

RETINOPATIA DA PREMATURIDADE: ATUAIS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

RETINOPATHY OF PREMATURITY: RECENT PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS

RAPHAEL NARDELLI DE MATTOS^{1*}, DANIEL BARBOSA MARQUES SILVA¹, DANIELLE KAREN DE AQUINO FILGUEIRA¹, FOLMER QUINTÃO TORRES³, RODRIGO TAVARES GONCALVES²

1. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da universidade de minas – FAMINAS BH 2-. Acadêmico do curso de graduação Medicina da universidade PUC minas-; 3. Professor Doutor, Disciplina Pediatria do curso de Medicina da Universidade de minas – FAMINAS BH-

* Rua Professor Estevão Pinto. 1389.Serra, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30210-580 raphaelnardellimattos@gmail.com

Recebido em 18/12/2020. Aceito para publicação em 25/01/2021

RESUMO

A retinopatia da prematuridade se configura como uma afecção de extrema importância clínica, uma vez que pode acometer qualquer criança pré-termo, e seus desfechos podem ser catastróficos, impactando para sempre a experiência do indivíduo, através dos vários graus de prejuízo visual. Sendo assim, é vital que sejam difundidos conhecimentos acerca da prevenção e tratamento dessa doença, a fim de que se evite o grande prejuízo em potencial. Tendo em vista que o tratamento mais difundido, o cirúrgico a laser, oferece muitos possíveis ônus ao paciente, tais como o desenvolvimento de miopia e a lesão de tecidos vitais da retina, torna-se necessária a instituição de novos métodos de tratamento, sendo o mais promissor deles o farmacológico. Se trata ainda de um campo com muitos estudos necessários para validação definitiva, e até mesmo para a padronização do protocolo de tratamento, para que seja possível então ofertar o maior grau de benefício, gerando o mínimo possível de adversidade na fisiologia do paciente. Nesse sentido, os promissores tratamentos farmacológicos surgem como uma alternativa menos custosa, invasiva e lesiva, uma vez que permitem a integridade dos tecidos do paciente, e gera possivelmente menos efeitos colaterais. Desta forma, é vital que se estude o potencial desses medicamentos, para que assim se reduza ao mínimo os ônus da terapia, potencializando seus efeitos positivos, e, por fim, reduzindo o custo da saúde pública, devido ao significativo menor custo desses medicamentos quando comparados ao laser.

PALAVRAS-CHAVE: Retinopatia; Prematuridade; Tratamento; Farmacológico.

ABSTRACT

The retinopathy of prematurity is configured as a condition of extreme clinical importance, since it can affect any preterm child and its outcomes can be catastrophic, forever impacting the individual's experience, through the various degrees of visual impairment. Therefore, it is vital that knowledge about the prevention and treatment of this pathology be disseminated, in order to avoid great potential damage. Given that the most widespread treatment, laser surgery, offers many possible burdens to the patient, such as the development of myopia and injury to the

vital retina tissues, it is necessary to establish new treatment methods. The most promising of which is pharmacological. It is also a field with many studies necessary for definitive validation, and even for the standardization of the treatment protocol, so that it is possible to offer the greatest degree of benefit, generating the least possible adversity in the patients' physiology. In this sense, promising pharmacological treatments emerge as a less costly, invasive and harmful alternative, since they allow the integrity of the patient's tissues, and possibly generate fewer side effects. Thus, it is vital to study the potential of these drugs, so that the burden of therapy is reduced to a minimum, potentiating their positive effects, and, finally, reducing the cost of public health, due to the significant lower cost of these drugs when compared to laser.

KEYWORDS: Retinopathy; Prematurity; Treatment; Pharmacology

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os diversos avanços tecnológicos da Medicina têm possibilitado uma maior taxa de sobrevivência de recém-nascidos prematuros (RNPT), com idades gestacionais cada vez menores. No ano de 2018, estimou-se cerca de 13 milhões de nascimentos prematuros a nível mundial, sendo que no Brasil, em 2010, foram registrados 9,2% de partos pré-termos. Dentre os cuidados necessários nessa fase, o suporte de vida dos RNPT é fundamental para um bom controle ventilatório através da oxigenioterapia, de modo a se evitar complicações hipoxêmicas¹. Em muitas unidades de acompanhamento neonatal, devido a, dentre outros fatores, recursos mal utilizados e/ou a carência de profissionais treinados, existe a chance adicional de falhas no processo de oferta de oxigênio².

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma das principais causas de acometimentos visuais em neonatos que pode causar vários defeitos na visão, sendo atribuída à 14 a 20% dos casos de cegueira infantil nos Estados Unidos e no mundo². A ROP é caracterizada por uma neovascularização retiniana anormal³ dos capilares⁴, identificada pela primeira vez

durante um surto na década de 40, por Ashton, que durante os cuidados neonatais observou a relação entre a exposição nos RNPT e os elevados níveis de oxigênio².

A oxigenoterapia mal regulada em prematuros reduz a hipóxia fisiológica da retina, que ativa fatores endoteliais, inflamatórios e genéticos, promovendo uma neovascularização aberrante⁵, que pode levar a danos permanentes⁶. No útero, a retina se encontra em estado de hipóxia fisiológica⁷, no qual algumas substâncias são produzidas em elevadas quantidades, dentre elas o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esse fator contribui para a neovascularização não controlada⁸ quando o RN é exposto a suplementação de O₂. Assim, esses vasos podem crescer no vítreo, causando hemorragias, cicatrizes e descolamentos de retina⁵. Ademais, a concentração de oxigênio ofertada se mostrou um fator de risco independente para essa retinopatia¹, além de sua duração, diretamente proporcional às chances de desenvolvimento de suas formas mais severas⁹.

O diagnóstico da ROP baseia-se em repetidos exames de fundo de olho (geralmente entre 3 e 4)¹⁰, que devem ser realizados em todos os recém-nascidos com menos de 30 semanas e com menos de 1,5KG ao nascer¹¹, por oftalmologistas treinados, e em bebês que apresentam fatores de risco, tais como baixa idade gestacional e baixo peso ao nascer⁸.

O padrão ouro para tratamento da ROP permanece a terapia ablativa a laser na retina avascular com a finalidade de reduzir a produção de VEGF. Apesar disso, a terapia medicamentosa é cada vez mais utilizada e estudos sobre o tema estão sendo desenvolvidos².

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisou-se na base de dado Pubmed os descritores “oxygen therapy”, “premature”, “retinopathy” e “drug”. A busca foi realizada utilizando a opção “all fields”, restringindo-se os resultados para os trabalhos de maior relevância publicados sobre o tema. Foram obtidos 41 artigos, sendo utilizados para a presente revisão 25 publicações que tratam da terapia farmacológica da ROP. Os demais artigos foram excluídos por se tratar de outras malformações, metas de saturação de oxigênio e analgesia na prematuridade, que não contribuem para o objetivo do presente trabalho. Foi realizada uma nova pesquisa no Pubmed alterando o descritor “drug” para “surgical” adicionando mais uma meta análise sobre complicações refrativas. Além disso, foram incluídos 2 outros artigos encontrados na base Scielo com temas relevantes ao estudo.

Os critérios de inclusão adotados foram: textos completos; artigos originais; relatos de caso; artigos de revisão publicados em inglês ou português, que abordam a origem, epidemiologia; fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da ROP. Foram excluídos todos os estudos que descrevem resultados *in vitro*, ou que investigaram outras causas de retinopatia.

Não houve delimitação de tempo ou período para os estudos. Uma busca manual na lista de referências dos artigos incluídos também foi realizada, para garantir a inclusão de todos os artigos relevantes ao tema.

3. DESENVOLVIMENTO

A cirurgia a laser tem grande eficácia nos tratamentos graves de ROP em neonatos, evitando a cegueira na maioria dos casos. Contudo, as taxas de retratamento são entre 11-20%¹², exige grande experiência do cirurgião⁸ e pode gerar distúrbios da visão como miopia, e redução permanente do campo visual¹³. O estudo *The Early Treatment of Retinopathy of Prematurity* (ETROP) concluiu que dentre os bebês que foram tratados por fotocoagulação a laser, a prevalência de miopia grave era de 65 a 71% de ROP aos 3 anos de idade. Além disso, foi sugerido que esses casos de miopia grave associados ao tratamento a laser se desenvolvem geralmente antes dos 1,5 anos de idade, diferentemente da miopia comum, que surge em crianças em idade escolar¹⁴. Por fim, o laser também oferece risco de efeitos adversos tais como cataratas, inflamação, hifema e phthisis bulbi¹⁵.

Atualmente, devido a casos de impossibilidades cirúrgicas ou como alternativas aos seus efeitos adversos, algumas opções medicamentosas são discutidas. Conforme os estudos apontam que o VEGF está fortemente relacionado à progressão da ROP, alguns fármacos anti-VEGF têm sido pesquisados e utilizados como tratamento¹⁴. Segundo Hellström and Hård (2019), a terapia com anti-VEGF possui aplicação mais fácil, comparado a outros medicamentos, possibilitando um melhor desenvolvimento da vasculatura da retina e gerando menos miopia que a terapia padrão ouro. Porém, faltam evidências sobre a escolha dentre os fármacos, e nas suas dosagens⁸.

Quanto às terapias anti-VEGF, o Bevacizumabe é o mais utilizado. Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-VEGF que pode suprimir o VEGF circulante por 8 a 12 semanas. Segundo um estudo randomizado e multicêntrico com lactentes em estágios avançados de ROP, o uso de Bevacizumabe apresentou uma taxa de recorrência menor (6%), quando comparada à terapia cirúrgica (42%). No entanto, neste mesmo estudo, não houve avaliação da qualidade do procedimento à laser⁸. Outro grande estudo randomizado demonstrou superioridade das injeções intravítreas de Bevacizumabe a curto e a longo prazo, em comparação à terapia à laser¹⁶.

Apesar dos resultados animadores do Bevacizumabe, há grande preocupação com sua utilização visto que o fármaco atinge a circulação sistêmica, como relatado por Sato et al (2012)¹⁷, podendo supostamente transpor a barreira hematoencefálica, menos desenvolvida dos prematuros. De acordo com uma coorte multicêntrica realizado com bebês prematuros (n = 405) que receberam Bevacizumabe ou realizaram cirurgia exclusivamente, o grupo que recebeu a medicação apresentou maior

taxa de mortalidade e resultados de cognição inferiores na primeira infância, quando comparado ao tratamento cirúrgico¹². Jang *et al.* (2010)¹⁸ também relataram a ocorrência de fibrose tecidual após a aplicação do medicamento¹⁸. Esses dados refletem uma maior necessidade de estudos rigorosos para a utilização do Bevacizumabe. Além disso, é possível que a gravidade clínica de alguns prematuros influencie a abordagem terapêutica e a condição futura da criança¹⁴.

Tan e Wang, em uma meta-análise em 2019, não encontraram diferenças significativas no desfecho de morte ou no comprometimento neurológico entre grupos tratados cirurgicamente e com Bevacizumabe. Ademais, a gravidade clínica de muitos casos era um impedimento para a abordagem cirúrgica, o que fez o anti-VEGF ser relacionado com risco aumentado de morte¹⁴.

Nesse mesmo estudo, foi identificado uma limitação do acompanhamento longitudinal bem como terapias adicionais após a alta e evidenciou falta de informações sobre doses de Bevacizumabe e dados da condição materna. Outro problema encontrado por Tan e Wang foi a ausência de dados mais robustos sobre a motivação cirúrgica em detrimento do manejo clínico com anti-VEGF. Dessa forma, não foi possível estabelecer na coorte as reais diferenças de mortalidade e relação de comorbidades únicas e a melhor terapia¹⁴.

Outro anti-VEGF utilizado para tratamento de ROP é o Ranibizumabe, que se liga a todas as isoformas do fator de crescimento, porém com uma meia-vida mais curta que o Bevacizumabe o que poderia teoricamente reduzir o risco de efeitos sistêmicos nos prematuros^{19,20}. Acredita-se que essa opção farmacológica tenha menor ação sistêmica, contudo faltam pesquisas mais consistentes para que isso possa ser afirmado⁸.

Ainda que os fármacos anti-VEGF apresentem perspectivas terapêuticas, seus riscos de reativação tardia são maiores em relação à terapia a laser. Além disso, faltam conhecimentos suficientes sobre seus efeitos adversos¹⁴. Entretanto, quando administradas adequadamente, ajudam a neutralizar o VEGF, portanto permitindo a preservação de tecidos que seriam destruídos pelo laser²¹. Quanto as doses de Bevacizumabe a serem usadas nos diferentes estágios e apresentações da doença, estudos adicionais se fazem necessários para definir dosagens apropriadas^{16,22}. Abaixo são discutidas outras abordagens atuais para o tratamento do ROP:

Cafeína: uma trimetilxantina que age como antagonista da adenosina, frequentemente prescrita na apneia da prematuridade. Essa xantina é capaz de inibir o VEGF, a apoptose endotelial e outros fatores angiogênicos²³, resultando em um risco menor de ROP2,8, ou uma menor severidade²⁴.

Propranolol: apresenta grande incidência de efeitos adversos e ainda não está bem estabelecido a ação desse beta-bloqueador não seletivo. No entanto, demonstrou redução da incidência de ROP grave e de sua progressão²⁵, mas ainda não há dados suficientes^{2,8}.

Inibidores de COX: na retina, assim como outros tecidos, a via da prostaglandina-ciclooxygenase participa da angiogênese. Com base nisso, pesquisas em camundongos apresentaram redução da retinopatia induzida por oxigênio com o uso de Indometacina, para bloqueio desse processo²⁶. Porém, dois estudos com Ceterolaco tópico mostraram pouco ou nenhum benefício na diminuição da ROP grave^{2,8}.

Antioxidantes: espécies reativas de oxigênio são amplamente conhecidas por propiciar danos a estruturas celulares e a causar uma inflamação local²⁷, principalmente em prematuros que ainda não têm um sistema anti-oxidativo maduro. Diante disso, o uso de vitamina E foi testado para prevenção e tratamento. Essa vitamina reduziu a matriz germinativa, a hemorragia intraventricular no prematuro e risco diminuído de ROP no estágio 3, mas elevou o risco de sepse, o que restringe o uso rotineiro. Outras substâncias como N-acetilcisteína, D-penicilamina e luteína não apresentaram eficácia. A vitamina A sugere uma possível redução da incidência de ROP, mas ainda não há confirmação. A superóxido dismutase por via endotraqueal não gera impacto na taxa de ROP de forma geral, mas no subgrupo de prematuros com menos de 25 semanas de idade gestacional apresentou redução da taxa de ROP grave^{2,8}.

Fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1): interage com o VEGF e desempenha um papel na angiogênese, bem como no crescimento fetal, em especial no terceiro trimestre. Um grupo de 61 pacientes com idade gestacional de 23 a 27 semanas foram tratados com a associação de IGF-1 com a proteína de ligação IGF-3, no entanto, não houve efeito na prevenção de ROP. Tal pesquisa pode ter sido influenciada pela grande porção de pacientes que não atingiram os níveis esperados de IGF-12,8.

4. DISCUSSÃO

A perda da capacidade visual implica na deterioração da qualidade de vida decorrente de restrições ocupacionais, econômicas, sociais e psicológicas. A ROP pode impor uma diminuição importante da visão e até mesmo a sua perda total⁶.

Estudos revelaram que muitos pacientes com ROP são avaliados e tratados de forma errônea e apenas alguns deles são encaminhados para realização de exame oftalmológico em tempo adequado¹⁰. No entanto, para prevenir eficazmente a cegueira, é de fundamental importância que profissionais da saúde, principalmente os médicos neonatologistas saibam como evitar essa doença, através de uma suplementação de oxigênio adequada, e quando o RN apresentar fatores de risco, encaminha-lo para os devidos exames oftalmológicos¹⁰.

No que tange ao rastreamento da doença, as informações são claras e bem definidas, entretanto, quando se trata do tratamento o que é percebido é o oposto. Muitos dos estudos foram muito pouco conclusivos, principalmente no que tange à sua modalidade farmacológica.

Visto a relevância desse tema, suas diversas contradições e falta de informações, mais dados são necessários para se obter informações seguras acerca das drogas usadas, seus efeitos a longo prazo e também na posologia a ser usada (maiores conhecimentos sobre farmacocinética e farmacodinâmica).

CONCLUSÃO

Ainda que nos últimos anos tenham ocorrido muitos avanços em relação às terapias de ROP, essa doença ainda continua sendo uma causa considerável de cegueira em prematuros. A fotocoagulação a laser possui diversas complicações, não obstante continua sendo o padrão ouro dada a sua eficácia. Atualmente, os anti-VEGF são a primeira escolha medicamentosa na condução clínica, mostrando-se como opções menos invasivas e com potencial terapêutico em prematuros inoperáveis. No entanto, faltam estudos robustos que possam atestar segurança e resultados a longo prazo, principalmente por ausência de acompanhamento longitudinal. Além disso, se faz necessário pesquisas visando aumentar o arsenal de tratamentos medicamentosos, visto que há prematuros com idade gestacional cada vez menor, com mais comorbidades e com condições clínicas que impedem processos cirúrgicos.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Pastro J, Toso BRGO. Influência do oxigênio no desenvolvimento de retinopatia da prematuridade. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2019; 72(3):623-30.
- [2] Shulman JP, Hartnett ME. Pharmacotherapy and ROP: going back to the basics. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2018 May-Jun; 7(3):130-135.
- [3] Cakir B, Liegl R, Hellgren G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018 Oct 4; 3(19): e99448.
- [4] Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) and oxygen. I. Clinical study. II. Further observations on the disease. *American journal of ophthalmology*. 1954 Jan; [PubMed PMID: 13114325]
- [5] Chen W, Zhang J, Zhang P, et al. Role of TLR4-MAP4K4 signaling pathway in models of oxygen-induced retinopathy. *FASEB J*. 2019 Mar; 33(3):3451-3464.
- [6] Hardy RJ, Good WV, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Controlled clinical trials*. 2004 Jun; [PubMed PMID: 15157731]
- [7] Dogra MR, Katoch D, Dogra M. Na Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian Journal of pediatrics*. 2017 Dec; [PubMed PMID: 28674824]
- [8] Hellström A, Hård AL. Screening and novel therapies for retinopathy of prematurity - A review. *Early Hum Dev*. 2019 Nov; 138:104846.
- [9] Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020; [PubMed PMID: 32512582]
- [10] Dunbar JA, Hsu V, Christensen M, Black B, Williams P, Beauchamp G. Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2009 Apr; [PubMed PMID: 19393519]
- [11] Broxerman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Missouri medicine*. 2016 May-Jun; [PubMed PMID: 27443043]
- [12] Natarajan G, Shankaran S, Nolen TL, Sridhar A, Kennedy KA, Hintz SR, Phelps DL, DeMauro SB, Carlo WA, Gantz MG, Das A, Greenberg RG, Younge NE, Bliss JM, Seabrook R, Sánchez PJ, Wyckoff MH, Bell EF, Vohr BR, Higgins RD. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity by Treatment. *Pediatrics*. 2019 Aug; 144(2):e20183537. doi: 10.1542/peds.2018-3537. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31337693; PMCID: PMC6855825.
- [13] Karaca C, Oner AO, Mirza E, Polat OA, Sahiner M. Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Aug; 131(8):1099-101. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.400. PMID: 23744183.
- [14] Tan QQ, Christiansen SP, Wang G. Development of refractive error in children treated for retinopathy of prematurity with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0225643.
- [15] Wallace DK, Wu KY. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2013 Jun; 40(2):297-310. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.005. PMID: 23719311.
- [16] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17; 364(7):603-15.
- [17] Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(2):327-333; e1.
- [18] Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010; 14(5):457-459.
- [19] Mota A, Carneiro A, Breda J, et al. Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Rep Ophthalmol* 2012; 3:136–141.
- [20] Eldweik L, Mantagos IS. Role of VEGF Inhibition in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31(1-2):163-8. doi: 10.3109/08820538.2015.1114847. PMID: 26959143.
- [21] Spandau U. What is the optimal dosage for intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol* 2013; 91:e154
- [22] Merighi S, Benini A, Mirandola P, Gessi S, Varani K, Simioni C, Leung E, MacLennan S, Baraldi PG, Borea PA. Caffeine inhibits adenosine-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expression in hypoxic human colon cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2007; 72(2):395–406.
- [23] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007; 357(19):1893–1902.
- [24] 2Bancalari A, Schade R, Muñoz T, et al. Oral

- propranolol in early stages of retinopathy of prematurity. *J Perinat Med* 2016; 44:499–503. 10.1515/jpm-2015-0357
- [25] Frucht J, Zauberman H. Topical indomethacin effect on neovascularisation of the cornea and on prostaglandin E2 levels. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68:656–659.
- [26] Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perulatores L, Gallardo Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81:641–6.