maneira racional, apenas quando realmente necessário e não como uma rotina. O uso de vitamina E continua controverso. O consenso atual é de que o mais importante é o acompanhamento criterioso dos prematuros, para detectarmos as alterações, e classificá-las segundo a localização, extensão e fase de desenvolvimento, o quanto antes. Com isso podemos intervir precocemente quando necessário, utilizando do arsenal terapêutico de que dispomos atualmente, como a criocauterização, a cauterização a laser ou a vitrectomia.



**FIGURA 1 – ZONAS**



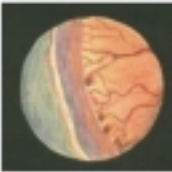
## FIGURA 2 - ESTAGIAMENTO



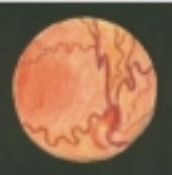
Estágio 1 - É uma linha demarcatória entre a retina vascular e avascular (área que está se desenvolvendo, onde os vasos retinianos ainda não atingiram ).



Estágio 2 - A linha demarcatória vai aumentando e tornando-se uma prega.



Estágio 3 - Inclui a neovascularização e/ou a formação de vasos extra-retinianos.



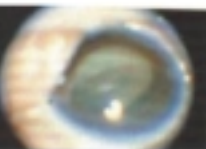
Esta figura do estágio 3, mostra detalhe da tortuosidade vascular. A tortuosidade e/ou hemorragias na retina são classificadas como PLUS DISEASE, e significa que a doença está ativa, em progressão.



Estágio 4 - Descolamento subtotal da retina mais as características do estágio 3. Este estágio ainda se divide em:  
- Estágio 4a: A mácula está colada.  
- Estágio 4b: A mácula está descolada.



Na maioria dos casos as alterações regridem espontaneamente. Esta figura demonstra uma regressão com importante tração dos vasos retinianos. Isto pode deslocar a mácula de sua posição, tendo consequências para a visão do bebê. Por isso é sempre importante medir a acuidade visual nos prematuros. Pode ser necessário o acompanhamento no setor de baixa visão.



Estágio 5 - Retina totalmente descolada.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. TERRY, T. L.. Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. *Am. J. Ophthalmol.*, 25:1409-1423, 1942.
2. HEATH, P.. Patology of the retinopathy of prematurity; retrolental fibroplasy. *Am. J. Ophthalmol.*, 34:1249, 1951.
3. AVERY, M. E.; OPPENHEIMER, E. H.. Recent increase in mortality from hialine membrane disease. *J. Pediatr.*, 57(4):553, 1960.
4. SEGRE, C. A. M.; ARMELLINI, P. A.; MARINO, W. T.. *RN*. 4ª edição. São Paulo: Savier, 1995.
5. KREIMER, C. M.; TORRES, P. E.; BRASIL, Z.; CORDEIRO, F.; DUARTE, K. D.. Retinopatia da prematuridade como causa de cegueira infantil. *Arq. Bras. Oftal.*, 63(4):3, 2000.
6. DAMBRO, M. R.. *Griffith's 5-Minute Clinical Consult*. 2002 ed.. Lippincott Williams & Wilkins. 950-1, 2002.
7. GRAZIANO, R. M.. *Retinopatia da prematuridade: contribuição ao estudo da ocorrência e análise dos fatores de risco*. Tese de doutoramento apresentada à faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1994.
8. MICHAELSON, I. C.. The mode of development of the vascular system of the retina: with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.*, 68:137-80, 1948.
9. PLATE, K. H.; BRIER G.; WEICH H. A.; RISAU W.. Vascular endothelial growth factor is a potent tumor angiogenesis factor in human gliomas *in vivo*. *Nature*, 359:845-8, 1992.

10. SHWEKI, D.; ITIN A.; SOFFER, D.; KESHET, E.. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359:843-5, 1992.
11. AIELLO, L. P.; AVERY, R. L.; ARRIGG, P. G.; *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.*, 331:1480-7, 1994.
12. PATZ, A.. Retrolental fibroplasia. *Surv. Ophthalmol.*, 14:1-29, 1969.
13. ALON, T.; HEMO, I.; ITIN, A.; PE'ER, J.; STONE, J.; KESHET, E.. Vascular endothelial growth factor as a survival factor for newly reformed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nature Med.*, 10:1025-8, 1995.
14. PENN, J. S.; LANDERS, S.; TOLMAN, B. L.; KIRBY, R. S.. The influence of early PaO<sub>2</sub> fluctuation on the progression of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36:S67, 1995.
15. FLYNN, J. T.. Retinopatia da prematuridade. *Clínicas pediátricas da América do Norte*. Interlivros, Rio de Janeiro, v.6, 1987.
16. KRETZER, F. L.; HITTNER, H. M.. Spindle cells and retinopathy of prematurity: interpretations and predictions. *Birth Defects*, 24:147-68, 1988.
17. PHELPS, D. L.; WATTS, J. L.. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 1:CD000122, USA, 2000.
18. OWENS, W. C.; OWENS, E. U.. Retrolental fibroplasia in premature infants. II. Studies on prophylaxis of disease: the use of tocopherol acetate. *Am. J. Ophthalmol.*, 32:1631-1637, 1942.
19. JOHNSON, L. H. *et alli.* The premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibroplasia. *Am. J. Clin.Nutr.*, 27:1158-1171, 1974.
20. MULLER, D. P. R.. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye*, 6:221-5, 1992 .
21. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.*, 106:471-9, 1984.
22. International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity, the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.*, 105:906-12, 1987 .

23. REIBALDI, A.; SANTOCONO, M.; SCUDERI, A.; PIZZO, G.. Retinopathy of prematurity (ROP): optimal timing of clinical evaluation and standard procedures. *Doc Ophthalmol.* 74(3):229-34, 1990.
24. SCHAFFER, D. B.; PALMER, E. A.; PLOTSKY, D. F.; *et al.* Multicenter trial of cryotherapy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol.*, 114(4):417-24, 1996.
25. NAGATA, M.; KOBAYASHI, Y.; FUKUDA, H.; *et al.* Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *Jpn J Clin Ophthalmol.*, 22:419-27, 1968.
26. CHARLES, S.. Vitreoretinal surgery for retinopathy of prematurity. *Birth Defects*, 24:287-93, 1988.
27. GREVEN, C. M.; TASMAN, W.. Scleral buckling surgery in stage 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 97:817-20, 1990.
28. KLAUS, M. H.; FANAROFF, A. A.. *Alto risco em neonatologia*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 172:173, 1995.
29. AVERY, G. B.; FLETCHER, M. A.; MACDONALD, M. G.. *Neonatologia fisiopatologia e tratamento do recém-nascido*. 4ª edição. Medsi. 1200-03:1355-56, 1999.
30. FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J.. *Neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. 6ª edição. Mosby. v.2, p.1701-1706, 1997.
31. LEONE, C. R.; TRONCHIN, D. M. R.. *Assistência integrada ao recém-nascido*. Atheneu. 104, 1996.
32. MCMILLAN, J. A.; DEANGELIS, C. D.; FEIGIN, R. D.; WARSHAW, J. B.. *Oskis pediatrics principles and practice*. 3ª edição. LW&W. 401-02:665-66, 1999.
33. QUINN, G. E.; DOBSON, V.; BARR, C. C.; DAVIS, B. R.; PALMER, E. A.; ROBERTSON, J.; SUMMERS, C. G.; TRESE, M. T.; TUNG B.. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 103(4):595-600, 1996.
34. TOPILOW, H. W.; ACKERMAN, A. L.; WANG, F. M.; STROME, R. R.. Successful treatment of advanced retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg.*, 19:781-85, 1988.
35. MULLER, D. P. R.. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye*, 6:221-5, 1992.

36. LUTTY, G. A.; MCLEOD, S.; MERGES, C.; DIGGS, A.; PLOUET, J.. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch. Ophthalmol.*, 114:971-7, 1996.
37. GRAZIANO, R. M.. Exame oftalmológico do recém-nascido no berçário: uma rotina necessária. *Jornal de Pediatria*, vol. 78, nº 3, 187-188, 2002.