

Perfil clínico e epidemiológico de recém-natos prematuros com muito baixo peso no Rio de Janeiro: estudo de 152 pacientes

Clinic and epidemiologic profile of preterm infants with very low birth weight in Rio de Janeiro: 152 patients study

André Luís Freire Portes¹, Helisa Baraúna², Giancarlos Jevaux², Mário Luiz Ribeiro Monteiro³

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência, frequência e distribuição dos estágios evolutivos da retinopatia da prematuridade (ROP) realizado num hospital de nível terciário no Rio de Janeiro. Identificar fatores de risco sistêmicos associados ao seu aparecimento e progressão, descrever o tratamento instituído e evolução dos pacientes. **Métodos:** Estudo observacional de coorte, entre março de 2005 e fevereiro de 2007. Foram examinados 152 recém-natos (RN) prematuros com 32 semanas ou menos de idade gestacional (IG), e ou 1500 gramas ou menos de peso ao nascimento (PN). Uma revisão simultânea dos prontuários foi realizada procurando correlação dos fatores de risco para o desenvolvimento da ROP com a clínica encontrada. Foram feitas análises estatísticas descritiva, intervalo de confiança e multivariados (Anova / pós-teste: Tukey). **Resultados:** Dos 302 olhos examinados, 72,19% estavam normais e 27,81% desenvolveram ROP. O estágio 2 com 29 (9,60%) de olhos acometidos foi o mais prevalente. O tratamento foi indicado em 6,57% dos RN triados, com regressão em 90% dos casos. Houve diferença estatística significativa entre a média dos principais fatores de risco pesquisados de acordo com apresentação clínica da ROP. **Conclusão:** O perfil epidemiológico dos RN prematuros no nosso hospital foi definido ao longo desses 2 anos. O APGAR de 1 minuto deve ser levado em consideração nos RN que desenvolveram a ROP e o seu acompanhamento feito com cautela. Os dados referentes aos RN prematuros nesse tipo de estudo são sempre dinâmicos e variáveis, exigindo pesquisas periódicas para se estabelecer estratégias, melhorando o desempenho e resultados nos programas de prevenção a cegueira.

Descritores: Retinopatia da prematuridade; Retinopatia da prematuridade/epidemiologia; Retinopatia da prematuridade/terapia; Cegueira/prevenção & controle; Fatores de risco

¹Professor Assistente da disciplina de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Estácio de Sá - UNESA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Responsável pelo Setor de Retina e Vítreo do Serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Bonsucesso - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Pós-graduando (Doutorado) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil;

²Preceptores da Faculdade de Medicina da Universidade de Estácio de Sá - UNESA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

³Livre-docente, Professor Adjunto Divisão de Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado no Hospital Geral de Bonsucesso - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido para publicação em: 13/1/2010 - Aceito para publicação em 6/4/2010

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa, multifatorial, resultante de um desenvolvimento incompleto da retina em recém-natos (RN) prematuros⁽¹⁾.

Importante problema mundial de saúde pública é a principal causa de cegueira infantil em países desenvolvidos e em desenvolvimento⁽²⁾, sendo responsável por mais de 50.000 crianças cegas anualmente⁽³⁾.

Os atuais programas de prevenção à cegueira para ROP são feitos por triagem hospitalar, com exame de oftalmoscopia binocular indireta baseado nos fatores de risco para o desenvolvimento da doença, que dependendo do local, extensão e estágio de evolução determinam o momento certo para o tratamento^(4,5). Vários são os fatores de risco relacionados ao aparecimento da ROP⁽¹⁾, e no Brasil a triagem feita é baseada principalmente na idade gestacional de 32 semanas ou menos, e no peso de 1500g ou menos⁽⁶⁾.

O tratamento padrão atual é realizado por meio de ablação retiniana na periferia avascular, realizada por meio de crioterapia ou fotocoagulação⁽⁵⁾, reduzindo a progressão da ROP em 15%⁽⁵⁾ e os casos de cegueira em 24%^(4,5). Estudos recentes demonstram também a possibilidade promissora da utilização de substâncias antiangiogênicas para controle da vasoproliferação induzida na ROP⁽⁷⁻⁹⁾.

Procuramos nesse trabalho identificar o perfil clínico e epidemiológico dos recém-natos (RN) prematuros com muito baixo peso ao nascimento num hospital de nível terciário no Rio de Janeiro. Determinar a prevalência, frequência e distribuição dos estágios evolutivos da retinopatia da prematuridade (ROP). Identificar os fatores de risco sistêmicos associados ao seu aparecimento e progressão nessa unidade hospitalar. Descrever o tratamento instituído e a evolução dos pacientes.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, de coorte, prospectivo entre março de 2005 e fevereiro de 2007. Foram incluídos no exame 152 RN prematuros com 32 semanas ou menos de idade gestacional (IG), e/ ou 1500gramas ou menos de peso ao nascimento (PN). Todos os RN foram examinados e acompanhados pelos mesmos médicos, tanto nos centros de tratamento intensivo, unidades intermediárias de neonatologia quanto no ambulatório de oftalmologia. Os RN que não puderam ser acompanhados ou não possuíam nos prontuários

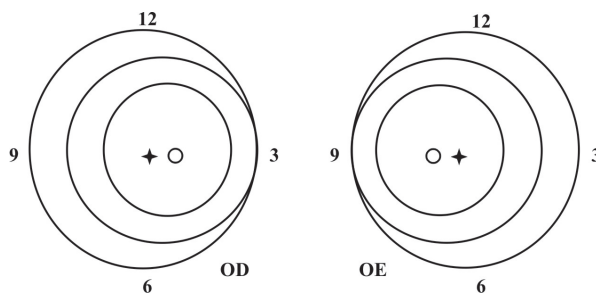
dados necessários para o preenchimento do formulário para correlação estatística clínico-epidemiológica (Anexo 1), foram excluídos do estudo. Os exames de triagem foram feitos sob dilatação pupilar mediado por instilação de tropicamida a 0,5% e fenilefrina a 2,5%, com uso blefarostato (marca Odous® modelo barraquer para RN), e por meio de oftalmoscopia binocular indireta (marca eyetec® modelo superled 2.0), com uso de lente condensadora (marca Volk® modelo de 28 dioptrias com dupla asfericidade). Todos os RN tiveram seu primeiro exame com 4 a 6 semanas de nascimento, e foram acompanhados regularmente de acordo com a clínica apresentada, classificada pelo CRYO-ROP *cooperative group*^(4,5), até completarem a vascularização periférica quando tiveram alta ambulatorial. Os RN que atingiram o estágio de doença limiar ou pré-limiar tipo 1 foram indicados para ablação retiniana periférica com crioterapia⁽⁵⁾ (unidade criogênica marca Alimed tec®, modelo Cryofast CT 908 com caneta para uso em RN). Uma revisão simultânea dos prontuários foi realizada

ANEXO 1

Formulário (resumido) para correlação estatística clínico-epidemiológica

Nome: _____
 Peso ao nascer: _____ gramas
 Idade Gestacional: _____ semanas
 Exposição ao oxigênio: _____ tempo (dias)
 Tipo de exposição ao oxigênio: _____
 Uso de Surfactante: _____
 APGAR 1 minuto: _____
 APGAR 5 minutos: _____
 Grupo sanguíneo: _____
 Fator RH: _____

EXAME



DESCRIÇÃO

DATA ____/____/____

Pesquisador: _____

procurando correlação entre vários fatores de risco para o desenvolvimento da ROP com a clínica encontrada. Foram empregados testes estatísticos com análise descritiva, intervalo de confiança e testes multivariados para formação de três grupos (Anova / pós-teste: Tukey). A análise estatística foi feita com auxílio do programa Graphpad Prism 4®.

RESULTADOS

Durante o período do estudo foram triados 152 RN prematuros de muito baixo peso ao nascimento, foram incluídos 151 (99,33%), e 1 (0,66%) foi excluído do estudo por preenchimento incompleto do formulário em quase todos os parâmetros pesquisados. Quatro RN fo-

ram excluídos apenas da análise do parâmetro relacionado ao APGAR, por terem tido seus partos fora do hospital, três em casa e um no carro. Do total dos 302 olhos examinados, 218 (72,19%) estavam normais e 84 (27,81%) desenvolveram algum estágio de ROP. A frequência dos olhos em relação à distribuição dos estágios da ROP foi de 8,94% no estágio 1, 9,60% no estágio 2; 8,27% no estágio 3; 0,33% no estágio 4 e 0,66% no estágio 5 (Tabela 1).

As médias dos principais fatores de risco pesquisados para todos os RN de muito baixo peso, definiram o seu perfil no hospital: IG 29,62 semanas ($\pm 2,12$), PN 1.109gramas ($\pm 280,4$), tempo de oxigênio (TO2) 19,13 dias ($\pm 16,93$) e APGAR de 1 minuto 5,51 ($\pm 2,11$). Esses mesmos fatores de risco também foram correlacionados ao quadro clínico apresentado, forman-

Tabela 1

Distribuição de frequência dos estágios da retinopatia da prematuridade por olho examinado, entre março de 2005 e fevereiro de 2007, nos RN prematuros de muito baixo peso triados no Hospital Geral de Bonsucesso - RJ

ROP	Número de olhos (n)	Porcentagem (%)
Ausência de ROP	218	72,19%
ROP estágio 1	27	8,94%
ROP estágio 2	29	9,60%
ROP estágio 3	25	8,27%
ROP estágio 4	1	0,33%
ROP estágio 5	2	0,66%
TOTAL	302	100%

ROP: Retinopatia da prematuridade

Tabela 2

Médias e desvio padrão dos principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da ROP distribuídos em 3 grupos de RN, de acordo com a clínica presente nos exames

	Todos RN	Grupo (1)	Grupo (2)	Grupo (3)
PN	1.109gramas ($\pm 280,4$)	1.135 gramas ($\pm 282,9$)	1.100gramas ($\pm 258,8$)	870,5gramas ($\pm 225,8$)
IG	29,62 semanas ($\pm 2,12$)	29,78 semanas ($\pm 2,17$)	29,59 semanas ($\pm 1,61$)	28 semanas ($\pm 2,62$)
TO2	19,13dias ($\pm 16,93$)	16,94 dias ($\pm 16,66$)	22,32 dias ($\pm 15,99$)	31,70 dias ($\pm 17,42$)
APGAR 1	5,51 ($\pm 2,11$)*	5,70 ($\pm 2,14$)*	5,44 ($\pm 1,95$)	3,80 ($\pm 1,68$)

ROP: retinopatia da prematuridade; RN: Recém-natos n: 151; Grupo (1): ausência de retinopatia da prematuridade n: 107; Grupo (2): retinopatia de prematuridade sem indicação de tratamento n: 34; Grupo (3): retinopatia de prematuridade com indicação de tratamento n: 10; PN: peso ao nascimento; IG: idade gestacional; TO2: tempo de exposição ao oxigênio; (*): nesses grupos foram excluídos 4 RN, 3 por terem nascido em casa e 1 no carro, não tendo sido feito o cálculo para o índice APGAR; (desvio padrão)

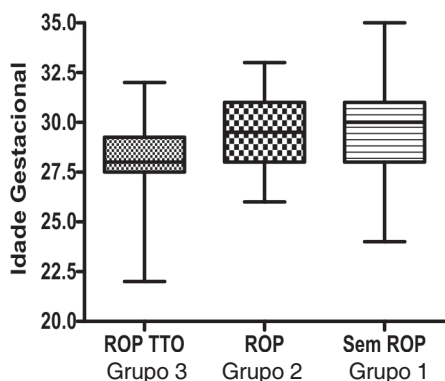


Gráfico 1: Box-plot demonstrando a diferença na idade gestacional (IG) entre os grupos. A análise estatística desses valores feitos pelo teste de Anova foi de $p < 0,04$ com pós-teste de tukey, e o intervalo de confiança (IC) de 95% entre os grupos 1 (26,12 a 29,88) e 3 (29,36 a 30,19)

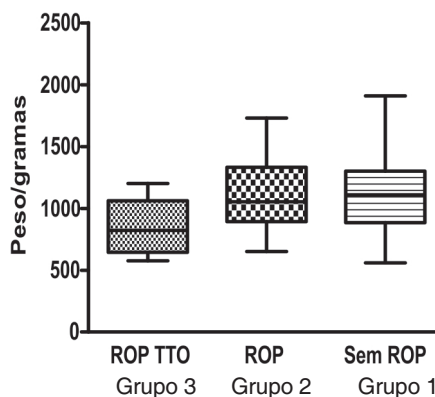


Gráfico 2: Box-plot demonstrando a diferença peso ao nascimento (PN) entre os grupos. A análise estatística desses valores feitos pelo teste de Anova foi de $p < 0,01$ com pós-teste de tukey e o intervalo de confiança (IC) de 95% entre os grupos 1 (709 a 1032) e 3 (1081 a 1189)

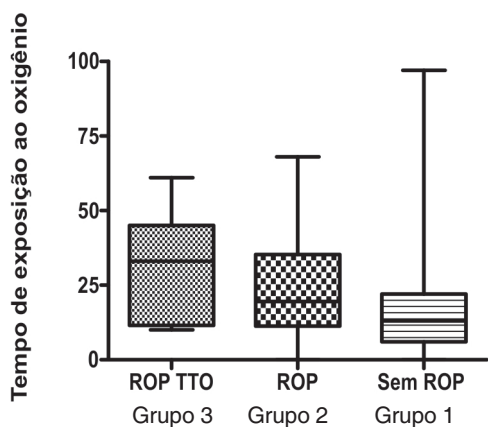


Gráfico 3: Box-plot demonstrando a diferença no tempo de exposição ao oxigênio (TO2) entre os grupos. A análise estatística desses valores feitos pelo teste de Anova foi de $p < 0,01$ com pós-teste de tukey e o intervalo de confiança (IC) de 95% entre os grupos 1 (19,24 a 44,16) e 3 (13,75 a 20,14)

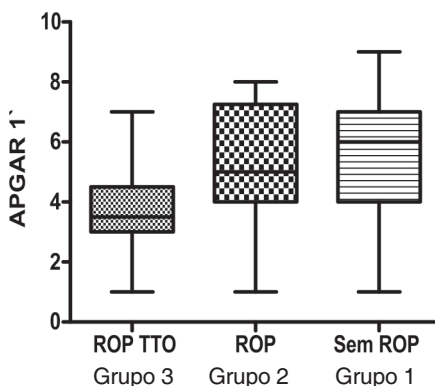


Gráfico 4: Box-plot demonstrando a diferença no índice de APGAR entre os grupos. A análise estatística desses valores feitos pelo teste de Anova foi de $p < 0,02$ com pós-teste de tukey e o intervalo de confiança (IC) de 95% entre os grupos 1 (2,60 a 5,00) e 3 (5,29 a 6,12).

do diferentes grupos que com análise estatística comparativa demonstraram variação significativa ($P < 0,05$). Os grupos foram divididos da seguinte forma: (1) Sem ROP, (2) com ROP e sem indicação de tratamento, e (3) com ROP e indicação de tratamento (Tabela 2).

Todos os fatores de risco demonstrados na Tabela 2 foram analisados estatisticamente entre os grupos, determinando os intervalos de confiança, e através de testes multivariados para todos (Anova / pós-teste: Tukey) (Gráficos 1- 4). O nível de significância utilizado foi de 0,05 ($\alpha = 5\%$).

Analisamos outros parâmetros, procurando mais fatores de risco para o aparecimento e ou desenvolvimento da ROP, incluindo APGAR de 5 minutos, presen-

ça de sepse, alterações cardiológicas, síndromes respiratórias, uso de surfactantes e indometacina, grupo sanguíneo, fator RH, tipo de exposição ao oxigênio, infecções neonatais..., e no nosso estudo não tiveram correlação estatística comprovada.

O tratamento foi realizado em 6,57% RN que desenvolveram ROP. A técnica disponível no hospital para ablação retiniana periférica foi por meio da crioterapia, realizada por via transescleral sobre a conjuntiva com observação retiniana simultânea pela oftalmoscopia binocular indireta, no centro cirúrgico sob anestesia geral. A resposta terapêutica mostrou regressão da ROP em 90% dos pacientes tratados, sendo que 30% evoluíram com sequelas retinianas tracionais.

DISCUSSÃO

Em relação ao exame de triagem, destacamos duas importantes etapas, primeiro a dilatação pupilar que deve ser grande o suficiente para permitir a observação da periferia retiniana onde se inicia e desenvolve a ROP. Seguimos o parâmetro do protocolo CRYO-ROP cooperative group^(4,5) para dilatação pupilar e sua manutenção até o momento do exame, entretanto dependendo do número de prematuros a ser examinado nos diferentes setores do hospital, a disponibilidade da equipe no momento, e a eficiência na dilatação, esse período e a instilação das gotas pode ser reduzido ou prolongado. A segunda etapa importante é o uso do blefarostato, pois além de permitir a adequada estabilização do olho, possibilita o seu melhor controle e associação do depressor escleral para observação da periferia retiniana.

Os critérios de triagem não são uniformes e variam de acordo com o tipo de unidade hospitalar, o seu nível de atendimento e complexidade, e a amostra da população local, o que reflete diretamente os mais diferentes parâmetros adotados em todo o mundo⁽⁷⁾. No Brasil a proposta de diretrizes brasileiras para triagem da ROP foi publicada em 2007⁽⁶⁾ e adotou como padrão o PN de 1500gramas ou menor e/ou a IG de 32 semanas ou menos, parâmetros também já descritos em publicações prévias importantes^(4,5), e que estávamos utilizando pela data de início do nosso trabalho. O Brasil é um país de proporções continentais, com uma variabilidade populacional muito grande, assim como a rede assistencial de saúde muito diversificada, portanto é possível que existam diferenças, e os programas de prevenção a cegueira para ROP variem os critérios de triagem para se adequar melhor às necessidades locais. Observamos no nosso estudo que nenhum RN que desenvolveu o limiar de tratamento teve PN maior que 1250gramas.

Borges e cols. publicaram uma prevalência de 24,67% de ROP, num programa de prevenção a cegueira realizado na região sul do Brasil com 300 RN de muito baixo peso⁽⁷⁾. Cerca de 6% dos RN atingiram a doença limiar e indicação de tratamento, com uma média de PN de 918,61gramas ($\pm 263,39$) e da IG de 28,44 semanas ($\pm 2,33$). O nosso trabalho mostrou dados semelhantes a esse artigo, o que certamente poderia ser explicado pelos mesmos critérios de triagem e o nível assistencial terciário das duas instituições.

Num outro artigo, em São Paulo, com 102 RN de muito baixo peso, Graziano e cols. descreveram uma prevalência de ROP de 29,90% com indicação de trata-

mento em aproximadamente 3%⁽⁸⁾. Nesse grupo de tratamento as médias dos PN e IG foram respectivamente 903,3gramas ($\pm 177,9$) e IG 29,67semanas ($\pm 2,51$). Apesar da prevalência e das médias de peso e idade serem equivalentes ao que descrevemos, observamos uma importante diferença na porcentagem de indicações para o tratamento. Acreditamos que essa desproporção tenha ocorrido entre outros fatores pelo ano de publicação do artigo em 1997, pois nessa época a indicação de tratamento não incluía alguns critérios só publicados a partir de 2003⁽⁵⁾.

Recentemente Motta e cols. numa análise de 168 RN prematuros triados com os mesmos parâmetros, relatou uma prevalência de ROP de 51,2%, com indicação de tratamento em 7,1%⁽⁹⁾. Apesar da alta prevalência de ROP, a indicação para o tratamento é proporcional as publicações mais atuais, e ao nosso trabalho. O autor atribui esse fato às diferenças de qualidade de atendimento perinatal entre as instituições e o controle sobre a monitorização na oxigenioterapia. Acrescentamos também as variações dos perfis populacionais atendidos nessas unidades neonatais como importante parâmetro de diferença para esse resultado.

Dentre os fatores de risco para o surgimento e desenvolvimento da ROP na sua forma limiar além do PN, IG e TO2 já muito bem estabelecidos^(1,3), demonstramos que índice APGAR de 1 minuto apesar de não ser relevante para o seu surgimento, parece ter alguma influência na sua evolução, uma vez que os valores mais baixos atingiram uma maior proporção no estágio de tratamento. Aconselhamos um acompanhamento mais cauteloso dos pacientes que desenvolvem a ROP em qualquer estágio, e que tenham um valor do APGAR de 1 minuto aproximado de 4.

A fotocoagulação retiniana é tida hoje como melhor opção de tratamento para o controle da ROP^(5,6), entretanto quando não disponível a utilização da crioterapia retiniana periférica deve ser realizada. No nosso estudo a crioterapia interrompeu a atividade da ROP em 90% dos pacientes tratados e mesmo com o aparecimento de sequelas tracionais em 30% (membranas epirretinianas, pregas falciformes, *draggings* de retina,...), observamos uma melhora clínica em relação ao curso natural da doença.

Uma nova perspectiva para tratamento da ROP é o uso isolado ou combinado de substâncias antiangiogênicas de administração intravítrea, com a crioterapia e a fotocoagulação. Estudos já estão sendo realizados para se determinar a viabilidade do seu uso na ROP (10-13), que podem melhorar o prognóstico visual atual.

O perfil epidemiológico dos RN prematuros no nosso hospital foi definido ao longo desses 2 anos. O APGAR de 1 minuto deve ser levado em consideração nos RN que desenvolveram a ROP e o seu acompanhamento deve ser feito com cautela. Os dados referentes aos RN prematuros nesse tipo de estudo são sempre dinâmicos e variáveis, exigindo pesquisas periódicas para melhorar o desempenho e resultado nos programas de prevenção a cegueira.

ABSTRACT

Purpose: To resolve the prevalence, frequency and the evolutive stages distribution of retinopathy of prematurity (ROP) at a tertiary level hospital in Rio de Janeiro (RJ). To identify some of the systemic risk factors associate with their appearing and progression, and describe the treatment and evolution of these patients. **Methods:** Cohort observational study did between march 2005 and february 2007. It were included 152 preterm infants with 32 weeks or less of gestacional age(GA), and or 1500grams or less of birth weight(BW). A simultaneous data review were did, search for correlation the risk factors of ROP development to the found clinic. It were done descriptive statistic analyze, confidence interval and Anova with Tukey pos-test. **Results:** 302 examined eyes, 71,19% were normal and 27,81% developed ROP. The stage 2 with 29 (9,60%) of the affected eyes were the most prevalent. The treatment was indicated in 6,57% of the preterm infants, with more than 90% of regression. It had a significative statistic difference between the mean of searched main risk factors from accord the clinic presentation of ROP. **Conclusion:** The epidemiological profile of the preterm infants in our hospital was definite by this 2 years. The 1 minute APGAR must be leaved in consideration at the preterm infants who developed ROP, and their follow up maide with precaution. The datas referees to the preterm infants in this kind of study are always dynamics and variables, requiring periodics researches to strategies established, improving the performance and results at blindness prevention programs.

Keywords: Retinopathy of prematurity; Retinopathy of prematurity/epidemiology; Retinopathy of prematurity/therapy; Blindness/prevention & control; Risk factors

REFERÊNCIAS

- Fielder AR, Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taylor D, Hoyt CS. Pediatric ophthalmology and strabismus. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders;2005. p.506-30.
- Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115(5):e518-25.
- Gilbert C. Retinopathy of Prematurity: Epidemiology. *J Comm Eye Health*. 1997;10(21):22-4.
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(4):471-9.
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684-94.
- Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. [Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP)]. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875-83. Portuguese.
- Fortes Filho JB, Barros CK, Costa MC, Procyanoy RS. Resultados de um programa de prevenção da cegueira pela retinopatia da prematuridade na região sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):209-16.
- Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalência da retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 1997;73(6):377-82.
- Motta MM, Farah ME, Bonomo PP. Retinopatia da prematuridade limiar em crianças submetidas à terapia com surfactante exógeno endotraqueal. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;67(6):292-6.
- Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28(3 Suppl):S19-25.
- Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, Pulido JS, Marler RJ. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):162-4.
- Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab(Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008;28(6):831-8.
- Portes AL, Monteiro ML, Almeida AC, Fusco MA, Miguel NC. Análise clínica e morfológica do bevacizumabe intra-vítreo na retina de coelhos recém-natos a termo [resumo]. In: 35º Congresso Brasileiro de Oftalmologia; 2009 Ago 24-27; Belo Horizonte, Minas Gerais.

Endereço para correspondência:

André Luis F. Portes
Rua Leopoldo Miguez, nº 150 - apto. 1001
Copacabana - RJ
CEP 22060-020 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
oftalmologiaportes@ig.com.br