



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Alterações visuais em crianças prematuras

Helena Albertina Ramos Nobre

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Optometria em Ciências da Visão
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira

Covilhã, junho de 2012

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos aqueles que de alguma forma deram a seu contributo para que este trabalho fosse realizado.

Gostaria de começar por agradecer ao Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira a forma como orientou o meu trabalho. Os pontos dominantes da sua orientação foram a utilidade das suas recomendações e a delicadeza com que sempre me recebeu. Estou grata por ambas e também pela liberdade de ação que me proporcionou, pois foi decisiva para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal.

Deixo também uma palavra de agradecimento à minha família e amigos por todo o apoio e incentivo que me proporcionaram ao longo da realização de todo o trabalho.

Resumo

Uma criança prematura caracteriza-se pela imaturidade dos seus órgãos e sistemas de órgãos, tornando-a mais vulnerável a determinadas doenças e, também, mais sensível a fatores externos. O nascimento prematuro provoca uma imaturidade do desenvolvimento do sistema visual que pode ter consequências a nível patológico, funcional e refrativo. Estas consequências podem surgir logo após o nascimento pré-termo, meses, ou até mesmo anos depois. Assim, as crianças prematuras necessitam de um acompanhamento contínuo ao longo da infância e adolescência. A realização deste trabalho bibliográfico tem como principal objetivo mencionar e aprofundar os conhecimentos a nível das alterações visuais que podem ocorrer em crianças nascidas prematuras. Com o avançar das tecnologias e da ciência, a mortalidade de bebés prematuros tem diminuído e, conseqüentemente aumenta a prevalência de problemas associados a nascimentos pré-termo. Assim, é de extrema importância que exista uma interação entre todos os profissionais de saúde que prestam cuidados a estas crianças e os pais, para que sejam tomadas as devidas precauções de forma a tratar e prevenir alterações associadas à prematuridade.

Palavras-chave

Prematuridade; embriologia ocular; alterações sistémicas; erros refrativos; estrabismo; catarata congénita; glaucoma congénito; retinopatia da prematuridade.

Abstract

A premature infant is characterized by the immaturity of their organs and organ systems, making it more vulnerable to certain diseases and also more sensitive to external factors. Premature birth causes an immature development of the visual system that may have consequences for pathological, functional and refractive. These consequences can arise soon after preterm birth, months or even years later. Thus, premature infants require close monitoring throughout childhood and adolescence. This work has as main objective bibliographic mention and deepens the knowledge level of the visual changes that can occur in premature infants. With advancing technology and science, the mortality of premature infants has decreased and consequently increases the prevalence of problems associated with preterm births. Thus, it is extremely important that there is an interaction between all health professionals who care for these children and parents, for taking the necessary precautions to treat and prevent disorders associated with prematurity.

Keywords

Prematurity; ocular embryology; systemic changes; refractive errors; strabismus; congenital cataract; congenital glaucoma; retinopathy of prematurity.

Índice

Agradecimentos	II
Resumo	III
Palavras-chave	III
Abstract	IV
Keywords	IV
Lista de figuras	VIII
Lista de tabelas	IX
Lista de abreviaturas	X
Introdução.....	11
I - Embriologia ocular	14
1. Desenvolvimento embriológico normal das estruturas oculares	14
2. Desenvolvimento embriológico normal da retina	15
II - Alterações sistémicas no prematuro	17
III - Alterações oculares no prematuro	18
1. Erros refrativos	18
1.1. Miopia	18
1.2. Hipermetropia	19
1.3. Astigmatismo.....	19
1.4. Anisometropia	20
2. Estrabismo.....	20
3. Catarata congénita	21
4. Glaucoma.....	21
5. Alterações retinianas no prematuro	22
5.1. História da ROP	22
5.2. Fisiopatologia	23
5.2.1. Eventos fisiopatológicos da ROP	23
5.2.2. Etiopatogenia	24

5.3. História natural da ROP	25
5.4. Classificação da retinopatia da prematuridade.....	26
5.4.1. Localização da patologia.....	26
5.4.2. Extensão da ROP	27
5.4.3. Estadiamento da doença	27
5.4.3.1. Estádio I: linha de demarcação	27
5.4.3.2. Estádio II: crista	28
5.4.3.3. Estádio III: proliferação fibrovascular	28
5.4.3.4. Estádio IV: descolamento parcial da retina.....	29
5.4.3.5. Estádio V: descolamento total da retina	30
5.4.4. Doença “plus”	31
5.4.5. Doença “pré-plus”	31
5.4.6. Retinopatia agressiva posterior.....	31
5.5. Fatores de risco	32
5.5.1. Fatores de risco perinatais da ROP.....	32
5.5.1.1. Oxigénio.....	32
5.5.1.2. Esteroides.....	32
5.5.1.3. Anti-oxidantes	33
5.5.1.4. Outros fatores de risco	33
5.5.2. Fatores de risco oculares de gravidade da ROP.....	33
5.6. Involução da retinopatia da prematuridade.....	34
5.7. Sinais da ROP.....	36
5.8. Descolamento da retina na ROP	36
5.8.1. Descolamento de retina exsudativa.....	36
5.8.2. Descolamento da retina tracional.....	37
5.9. Aspetos clínicos.....	38
5.9.1. Rastreio da fase-aguda da ROP	38
5.9.2. Telemedicina	41
5.9.3. Periodicidade de observações a médio-longo prazo	42
5.10. Diagnóstico diferencial.....	42
5.11. Prevenção da ROP.....	43

5.11.1. Medidas de prevenção primária	43
5.11.2. Medidas de prevenção secundária	44
5.11.3. Medidas de prevenção terciária	44
5.12. Tratamento da ROP	44
5.12.1. Tratamento ablativo - crioterapia e laserterapia.....	44
5.12.1.1. Crioterapia transescleral.....	45
5.12.1.2. Tratamento com laser	46
5.12.2. Modulação da angiogénese	47
5.12.3. Bloqueio de VEGF	48
5.12.4. Tratamento Cirúrgico.....	48
5.13. Reabilitação visual.....	49
Conclusão	51
Referências bibliográficas	52

Lista de figuras

Figura 1: Bebê prematuro (3)-----	11
Figura 2: RN prematuro. (4) -----	12
Figura 3: Representação esquemática do fundo ocular. (68)-----	26
Figura 4: Fundo ocular com ROP no estágio I. (72) -----	27
Figura 5: Estádio II da ROP. (71)-----	28
Figura 6: Estádio III da ROP na forma moderada (71) -----	28
Figura 7: ROP estágio III grave com extensa área de proliferação vítreo-retiniana posterior à crista e múltiplos focos de neovasos posteriores à proliferação. (14) -----	29
Figura 8: ROP estágio III com proliferação vítreo-retiniana posterior à crista. A retina avascular apresenta-se fotocoagulada. (14) -----	29
Figura 9: Estádio IV da ROP onde se verifica um descolamento parcial da retina envolvendo a mácula. (72) -----	30
Figura 10: Estádio V da ROP. (72) -----	30
Figura 11: Doença “plus”. (72) -----	31
Figura 12: Doença “pré-plus”. (72) -----	31
Figura 13: Forma particularmente grave de ROP na zona I com ampla área avascular (4), extensa área de neovasos planos (1) e descolamento tracional da retina (2). O nervo ótico (3) está parcialmente oculto pelo descolamento da retina. (14)-----	37
Figura 14: Exame do fundo ocular de um RN prematuro entubado num centro de neonatologia. (70) -----	39
Figura 15: Engorgitamento dos vasos da íris e persistência da túnica vascularizada lentis. (14) --	40
Figura 16: A. Fundo ocular com ROP estágio IV (na forma A). B. Fundo ocular pós-operatório com redução da tração retiniana. (95) -----	49

Lista de tabelas

Tabela 1 - Sequelas resultantes da involução da ROP (segundo o Comité Internacional para a Retinopatia da Prematuridade). (72)-----	35
Tabela 2 - ROP pré limiar (ETROP). (14, 84) -----	39
Tabela 3 - ROP observações subsequentes. (14,23) -----	41
Tabela 4 - Complicações do tratamento ablativo. (14) -----	46

Lista de abreviaturas

RN	- Recém-nascido
AiG	- Recém-nascido com peso apropriado para a idade gestacional
LiG	- Recém-nascido com peso leve para a idade de gestação
HPIV	- Hemorragia peri-intraventricular
LPV	- Leucomalácia periventricular
ROP	- Retinopatia da Prematuridade
FRL	- Fibroplasia retrolenticular
CRYO-ROP	- Cryotherapy for Prematurity Retinopathy
STOP-ROP	- Supplemental Therapeutic Oxygen to Prevent Pré-Threshold Retinopathy of Prematurity
ETROP	- Early Treatment of Retinopathy of Prematurity
VEGF	- Fator de crescimento do endotélio vascular
ILGF	- Fator de crescimento insulina-like
ICROP	- International Classification of Retinopathy of Prematurity
PO ₂	- Pressão de oxigénio
IPM	- Idade pós-menstrual
TAC	- Tomografia Axial Computorizada
LSR	- Líquido sub-retiniano
HOPE-ROP	- High Oxygen Percentage in ROP
LIGHT-ROP	- Light Reduction in ROP study
PDGF	- Platelet Derived Growth Factor
TGF-β	- Transforming Growth Factor-β
HGF	- Hepatocyte Growth Factor
IGF-1	- Insuline Growth Factor-1
PEDF	- Pigment Epithelium Derived Factor

Introdução

Um parto é considerado prematuro quando ocorre antes da 37ª semana de gestação (aproximadamente 259 dias de gestação). Os bebês que nascem nesta condição são designados bebês prematuros ou bebês de pré-termo. (1,2,3)

O recém-nascido (RN) prematuro pode ser classificado em três categorias, em função do peso e da idade gestacional, como:

- ▲ Pré-termo limiar ou Prematuro AiG: bebê que nasce entre as 33 e as 36 semanas de gestação e/ou com peso à nascença entre 1500 e 2500g (RN com peso apropriado para a idade gestacional);
- ▲ Pré-termo moderado ou Prematuro LiG: bebê que nasce entre as 28 e as 32 semanas de gestação e/ou com peso à nascença entre as 1000 e as 2500g (RN com peso leve para a idade gestacional);
- ▲ Pré-termo extremo ou Prematuro de baixo peso: bebê que nasce antes de completar as 28 semanas de gestação e/ou com peso à nascença inferior a 1000g. (2,4,5)

Quanto há idade gestacional, os recém-nascidos prematuros podem ser classificados em vários subgrupos, tais como:

- ▲ 1º subgrupo - com menos de 26 semanas;
- ▲ 2º subgrupo - entre as 26 e as 28 semanas;
- ▲ 3º subgrupo - entre as 29 e as 31 semanas;
- ▲ 4º subgrupo - entre as 31 e as 34 semanas;
- ▲ 5º subgrupo - entre as 35 e as 36 semanas e 6 dias.(2)



Figura 1: Bebê prematuro (3)

O parto prematuro está associado a múltiplos fatores de risco, onde estão implicados fatores bioquímicos, imunológicos, histopatológicos e anatómicos. Os principais fatores de risco associados ao parto prematuro são: gravidez múltipla; história de um parto prematuro anterior; infecções urogenitais ou sistêmicas; má nutrição antes e durante a gravidez; descolamento da placenta e problemas ginecológicos. (6,7)

No que se refere ao aspeto físico, um bebê prematuro caracteriza-se por possuir:

tamanho reduzido, reduzido peso ao nascer, pele fina, brilhante, com uma cor rosada, com uma penugem fina, veias visíveis sobre a pele, pouca gordura sobre a pele, orelhas finas e moles, cabeça grande e desproporcional comparativamente ao resto do corpo, músculos

fracos e atividade física reduzida, reflexo de sucção e de deglutição reduzido, entre outras. (5,8)

Desde a década de 80, as taxas de prematuridade têm vindo a aumentar em muitos países da Europa Ocidental. Em Portugal, apesar do número de nascimentos ter vindo a diminuir ao longo dos últimos anos, a taxa de prematuridade (calculada para bebés nascidos antes das 37 semanas de idade gestacional) tem vindo a aumentar. (8)

Um bebé de pré-termo diferencia-se de um bebé de termo pela imaturidade dos seus órgãos e sistemas de órgãos, tornando-o mais vulnerável a determinadas enfermidades e, também mais sensível a determinados fatores externos (como, por exemplo, à luz e ao ruído). (8)

Os prematuros são fetos que se desenvolvem no meio extrauterino. (9) Neste período o seu cérebro e outros órgãos estão a crescer a uma velocidade maior que em qualquer outro período da vida. Contudo, ao nascerem prematuros, são retirados de um ambiente propício a um correto desenvolvimento e

colocados num ambiente médico, altamente tecnológico que, apesar de necessário para a sua sobrevivência, é de elevado risco para vários órgãos (nomeadamente, pulmão, intestino, olhos, ouvidos e cérebro). (10) Assim, os bebés prematuros, dada a imaturidade que os caracteriza, podem adoecer mais facilmente. O risco associado



Figura 2: RN prematuro. (4)

a este facto revela-se mais elevado quanto maior for o grau de prematuridade e menor for o peso da criança ao nascer. Logo, um bebé que nasce nestas condições deve ser sujeito a cuidados redobrados, uma vez que não teve oportunidade de completar todo o processo de maturação biológica dentro do útero da mãe. (5,8) O avanço tecnológico que permite manter com vida este tipo de recém-nascidos e os limites impostos pela própria viabilidade levou há conclusão de que, atualmente, existem duas fronteiras, uma no limite das 28 semanas e outra no das 31 semanas, entre as quais se englobam grupos de RN com diferentes patologias, diferentes taxas de sobrevivência e diferentes sequelas (quer em número, quer em importância). (2) Os RN prematuros, quando comparados com os RN de termo, possuem maiores probabilidades de terem o desenvolvimento das funções visuais, cognitiva e motora, comprometido. (11) Assim, os RN prematuros são mais propensos a possuírem problemas respiratórios e doenças respiratórias, deficiência intelectual, paralisia cerebral, icterícia, perda de visão e audição, problemas alimentares e problemas digestivos. (3,12) Ao nível do sistema visual, os bebés prematuros são mais propensos que os bebés nascidos de termo para desenvolverem anomalias significativas que podem comprometer a visão da criança. A

condição oftálmica mais frequente em RN pré-termo é retinopatia da prematuridade. Estes bebés possuem taxas mais elevadas de desenvolvimento de ambliopia, estrabismo, erros refrativos, deficiência visual cortical e descolamento de retina. (13,7)

Em Portugal, nos últimos anos, temos vindo a assistir a uma descida das taxas de mortalidade infantil. A inovação tecnológica nos cuidados intensivos neonatais tem permitido a sobrevivência de recém-nascidos prematuros cada vez com menor idade gestacional e, conseqüentemente, com maior risco de desenvolver retinopatia da prematuridade. (14)

Os objetivos deste trabalho são mencionar e aprofundar os conhecimentos a nível das alterações visuais que podem surgir ao longo do crescimento de crianças nascidas prematuras (erros refrativos, alterações funcionais e alterações na retina).

Este trabalho está organizado em três capítulos. No primeiro capítulo é feita uma abordagem ao desenvolvimento ocular ao longo do tempo de gestação, nomeadamente ao desenvolvimento das principais estruturas oculares que, com o nascimento prematuro, podem comprometer a visão da criança. No segundo capítulo são abordadas as alterações sistémicas que podem surgir com mais frequência nas crianças prematuras. A interrupção no desenvolvimento do bebé causa diversas alterações a nível sistémico, uma vez que os principais órgãos destes bebés não têm tempo suficiente para sofrerem um correto desenvolvimento.

E, por fim, no terceiro capítulo são abordadas as alterações oculares que podem surgir nos prematuros, nomeadamente, erros refrativos, desvios oculares, catarata congénita, glaucoma congénito e a alteração retiniana mais frequente nos prematuros (a retinopatia da prematuridade). Os erros refrativos podem ocorrer em crianças nascidas prematuras devido à imaturidade do sistema visual e/ou à retinopatia da prematuridade. As crianças prematuras são mais propensas ao aparecimento de altas miopias, astigmatismo, altas hipermetropias e anisometropias. Em casos mais extremos, estas alterações a nível do erro refrativo na criança prematura podem provocar ambliopia. O estrabismo é outra alteração ocular em que a sua incidência é mais elevada em crianças pré-termo do que em crianças de termo e na maioria dos casos está associada à retinopatia da prematuridade. As crianças prematuras também são mais propensas a apresentarem catarata congénita e glaucoma congénito. Ao nível de alterações na retina, a retinopatia da prematuridade é a alteração mais frequente nas crianças prematuras. A retinopatia da prematuridade é uma doença vaso proliferativa, de etiologia multifatorial, que pode ocorrer em crianças nascidas prematuras e de baixo peso ao nascer. Assim, é feita uma abordagem mais completa desta patologia, ou seja, a nível de patogénese; fatores de risco; caracterização da patologia; diagnóstico e tratamento.

I - Embriologia ocular

1. Desenvolvimento embriológico normal das estruturas oculares

O desenvolvimento do sistema visual (componentes oculares e neurológicos) está incompleto ao nascimento, mesmo em indivíduos saudáveis nascidos de termo. Esta imaturação do sistema visual pode estar influenciada por muitos fatores, nomeadamente, nutrição pré-natal e pós-natal e estimulação visual pós-natal. (15)

O globo ocular é relativamente bem desenvolvido em comparação com o resto do corpo e a fase mais ativa do seu desenvolvimento é por volta dos 6 meses de gestação. A estrutura global do globo ocular inicia o seu desenvolvimento por volta da 7^a semana de gestação e a maioria das estruturas oculares por volta da 22^a semana de gestação. Aos 6 meses de idade gestacional a esclera é constituída por 50 camadas de células, mas estas continuam o seu desenvolvimento (sofrendo mitoses) até ao final do tempo de gestação. (16,17)

O desenvolvimento embriológico inicia-se por volta dos 22 dias de gestação, sob a forma de uma proeminência das paredes laterais do diencéfalo, constituindo os sulcos óticos. Estes, por sua vez, em poucos dias aumentam de tamanho para formar as vesículas óticas, que terminam muito perto da ectoderme superficial. (14,18) Esta proximidade e interação, constitui um forte estímulo indutor para as células ectodérmicas se espessarem e iniciarem o desenvolvimento da vesícula cristalina. Paralelamente a este ocorre um achatamento da face externa da vesícula ótica, levando à formação do cálice ótico. Este processo é assimétrico, começando na margem ventral da vesícula ótica proporcionando a formação de uma fenda, a fissura ótica, que é continua com um sulco no pedúnculo ótico. Assim, forma-se um canal através do qual a artéria hialoide passa para a futura câmara posterior do globo ocular. (14)

A córnea, o cristalino, a retina e a mácula continuam o seu processo de desenvolvimento até ao final do tempo de gestação. A córnea é formada por volta dos 4 meses de gestação, no entanto sofre mudanças estruturais (ao nível do achatamento e do diâmetro) até ao final do tempo de gestação. O cristalino sofre alterações na sua forma ao longo de todo o tempo de gestação. Apesar da divisão celular terminar por volta da 24^a semana de gestação, a superfície retiniana vai aumentando o seu tamanho até ao final do tempo de gestação. (17,19)

Ao longo do período gestacional o globo ocular vai sofrendo alterações de tamanho, sendo estas, mais evidentes nas semanas 16-20; 28-32 e após as 37 semanas de gestação. Investigações por ultrassons intraútero mostraram que o processo de crescimento do globo ocular tem vários picos, nomeadamente nas 16-20 semanas; 28-32 semanas e após a 37^a semana de gestação. (17,20) Estas investigações ainda mostraram que entre a 22^a e a 38^a

semana de gestação o globo ocular sofre um aumento do diâmetro transversal de 6 milímetros e o comprimento axial aumenta cerca de 3,3 milímetros no mesmo período. (17)

2. Desenvolvimento embriológico normal da retina

A retina neural começa a desenvolver-se por volta do 26º dia de gestação, onde a camada interna da vesícula ótica sofre mitoses originando quatro camadas compactadas de células. O desenvolvimento da retina é centrado em torno da mácula e prossegue para a periferia com sucessivas mitoses. Esta atividade mitótica vai diminuindo gradualmente até há 24ª semana de gestação. A parede interna do cálice ótico sofre um espessamento e as células epiteliais iniciam um longo período de diferenciação em neurónios e células fotorreceptoras originando a camada neural da retina. Enquanto que, a camada externa do cálice ótico permanece fina e quase inalterada, constitui a camada do epitélio pigmentar da retina. (14,21)

A via sensitiva da retina é formada por 3 neurónios e é constituída pelas células amácrinas, horizontais e de Muller, que possibilita alcançar um detalhe e qualidade na experiência visual muito superior ao que resultaria de uma via simples de três células. Esta integração e complexidade são conseguidas através de dez camadas, onde o epitélio simples da face interna da vesícula ótica assume a forma de um epitélio colunar pseudo-estratificado e mitoticamente ativo. (14) Este processo apresenta dois gradientes de diferenciação: um inicial quase linear (antero-posterior) e um de natureza horizontal (gradiente dorso-lateral). O gradiente antero-posterior ocorre das camadas internas para as externas e inicia-se com o aparecimento das células ganglionares e subseqüentemente das células amácrinas e horizontais, ficando estabelecidas as camadas interna e externa. Ainda neste gradiente, os neurónios bipolares conjuntamente com os fotorreceptores (cones e bastonetes) são os últimos a diferenciar-se, ocorrendo a emissão de processos celulares entre estas células, que levam à formação das camadas plexiformes. O gradiente dorso-lateral consiste na disseminação horizontal, ou seja, ocorre um conjunto de mitoses sucessivas nas células imaturas dos bordos da retina primordial, originando anéis concêntricos de dimensão progressivamente maior. (14,22) E, por fim, os axónios das células ganglionares iniciam a sua migração em direção ao pedúnculo ótico, crescendo dentro dele até às áreas visuais cerebrais. Todo este processo necessita de um forte poder nutricional obtido através da artéria hialoideia que penetra no globo ocular pela fissura coroideia do pedúnculo ótico. Com isto, origina-se uma porção mais proximal à artéria central da retina e seus ramos. (14)

A diferenciação celular retiniana e a sua estratificação são muito sistematizadas e apoiadas pelas células de Muller, células gliais que a vão apoiar mecanicamente. O seu núcleo situa-se na porção média da camada nuclear interna, mas o seu corpo celular e respetivos prolongamentos estendem-se desde a camada dos fotorreceptores externamente até á camada das fibras nervosas (internamente), separando-a da membrana limitante interna. (14,67)

Paralelamente, os vasos sanguíneos da artéria central da retina acompanham a diferenciação horizontal originando, a nível do disco ótico, os ramos inferior e superior que, por sua vez, constituem arteríolas que sofrem uma bifurcação em ramos nasais e temporais. (14)

Durante o desenvolvimento embriológico normal da retina os vasos crescem de uma forma centrífuga a partir do disco ótico até à ora serrata, ou seja, migram do disco ótico em direção à ora serrata. (23,24)

O desenvolvimento da retina só termina por volta da 3^a semana após o nascimento através do crescimento e maturação das células. (17) No caso de a criança nascer prematura, o crescimento dos vasos retinianos normais pode parar e ocorrer uma proliferação de vasos anormais (crescimento dos vasos de forma irregular e excessiva) por toda a retina que provocará consequências graves na saúde visual da criança. (25,26)

II - Alterações sistêmicas no prematuro

A significativa melhoria nos cuidados intensivos prestados aos recém-nascidos de muito baixo peso tem possibilitado uma maior taxa de sobrevivência deste grupo de crianças e, com isto, a incidência de certas lesões isquêmicas. (27) Com o nascimento prematuro, os principais órgãos do bebê não têm tempo suficiente para sofrerem um correto desenvolvimento e, conseqüentemente, podem surgir diversos tipos de lesões que comprometem a saúde da criança. (28)

Os recém-nascidos prematuros representam uma população de alto risco para danos cerebrais (afetando principalmente a substância branca) e para as incapacidades relacionadas com o desenvolvimento neurológico. (29) As principais lesões isquêmicas associadas ao nascimento prematuro são: leucomalácia periventricular; hemorragia peri-intraventricular; hidrocefalia pós-hemorragica; doença da membrana hialina e displasia bronco-pulmonar. (27,30) A hemorragia peri-intraventricular e a leucomalácia periventricular são as lesões isquêmicas com maior incidência nas crianças prematuras e o risco de ocorrer estas lesões é inversamente proporcional com o peso ao nascer e a idade gestacional. (27)

A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) é a lesão neurológica mais importante no período neonatal, afetando os recém-nascidos prematuros com baixo peso ao nascer (peso inferior a 1750g). Esta patologia pode provocar graves lesões quer a nível motor quer a nível intelectual. (30) A HPIV ocorre devido a uma imaturidade da matriz germinativa, principalmente nos vasos de pequena espessura formados por tecido endotelial. Como o fluxo sanguíneo cerebral depende da pressão arterial sistêmica e o RN de pré-termo não possui autorregulação do sistema cardiovascular, qualquer tipo de variação na pressão arterial sistêmica altera o fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, pode levar ao rompimento dos vasos com a possibilidade de ocorrência de uma lesão sistêmica. (31)

A leucomalácia periventricular (LPV) é outro tipo de lesão isquêmica muito comum em bebês de pré-termo e refere-se a áreas de necrose celular da substância branca numa localização específica do cérebro fetal, adjacente aos ângulos externos dos ventrículos laterais. (32) O correto diagnóstico da leucomalácia periventricular é importante devido à percentagem de sobrevivência de bebês prematuros com esta patologia que desenvolvem paralisia cerebral, deficiência intelectual ou distúrbios visuais. (28)

III - Alterações oculares no prematuro

1. Erros refrativos

Baixo peso ao nascer e retinopatia da prematuridade têm um impacto significativo sobre o estado refrativo a longo prazo. (33) Diversos estudos sobre os erros refrativos em prematuros têm mostrado uma predisposição geral para o aparecimento de miopia associada à presença de retinopatia da prematuridade. (34,35) Apesar de existirem vários estudos que confirmam o aumento da incidência da miopia em crianças prematuras, é importante realçar que, também surgem outros erros refrativos devido à imaturidade do sistema visual. Assim, podem surgir hipermetropias altas, astigmatismos e anisometropias. (7,36,39)

1.1. Miopia

A miopia é uma das mais conhecidas anormalidades associadas ao nascimento prematuro. Existem estudos que comparam bebés prematuros com bebés de termo e provam que os prematuros são mais propensos ao desenvolvimento de miopia em tenra idade e que podem permanecer míopes mais tarde (quer na infância, quer na adolescência). (37,38) A incidência de miopia em recém-nascidos prematuros, com ou sem retinopatia da prematuridade, é de 8% aos 6 meses de idade, podendo ser transitória. (34)

Existem evidências de que o segmento anterior do olho é mais desenvolvido (levando a uma maior profundidade) em crianças nascidas prematuras e, estas possuem córnea e cristalino com maior poder refrativo. Assim, todas estas evidências no desenvolvimento do olho da criança prematura levam ao aparecimento de miopia. (6,39)

A miopia associada ao nascimento prematuro pode ser classificada em três grupos, como: miopia fisiológica e temporária (natural); miopia sem retinopatia da prematuridade e/ou associada a estádios iniciais da doença e, por fim, a miopia associada a estádios graves da retinopatia da prematuridade. (39) O primeiro grupo inclui os recém-nascidos de pré-termo que são, geralmente, míopes até completarem o suposto tempo de gestação. Esta miopia pode ser fisiológica nesta fase da gestação e é secundária a uma câmara anterior pequena, a um aumento da curvatura da córnea e a um cristalino pouco espesso. O segundo grupo inclui os prematuros que desenvolvem miopia de prematuridade. Este tipo de miopia ocorre devido ao comprometimento do desenvolvimento da câmara anterior e é independente do estado da retinopatia da prematuridade. Um olho com miopia da prematuridade caracteriza-se por possuir um pequeno comprimento axial, uma câmara anterior pequena e um cristalino espesso. E, por fim, o terceiro grupo possui as miopias secundárias ao estágio de retinopatia

da prematuridade grave. Neste estágio, a miopia pode variar de alta a baixa e está, provavelmente, associada ao processo da doença e não ao tratamento. (40,41)

A miopia da prematuridade tanto pode surgir em crianças com ou sem ROP. Uma possível explicação para o aparecimento deste tipo de miopia em crianças sem ROP consiste na deformação elipsoide pós-natal do globo ocular, ou seja, alongamento excessivo do globo ocular devido a uma deformação do crânio. (39,42)

1.2. Hipermetropia

Sanders, *et al.* avaliaram o processo de emetropização em crianças nascidas prematuramente, onde verificaram que estas crianças podem desenvolver hipermetropias clinicamente significativas devido ao lento processo de emetropização (consequência da imaturidade do sistema visual). (43)

1.3. Astigmatismo

A curvatura da córnea pode ser influenciada, negativamente, pelo nascimento prematuro, ou seja, bebês prematuros possuem uma córnea mais irregular que os bebês nascidos de termo. (31) Existem alguns estudos que sugerem que a irregularidade da córnea desaparece gradualmente ao longo da infância. (44) No entanto, um estudo em que foi feito um acompanhamento a longo prazo de crianças prematuras e com idades compreendidas entre os 7 e 9 anos, mostrou que a córnea destas crianças demora mais tempo a tomar a forma regular do que a córnea de crianças nascidas de termo. (38)

A maioria das crianças prematuras têm tendência a desenvolver astigmatismo. (38) Este astigmatismo, geralmente, desenvolve-se mais no período neonatal do que nos períodos pré-escolar e escolar. Na maioria dos casos, existe uma relação causal entre o astigmatismo e altas miopias, ou seja, elevados valores de astigmatismo podem contribuir para o desenvolvimento da miopia. Ainda é importante salientar que quanto mais prematura é a criança maior a tendência para desenvolver astigmatismo e miopia. (37) Crianças prematuras que desenvolvam ROP têm maior tendência a desenvolver astigmatismo, especialmente em estádios avançados da doença. (38,45,46) Assim, a prevalência e a quantidade de astigmatismo aumenta como o aumento da gravidade da ROP. (47)

Num estudo de base populacional, onde foi analisado o desenvolvimento de astigmatismo e anisometropia em crianças de pré-termo durante os seus primeiros 10 anos de vida, verificou-se que a quantidade e prevalência de astigmatismo diminuem durante os primeiros dois meses e meio de idade e mantem-se estável até aos 10 anos de idade. A prevalência de astigmatismo contra a regra foi mais elevada nos primeiros anos de vida das crianças prematuras e aos 10 anos de idade a prevalência é mais elevada em astigmatismos a favor da regra. Ainda é

importante referir que, neste estudo verificaram que crianças prematuras com astigmatismos contra a regra e oblíquo necessitam de um maior acompanhamento porque existe um elevado risco de desenvolverem ambliopia. (48) As diferenças no desenvolvimento do astigmatismo ao longo dos primeiros 10 anos de vida de crianças prematuras podem ser devido a uma interrupção no processo de emetropização (mais concretamente, devido a mudanças no comprimento axial do olho, aumento da curvatura da córnea, câmara anterior mais plana e cristalino mais potente). (39,42)

1.4. Anisometropia

Verma M., *et al.* avaliaram o estado refrativo de bebés prematuros e constataram que a anisometropia está significativamente relacionada com baixo peso ao nascer e reduzido tempo de gestação. (49) A incidência de anisometropia em crianças nascidas prematuras com ou sem ROP é superior, comparativamente com crianças nascidas de termo. Nos casos de crianças prematuras com ROP, a incidência e o grau de anisometropia tende a aumentar com o avançar da forma da doença. (28) A prevalência de anisometropia em crianças prematuras sofre poucas alterações ao longo dos primeiros 10 anos de vida, com exceção dos casos em que tiveram ROP em que a prevalência de anisometropias aumenta. (48)

2. Estrabismo

A incidência global de estrabismo em crianças prematuras é superior à incidência em crianças nascidas de termo. (34) O aumento da incidência de estrabismo em crianças nascidas prematuramente tem sido atribuído, no todo ou em parte, à ROP; ao aumento de erros refrativos e ao comprometimento neurológico. (40,50)

O aparecimento de estrabismos nas crianças com ROP tem uma prevalência de 22-47% e cerca de metade destas vão apresentar algum grau de ambliopia. (14)

Diversos estudos efetuados em crianças prematuras têm mostrado que as crianças que desenvolvem ROP (independentemente do estágio da doença) possuem um risco elevado de desenvolverem estrabismo ou miopia comparativamente com crianças prematuras sem ROP. (51) A presença de retinopatia da prematuridade numa fase aguda leva ao aumento da incidência de estrabismo num bebé prematuro. (52) Um estudo prospetivo feito numa população de crianças prematuras mostrou que é mais frequente o aparecimento de exotropia em crianças com ROP em fase aguda do que em crianças sem ROP. Este aparecimento de exotropia também está associado ao surgimento de elevadas miopias neste estágio da doença. (53) No entanto, Schaffer e Quinn verificaram que em crianças prematuras com ROP em estádios iniciais, a endotropia prevalece sobre a exotropia. (54)

Tobias Torp-Pedersen, *et al* realizaram um grande estudo de coorte de base populacional para investigar fatores de risco perinatal de estrabismo, onde verificaram que o baixo peso ao nascer; a reduzida idade gestacional e anomalias congénitas, geralmente estão associados ao desenvolvimento de estrabismo. Estes autores constataram que tanto o baixo peso ao nascer como a reduzida idade gestacional contribuem mais para o risco de desenvolvimento de estrabismo convergente clinicamente significativo do que para o desenvolvimento de estrabismo divergente clinicamente significativo. (55)

3. Catarata congénita

A catarata congénita consiste numa opacificação do cristalino que pode desenvolver-se em meio intrauterino (está presente logo ao nascimento) ou desenvolver-se logo após o nascimento da criança. Este tipo de catarata pode ser uni ou bilateral e é a forma mais grave devido ao seu potencial para impedir o normal desenvolvimento da visão. (56)

A catarata congénita pode resultar de malformações oculares congénitas, infeções intrauterinas, síndromes genéticas, alterações sistémicas com erros inatos do metabolismo, hereditárias, uso de medicamentos, radiação ou serem idiopáticas. (57,58)

Alguns estudos relatam uma maior ocorrência de catarata congénita em crianças com baixo peso à nascença e/ou crianças pré-termo. (58) Num estudo de coorte de base populacional de 2.9 milhões de crianças, verificaram que baixo peso ao nascer está fortemente associado com o aumento do risco de catarata congénita bilateral. Neste estudo, crianças com peso ao nascer inferior a 2000 g possuíram um risco de 10.6 vezes maior do que em crianças com peso ao nascer superior a 3000-3500 g. (58,59)

4. Glaucoma

O termo glaucoma abrange várias doenças com etiologias distintas que compartilham o sinal comum de neuropatia ótica com características patológicas na cabeça do nervo ótico e um padrão específicos de defeitos no campo visual. (60) O glaucoma é uma causa de cegueira que não afeta apenas as faixas etárias mais velhas, mas também os recém-nascidos. (61)

O glaucoma na infância está associado a alterações físicas no olho que são causadas pela pressão intraocular elevada. As principais alterações físicas que podem surgir são o alongamento do olho, turvação da córnea e lesão no nervo ótico. (60,61)

O glaucoma congénito ocorre um em cada 12000-18000 nascimentos e representam cerca de 1% dos glaucomas. É bilateral em aproximadamente 70% dos casos, afeta mais o sexo masculino e manifesta-se antes dos 6 meses de idade em 70% dos casos. (60) O glaucoma congénito primário é a doença hereditária autossómica recessiva mais comum na criança. (61)

Um estudo efetuado numa população de crianças prematuras do Médio Oriente constatou que existe uma correlação positiva entre o diâmetro da córnea, a idade gestacional e o peso. (62)

5. Alterações retinianas no prematuro

A retinopatia da prematuridade é uma doença vascular que surge na retina imatura, incompletamente vascularizada, do prematuro ou crianças de baixo peso durante o seu período neonatal. (63) Esta vasculopatia retiniana é caracterizada pela proliferação anormal de vasos sanguíneos retinianos na junção da retina vascularizada com a retina avascular. (64) Trata-se de uma proliferação fibrovascular que aparece em recém-nascidos prematuros durante o desenvolvimento e maturação vascular da retina. (14)

5.1. História da ROP

Em 1942, Theodore L. Terry descreveu pela primeira vez a forma cicatricial da doença com o nome de fibroplasia retrolenticular (FRL), quando foram relatados os primeiros dados histológicos correspondentes a esta patologia, que hoje designa-se por retinopatia da prematuridade. (14)

Na década de 50, a administração sem controlo de altas concentrações de oxigénio foi responsável pela incidência de elevadas taxas de retinopatia, tornando-se a principal causa de cegueira infantil. (14,65) No final dos anos 50 e início dos anos 60, verificou-se um decréscimo na incidência da FRL devido a limitações impostas no uso de oxigénio. (65) Na década de 60, as unidades de neonatologia começaram a ter maior controlo na administração de oxigénio, com diminuição da incidência de fibroplasia retrolenticular, mas ocorreu um aumento da mortalidade devido a complicações neurológicas e respiratórias. (14)

Na década de 70 a FRL voltou a ter uma significativa preocupação devido aos avanços em neonatologia e tecnologia médica. Nesta década, com o aperfeiçoamento das técnicas de reanimação existiu um aumento na taxa de sobrevivência dos prematuros de mais baixo peso e de menor tempo de gestação, com consequente aumento dos casos de fibroplasia retrolenticular. (14,66) Diversos ensaios clínicos, efetuados na altura, detetaram que a exposição ao oxigénio não era o único fator de risco associado à FRL e mostraram que a exposição à luz, anemia, deficiências vitamínicas, entre outros também são fatores de risco para esta patologia. (65,66)

Nos anos 80, a incidência da FRL começou a aumentar e não havia consenso sobre a forma de controlar a progressão ou a gravidade da doença e não existia qualquer tipo de orientação universal sobre a intervenção. (65) Assim, em 1981, com o aumento da incidência da FRL e a ausência de consenso para travar a progressão da doença, houve a necessidade de

oftalmologistas e neonatologistas unirem-se para discutir/estabelecer critérios de classificação e tratamento da patologia. (14,65) Em 1983, surgiu a Classificação Internacional de ROP que descreve os graus de gravidade baseados em quatro critérios: localização, estágio, extensão e presença da “doença plus”. Desde esta data a fibroplasia retrolenticular passou a designar-se por retinopatia da prematuridade. (14) Este sistema de classificação possibilitou uniformizar critérios e facilitar ensaios clínicos multicêntricos que vieram melhorar o conhecimento da patogenia desta doença e avaliar estratégias de intervenção na sua história natural. (14,65)

Uma análise em grande escala, conhecida como o estudo da *Cryotherapy for Prematurity Retinopathy* (CRYO-ROP), foi realizada em diversos hospitais dos Estados Unidos da América na década de 1980. (66) Este estudo multicêntrico demonstrou a eficácia do uso da crioterapia na ablação da retina avascular periférica no tratamento da ROP mas, apesar do tratamento, existia uma elevada taxa de fracassos especialmente na zona I. Assim, os problemas encontrados neste estudo, levaram ao aparecimento de outros grupos de estudo que efetuaram novos ensaios clínicos, entre os quais se destaca o estudo *Supplemental Therapeutic Oxygen to Prevent Pré-Threshold Retinopathy of Prematurity* (STOP-ROP) e o estudo *Early Treatment of Retinopathy of Prematurity* (ETROP). Estes grupos de estudo, apoiados na evidência clínica, propuseram novos limiares de tratamento da ROP. (14)

5.2. Fisiopatologia

5.2.1. Eventos fisiopatológicos da ROP

Embriologicamente, as camadas internas da retina mantêm-se sem vasos sanguíneos até ao quarto mês de gestação, quando os ramos capilares iniciam o seu crescimento a partir do disco ótico. Esta formação ocorre através de dois processos distintos mas complementares: a vasculogénese (responsável pela formação dos vasos da camada interna ou superficial da retina mais posterior) e a angiogénese (responsável pela formação dos restantes vasos da retina: aumento da densidade vascular da retina posterior; camada plexiforme interna da retina periférica; camada plexiforme externa e capilares radiários peri-papilares). A vasculogénese consiste na formação de vasos a partir de células precursoras vasculares, que se diferenciam e agregam para formar os tubos endoteliais primitivos. (14) Neste processo ocorre a transformação das células fusiformes, já presentes no cone pré-papilar, numa rede capilar. A partir desta rede ocorre a diferenciação e extensão dos vasos sanguíneos de forma centrípeta até à ora serrata nasal, paralelamente à esclera ao longo da superfície retiniana, crescendo na espessura da camada de fibras nervosas da retina. (23) Os quadrantes nasais ficam vascularizados por volta do 8º mês de gestação, porém os quadrantes temporais ficam

totalmente vascularizados após o nascimento. Assim sendo, os quadrantes temporais são a área retiniana mais afetada a nível do compromisso vaso-obliterativo da ROP. (14,23)

No período pós-natal os capilares em desenvolvimento sofrem uma oclusão e uma paragem no seu crescimento, desencadeando uma isquémia das camadas interna da retina (temporal), com o aparecimento de uma zona de demarcação esbranquiçada entre a retina normal e a retina avascular (estádio I ou linha de demarcação). A produção de fatores neo-angiogénicos nesta última zona, leva ao aparecimento de neovasos, sob a forma de tufo capilares junto da linha de demarcação, que pode mesmo aumentar de tamanho e altura transformando-se numa crista (estádio II ou crista). Estes neovasos podem crescer para fora do plano da retina atingindo o humor vítreo (estádio III) e promovem a exsudação, tração e em casos mais extremos descolamento da retina (estádio IV e V). (14)

5.2.2. Etiopatogenia

A retinopatia da prematuridade é a mais importante alteração oftalmológica dos prematuros, que possui uma etiologia multifatorial e apresenta uma relação preponderante com o uso de oxigénio nas fases iniciais de vida do recém-nascido. (14,67) No entanto, existem outros fatores que também desempenham um papel preponderante no aparecimento e evolução desta patologia, nomeadamente: o tempo gestacional, o baixo peso à nascença e aspetos ambientais (hipóxia, hiperóxia, hipercapnia, défice nutricional, anemia, hemorragia intraventricular e acidose metabólica). (14,68)

Do ponto de vista fisiopatológico existem duas fases distintas que caracterizam a ROP. Numa primeira fase (fase I) ocorre a obliteração dos vasos retinianos devido à hiperóxia, seguindo-se de uma isquémia com o crescimento excessivo de neovasos de paredes celulares alteradas (fase II). Nesta segunda fase, pode ocorrer exsudação, hemorragia e descolamento da retina. (14,69) Embora a vascularização normal da retina necessite de um estímulo hipóxico para que ocorra um correto crescimento (modelo da hipóxia fisiológica), um aumento deste estímulo conduz, por sua vez, à ROP. (14)

Na ROP existe um profundo desequilíbrio entre os principais fatores anti-angiogénicos e os mediadores angiogénicos. Os mediadores angiogénicos atingem, por sua vez, em condições de hipóxia, altas concentrações na retina, e provêm da síntese local nas zonas de isquemia, assim como da corrente sanguínea. (14)

A retinopatia da prematuridade está relacionada com o VEGF (Vascular Endotelial Growth Fator) e com fatores não regulados pelo oxigénio (IGF, fator de crescimento insulina-like) que, quando estão presentes em níveis baixos, inibem a vascularização da retina e, quando presentes em excesso, estimulam uma vascularização patológica na retina. (69,70)

O VEGF é o principal mediador angiogénico e atua em dois tipos de recetores, o VEGFR1 e o VEGFR2. A ativação do primeiro conduz à síntese de vasos de parede normal e o segundo leva ao aparecimento de neovasos de estrutura alterada. (14)

Relativamente ao ILGF, fator angiogénico produzido pela placenta e em suspensão no líquido amniótico, é de realçar que as suas concentrações podem servir como indicadores do desenvolvimento da ROP. Ou seja, se logo após o nascimento prematuro existe uma subida das concentrações de ILGF1, existe um correto crescimento vascular e a ROP não se desenvolve. Caso as concentrações de ILGF1 permanecerem reduzidas durante um período de tempo, o crescimento vascular para e a retina avascular torna-se hipóxica. Assim, verifica-se um agravamento da fase I da ROP e, este agravamento condiciona a extensão da fase II. (14,68)

5.3. História natural da ROP

A evolução da ROP relaciona-se mais diretamente com a idade pós-conceção (também designada como idade corrigida) do que com a idade pós-natal. Assim, esta patologia inicia o seu desenvolvimento entre as 32 e as 42 semanas de idade corrigida, sendo este considerado o período mais crucial do seu desenvolvimento, uma vez que é nesta fase que a maioria dos casos regride. (71)

A retinopatia da prematuridade não está presente ao nascimento, podendo a idade do seu início situar-se entre as 29.7 e as 45 semanas pós-conceção. Por isso a Academia Americana de Oftalmologia recomenda que o rastreio seja feito entre as 4 e as 6 primeiras semanas de vida ou entre as 31 a 33 semanas pós-conceção. (14) A regressão vai depender muito da localização e severidade da ROP. A maioria dos casos até ao estágio II, sem existir uma associação à forma “plus”, possuem uma resolução completa. (71)

Segundo a “American Academy of Pediatrics”, a “American Association of Pediatrics Ophthalmology” e a “American Academy of Ophthalmology” a suspeita clínica deve estar sempre presente em neonatos com peso inferior a 1500 g e/ou em neonatos que nascem antes das 28 semanas gestacionais. (71)

Nos recém-nascidos mais imaturos, a retina começa a desenvolver-se a partir da retina nasal, estendendo-se depois às outras regiões. Com isto, a retina temporal é a última a ser vascularizada, e por isso é o local mais frequente de retinopatia, nos bebés mais imaturos. (14) A retina nasal termina a vascularização por volta das 32 e 35 semanas de gestação, enquanto, na retina temporal isto só se verifica por volta da 37ª semana de gestação. Portanto, as crianças que nascem prematuras apresentam retinas com vascularização incompleta e com uma zona periférica avascular, cuja área depende da idade gestacional. Assim, esta condição predispõe o surgimento da ROP. (70)

A sua resolução depende da gravidade que atingiu. Se os estádios II e III não forem ultrapassados, a resolução será completa, sem qualquer tipo de consequência do ponto de vista oftalmológico. (14)

5.4. Classificação da retinopatia da prematuridade

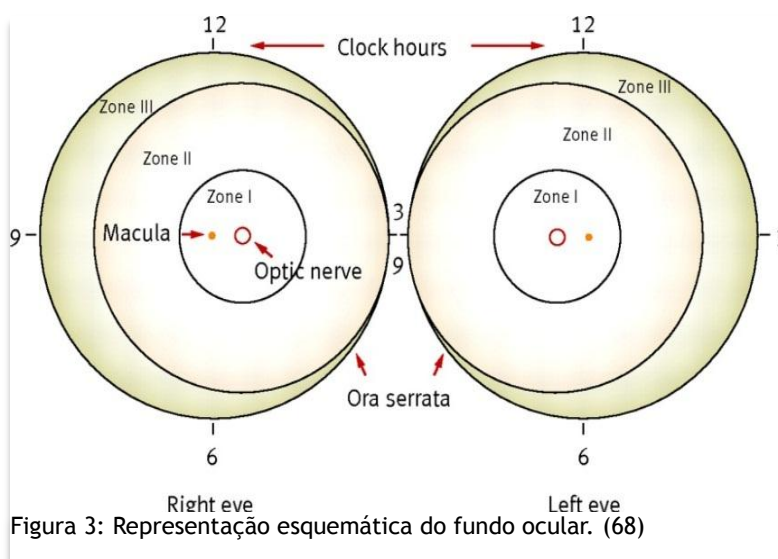
A necessidade de uma linguagem universal que permitisse avaliar e classificar a ROP levou à criação, em 1984, da Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade. (71)

A classificação da retinopatia da prematuridade foi publicada em duas partes, a primeira em 1984 e a segunda em 1987, tomando a designação de ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity). (68,72) Recentemente, em 2005, esta classificação foi novamente revista por um comité internacional de 15 oftalmologistas, provenientes de 6 países e alguns deles membros do comité original do ICROP. Os aspetos em que diferem da classificação original são, essencialmente, a introdução do conceito de uma forma mais virulenta observada nos bebés de mais baixo peso (Agressive Posterior ROP), a descrição de um nível intermédio da doença “plus” (pré-plus) entre vasos do polo posterior normais e a doença “plus” fraca e ainda uma maneira prática de avaliar a extensão da zona I. (14) Esta classificação tem como principal objetivo especificar a localização e a extensão das lesões em fase ativa e em função destas decidir novos diagnósticos oftalmológicos e/ou tratamentos. (67,68)

5.4.1. Localização da patologia

É muito importante definir com exatidão a localização antero-posterior da doença. Uma vez que a vascularização da retina inicia-se a partir do disco ótico, definiram-se três zonas concêntricas centradas na papila (figura 3). (14)

A zona I, é a mais interna, corresponde à zona central no polo posterior do olho, ou seja, corresponde à área da retina englobada por um círculo, cujo raio é o dobro da distância que vai do centro da papila ao centro da mácula. (14,70,73) A presença da doença nesta zona é de extrema importância, pois a área é pequena e as mudanças podem surgir de uma forma muito rápida. Os sinais de agravamento



da doença são a dilatação e o aumento da tortuosidade dos vasos. (69) A zona II forma um círculo fora da zona I de maior raio, sendo este a distância que vai do centro da papila à ora serrata nasal. (14,73) Nesta zona a doença pode progredir rapidamente, mas geralmente

existem sinais de alerta como, por exemplo, o aumento da ramificação da arcada vascular (sinal de que a patologia está a começar a tornar-se agressiva). (69) A zona III é o crescente residual da retina que se estende anteriormente para além da zona II, ou seja, consiste num círculo crescente temporalmente em torno da zona II. (14,69) Normalmente, nesta zona aparece a doença na forma leve e quando isto ocorre é necessária a avaliação da neovascularização de forma contínua. (69) A zona II e a zona III são por convenção mutuamente exclusivas, e portanto só se pode afirmar que a retinopatia se restringe à zona III, se a retina nasal estiver completamente vascularizada até à ora serrata. (14)

5.4.2. Extensão da ROP

A retina é dividida em 12 setores meridionais de 30° que são equiparados às horas de um relógio, tendo assim um máximo de 12 horas (abrangendo cada quadrante 3 horas, equivalente a 90°). O setor das 12 horas compreende o espaço da retina entre as 12 e a 1 hora e assim sucessivamente. (71,73) Ainda é importante salientar que o estágio da doença pode variar entre os setores. (73)

5.4.3. Estadiamento da doença

As alterações retinianas são classificadas em 5 estádios diferentes para designar o tipo de evolução da resposta vascular anormal na junção da zona vascularizada e por vascularizar da retina imatura. (14) Segundo o comité internacional de retinopatia da prematuridade estes 5 estádios podem variar de leve (estádio I) a grave (estádio V), consoante a localização da zona da retina afetada. (72)

5.4.3.1. Estádio I: linha de demarcação

Este estágio caracteriza-se por um crescimento ligeiro dos vasos sanguíneos anómalos, onde existe uma linha demarcada que separa a parte anterior da retina (por vascularizar) da zona posterior a ela (já vascularizada). (14,74)

A linha de demarcação presente

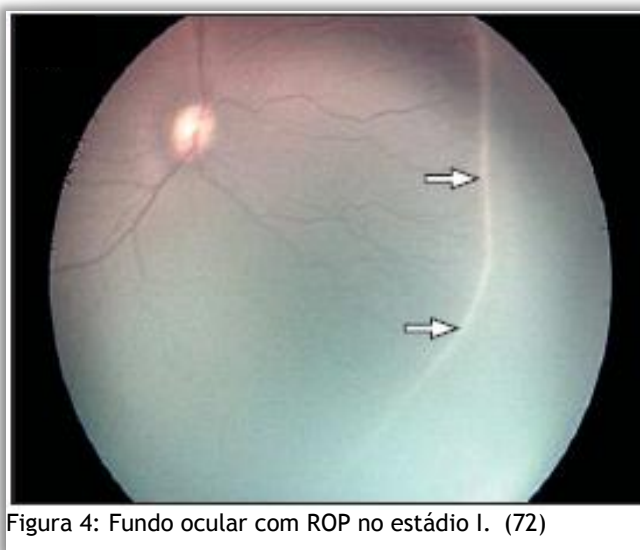


Figura 4: Fundo ocular com ROP no estágio I. (72)

neste estágio da ROP caracteriza-se por ser branca, achatada, encontra-se no mesmo plano da retina e corresponde a uma ramificação anormal da árvore vascular. (74)

Geralmente, nos casos em que este estágio está presente a criança desenvolve uma visão normal sem necessitar de tratamento e não se verifica a progressão da doença. (75)

5.4.3.2. Estádio II: crista

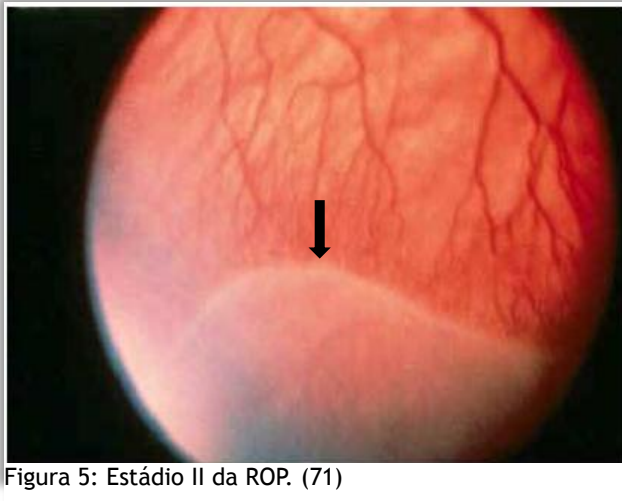


Figura 5: Estádio II da ROP. (71)

Gera-se a partir da linha de demarcação, e é como que uma proeminência desta, acima do plano da retina. Imediatamente posterior a ela, emergem tufos de neovasos, que todavia permanecem no plano da retina. (14)

Neste estágio verifica-se a formação de uma crista larga que separa a retina vascular da retina não vascularizada e ocorre um crescimento moderado dos vasos

sanguíneos anómalos. (69)

A maioria dos casos que atingem este estágio, não necessitam de tratamento e, eventualmente, desenvolvem uma visão normal. (75)

5.4.3.3. Estádio III: proliferação fibrovascular

Desenvolve-se uma neovascularização, com proliferação fibrovascular, a partir da parte mais posterior da crista, em direção ao vítreo. (14) Neste estágio ocorre um crescimento rápido dos vasos sanguíneos anómalos em direção ao centro do olho em vez de seguir o seu padrão de crescimento normal ao longo da superfície retiniana. (75)

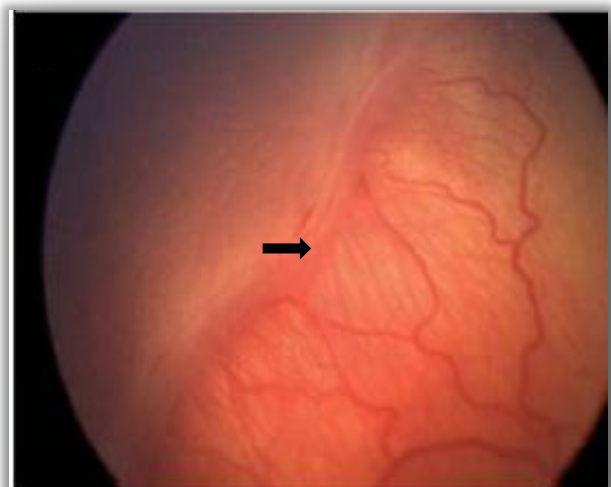


Figura 6: Estádio III da ROP na forma moderada (71)

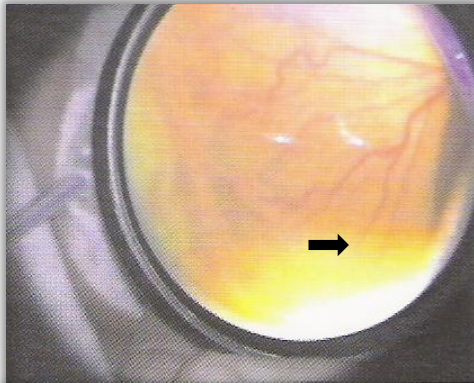


Figura 7: ROP estágio III grave com extensa área de proliferação vítreo-retiniana posterior à crista e múltiplos focos de neovasos posteriores à proliferação. (14)

A neovascularização que se verifica neste estágio da ROP pode ser de 2 tipos: ROP III clássica e ROP III de localização posterior. Na ROP III clássica, a neovascularização é imediatamente posterior à crista fibrovascular e cresce perpendicularmente em direção ao vítreo (figura 7). E na ROP III de localização posterior (zona I ou zona II posterior) a neovascularização é plana sobre a superfície retiniana tendo uma aparência ramificada, sem crista, o que dificulta muito o diagnóstico e a classificação correta deste tipo de

retinopatia que tem uma progressão muito mais agressiva (figura 8). (14)

A neovascularização que ocorre neste estágio também pode ser dividida em ligeira, moderada ou grave, consoante a extensão de tecido fibrovascular que infiltra o vítreo. (14,71) Quando este estágio está presente sob a forma ligeira, a criança não necessita de tratamento e pode desenvolver uma visão normal. No entanto, se o crescimento dos vasos sanguíneos tornar-se grave, este estágio é acompanhado de uma doença que se designa de “doença plus”. O tratamento neste caso será uma boa opção, para tentar evitar o descolamento da retina e, conseqüentemente, passar para o estágio seguinte. (75)



Figura 8: ROP estágio III com proliferação vítreo-retiniana posterior à crista. A retina avascular apresenta-se fotocoagulada. (14)

5.4.3.4. Estádio IV: descolamento parcial da retina

Carateriza-se pelo início do descolamento da retina na crista formada no estágio II. (69) Este estágio possui duas subcategorias: a A, nos casos em que o descolamento não envolve a fóvea, e a B, nos casos que o descolamento envolve a fóvea. (14,69) Ambas as subcategorias deste estágio são descolamentos parciais da retina, circunferenciais, e cuja extensão depende do número de “horas” de proliferação fibrovascular e do seu grau de contração. Inicia-se na zona de ligação da proliferação fibrovascular à retina vascularizada, podendo a contração do tecido fibroso fazer progredir o descolamento, tanto anteriormente, como posteriormente. (14)

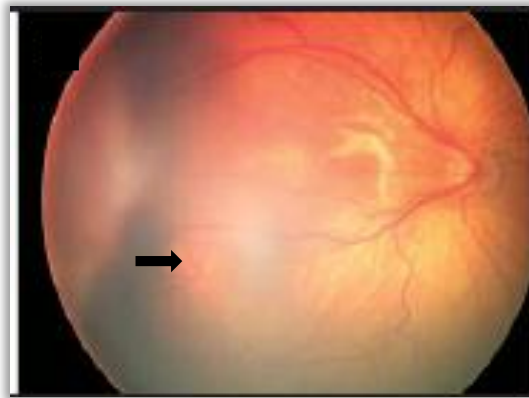


Figura 9: Estádio IV da ROP onde se verifica um descolamento parcial da retina envolvendo a mácula. (72)

5.4.3.5. Estádio V: descolamento total da retina



Figura 10: Estádio V da ROP. (72)

Verifica-se um descolamento total da retina, em forma de funil e pode ser aberto ou fechado nas extremidades anterior e posterior. (74) Geralmente o descolamento da retina é tracional sendo descritos três tipos conforme a forma do funil, que se divide numa parte anterior e noutra posterior. No primeiro tipo, ambas as partes abrem-se, anteriormente e posteriormente, tendo o descolamento uma forma côncava e estendendo-se até ao disco. No segundo tipo o

funil estreita-se tanto na sua parte anterior como posterior, localizando-se a retina deslocada atrás do cristalino. E por fim, no terceiro tipo (pouco frequente), o funil abre anteriormente e estreita-se posteriormente, ou vice-versa. (14,75)

5.4.4. Doença “plus”

A doença “plus” refere-se à dilatação e tortuosidades das artérias e vénulas no polo posterior da retina, ou seja, ocorre uma vasodilatação intensa dos vasos retinianos (artérias praticamente com calibre das veias retinianas) do polo posterior. (14,74,76) Mais tarde, também pode ocorrer engorgitamento vascular da íris, com rigidez pupilar e turvação do humor vítreo. (14,71) O



Figura 11: Doença “plus”. (72)

significado clínico destes sinais é o de estarmos perante um caso de ROP em progressão com um risco elevado de perda visual no RN prematuro. (70)

5.4.5. Doença “pré-plus”

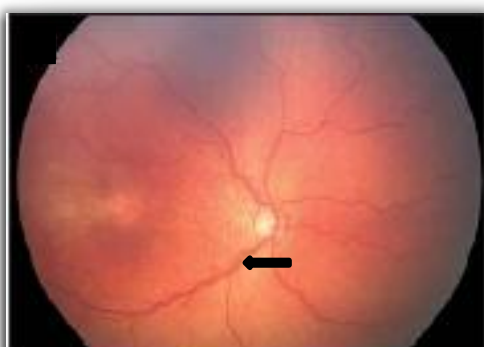


Figura 12: Doença “pré-plus”. (72)

Esta designação é dada a anomalias vasculares do polo posterior que são insuficientes para o diagnóstico da doença “plus”, mas onde já existe uma tortuosidade arterial e dilatação venosa superiores ao normal. (14)

5.4.6. Retinopatia agressiva posterior

É uma forma invulgar, grave e que pode progredir muito rapidamente para o estágio V se não for tratada. Esta forma caracteriza-se pela sua localização posterior e pela gravidade da doença “plus”, sendo observada com mais frequência na zona I, embora também possível de ocorrer na zona II posterior. Ocorre precocemente, com tortuosidade e dilatação vascular, no polo posterior, desproporcionado em relação ao aspeto da retina periférica. (14)

5.5. Fatores de risco

5.5.1. Fatores de risco perinatais da ROP

5.5.1.1. Oxigénio

O suplemento externo de oxigénio nos RN prematuros é considerado o fator de risco mais significativo para o aparecimento da ROP. (14)

O útero materno constitui um ambiente relativamente hipóxico no qual ocorre o desenvolvimento e maturação da retina. É o aumento local do metabolismo, causado pela maturação das células fotorrecetoras, que serve de estímulo hipóxico e induz a produção controlada de fatores angiogénicos (nomeadamente o VEGF) e o crescimento de vasos retinianos normais que satisfazem as crescentes necessidades metabólicas da retina. (14,77)

O oxigénio difunde muito facilmente dos vasos coroídeos, levando a alterações no equilíbrio do balanço oxidante/antioxidante, imprescindível para o normal desenvolvimento da vascularização interna da retina a partir das células fusiformes. Por sua vez, estas células lesadas pelos radicais livres de oxigénio segregam fatores angiogénicos, que são responsáveis pela neovascularização anormal. (67)

Nos casos em que o RN prematuro é exposto, em fases muito precoces da vascularização retiniana, a uma atmosfera com altas concentrações de oxigénio há, para além de uma vasoconstrição, uma inibição da produção de fatores angiogénicos e paragem do crescimento vascular (fase I da ROP). Quando o RN prematuro passa a respirar em ambiente com uma PO_2 (pressão de oxigénio) menor, a retina avascular passa a enviar estímulos isquémicos, havendo um aumento dos fatores angiogénicos que pode levar à proliferação neovascular retiniana (fase II da ROP). Assim, o oxigénio e os fatores angiogénicos estão intimamente ligados no processo da vasculogénese. (14) Assim, em situações em que o RN prematuro permanece em hipóxia durante um longo período de tempo, verifica-se uma superprodução do fator VEGF que estimula a neovascularização indesejada da retina com o surgimento das demais complicações finais da patologia. (70)

Nos últimos anos tem-se verificado uma racional utilização do oxigénio nas unidades de cuidados intensivos de neonatologia, tentando restringir a sua flutuação e diminuindo os níveis de saturação alvo, de modo a diminuir a incidência da ROP e da doença da membrana hialina, não aumentando, por sua vez, a lesão cerebral. (14)

5.5.1.2. Esteroides

A administração pré-natal de esteroides em mulheres em trabalho de parto prematuro tem um papel eficaz na prevenção da mortalidade e morbidade do RN prematuro. Esta administração também desempenha um papel protetor em relação ao aparecimento de ROP, no entanto, se a administração ocorrer após as primeiras 3 semanas de vida, pode ter um efeito adverso na incidência da ROP. (14)

Karma, *et al.* efetuaram um estudo de coorte prospetivo sobre a retinopatia de prematuridade e fatores, onde verificaram que o uso prolongado ou uma maior dose cumulativa de esteroides (administrado para tratar a doença pulmonar crónica após 3 semanas de vida) estava associado com o aumento do risco relativo da ROP em RN de muito baixo peso. (78)

5.5.1.3. Anti-oxidantes

A retina é um tecido suscetível de lesão por stress oxidativo, pelo que o uso de antioxidantes como a vitamina E e D-penicilamida será racional. No entanto a sua administração em RN prematuro não é isenta de riscos e a sua eficácia ainda carece de consistência. (14) Níveis adequados de vitamina E têm efeitos antioxidantes, no entanto, nos últimos anos o suplemento da vitamina E na prevenção da ROP não é consensual. (67) Na maioria dos casos, principalmente em crianças com menos de 27 semanas de gestação a quantidade de vitamina E que possuem não é suficiente para prevenir a formação de junções lacunares nas células fusiformes após estímulo oxidante. (65)

5.5.1.4. Outros fatores de risco

São múltiplos os fatores de risco associados ao desenvolvimento da ROP como, a hemorragia intraventricular, a síndrome de dificuldade respiratória, a displasia bronco pulmonar, o número de transfusões sanguíneas, a septicémia por cândida, convulsões, entre inúmeros fatores. (14,67)

Estes fatores de risco possuem a sua importância no aparecimento e gravidade da ROP, pelo que uma estratégia para diminuir a incidência desta doença será identificá-los e controlá-los com mais eficácia. (14)

5.5.2. Fatores de risco oculares de gravidade da ROP

O principal fator de risco isolado para o desenvolvimento da ROP é a prematuridade mas, atualmente, os conhecimentos sobre os riscos de progressão da doença estão em expansão. (14) O estudo CRYO-ROP forneceu informação sobre a história natural da patologia e definiu

quais os fatores sistêmicos e oculares associados ao desenvolvimento da ROP e ao risco de progressão para estádios avançados com resultados desfavoráveis ao nível da mácula. (14,79) Assim, os principais fatores de risco sistêmicos e oculares associados à ROP são a baixa idade gestacional (ROP zona I), o baixo peso à nascença (doença “plus”), gemelaridade (estádio III), nascimento não hospitalar (extensão do estágio III) e raça branca (dilatação dos vasos da íris). (14)

A localização da doença na zona I é considerada, atualmente, um dos fatores de risco oculares mais importantes de progressão para doença com sequelas graves. Nos casos em que a ROP está presente na zona I existe um risco mais elevado de ocorrerem sequelas do que nos casos em que a patologia está presente na zona II. (14,80)

Nos casos em que a ROP está presente na zona II/estádio III, a “doença plus” condiciona um risco de 62% versus 3% na ROP zona I/II sem “doença plus”. (14)

Quando a ROP está presente no estágio III, por cada hora adicional de extensão (superior a 5 horas) existe um aumento do risco de 26% de ocorrerem problemas a nível da mácula. (14)

A dilatação dos vasos da íris é um fator importante a ter em consideração na avaliação de qualquer retinopatia, uma vez que, a existência de rubeosis iridis (neovascularização da íris) à observação do segmento anterior do RN prematuro, com a consequente má resposta pupilar aos midriáticos, é sinal de alerta para a provável ocorrência de retinopatia na forma grave. (14,79)

A idade pós-menstrual (IPM) e peso à nascença são dois fatores de risco sistêmicos que afetam tanto a incidência como a gravidade da ROP. Assim, quanto mais precoce for o nascimento e menor o peso à nascença, maior é o risco de incidência e gravidade da patologia. (14,67)

O nascimento em meio não hospitalar é um aspeto que deve ser considerado na avaliação do risco de gravidade e progressão da doença. O nascimento não-hospitalar ou em hospitais não especializados em retinopatia da prematuridade reflete, por um lado, mau controlo dos fatores perinatais que influenciam o estabelecimento e função da retinopatia e a referenciação tardia traduz-se em atrasos no diagnóstico e na instituição da terapêutica adequada. (14)

Por fim, a raça também é um fator de risco da ROP, na medida em que crianças caucasianas são mais propensas a desenvolver esta patologia do que crianças de raça negra. (69)

5.6. Involução da retinopatia da prematuridade

A retinopatia da prematuridade é uma patologia autolimitada que progride antes de regredir. (14) Esta patologia começa a desenvolver-se por volta das 32 e as 42 semanas de IPM, sendo este considerado o período mais crucial do seu desenvolvimento, uma vez que é nesta fase que na maioria dos casos ocorre a regressão. (71) Segundo Repka, *et al*, numa análise

prospetiva da retina, o processo da involução inicia-se por volta das 38.6 semanas e termina antes das 44 semanas de IPM em 90% dos casos estudados. (81)

Em cerca de 90% dos casos em que a ROP está sob a forma de estádios I e II verifica-se a regressão da patologia sem deixar sequelas. Grande parte da retinopatia da prematuridade que atinge o estágio III regride espontaneamente, passando da sua forma vaso proliferativa, para uma forma fibrótica, não progredindo para estádios mais avançados. (14)

A regressão da ROP vai depender muito da localização e severidade da doença. Na maioria dos casos, até ao estágio II, sem associação da forma “plus”, existe uma resolução completa. (71) No entanto, a regressão da retinopatia deixa sequelas (tabela 1), devendo realçar-se como características da fase cicatricial a modificação da cor da crista, que passa da cor salmão para um aspeto esbranquiçado, anomalias vasculares com áreas de retina sem vasos, ramificação anormal destes, com formação de arcadas e telangiectasias. Alterações pigmentares com zonas mais ou menos pigmentadas podem ocorrer, assim como fenómenos tracionais, que podem ir de pequena distorção da arquitetura foveolar, até ectopia da mácula e descolamento da retina. (14)

Tabela 1 - Sequelas resultantes da involução da ROP (segundo o Comité Internacional para a Retinopatia da Prematuridade. (72)

	Alterações Periféricas	Alterações Posteriores
Vasculares	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Insuficiência da vascularização periférica da retina; ▲ Ramificação anormal dos vasos retinianos; ▲ Arcadas vasculares com interconexões circunferenciais; ▲ Vasos telangiectásicos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Tortuosidade vascular; ▲ Rectilinizacão dos vasos sanguíneos na arcada temporal; ▲ Diminuição no ângulo de inserção da arcada temporal “maior”
Retinianas	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Alterações pigmentares; ▲ Alterações da interface vitreoretiniana; ▲ Retina fina; ▲ Pregas periféricas; ▲ Membranas vítreas, com ou sem inserção na retina; ▲ Degenerescência tipo “lattice”; ▲ Descolamento da retina tracional - regmatogéneo; ▲ Rasgaduras retinianas 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Alterações pigmentares; ▲ Distorção e ectopia da mácula; ▲ Estiramento e preecamento da retina na região macular e em direção à periferia; ▲ Alterações na interface vitreoretiniana; ▲ Membrana vítrea; ▲ “Dragging da retina em direção ao disco ótico; ▲ Descolamento da retina tracional - regmatogéneo.

5.7. Sinais da ROP

Quer pelas características clínicas, quer pelo grupo etário em que se manifesta, não existem sintomas ou sinais que façam com que os médicos neonatologistas, ou as pessoas diretamente envolvidas com estas crianças possam aperceber-se da iminência do problema que se pode desencadear. Assim, é de extrema importância que os prematuros sejam observados, diretamente, por oftalmologistas especializados neste tipo de retinopatia de forma a seguir a evolução e a identificar os sinais de risco mais precoces, assim como o momento em que o risco desapareceu ou se tornou mínimo. (14)

Deve ser definida como ROP de risco a retinopatia em que se manifesta qualquer das seguintes situações: 1) retinopatia pré-limiar, 2) retinopatia limiar, 3) qualquer estágio de retinopatia, desde que acompanhado de “doença plus” e 4) estágio III com “doença plus”. (82) A terceira categoria pode ser considerada uma subcategoria da primeira, mas deve ser separada para realçar o considerável aumento de risco dos olhos com “doença plus”. (14) E a quarta categoria representa uma fração de olhos da primeira e da segunda, que têm risco de grave evolução e que assim foram identificados no “Early Treatment for ROP trial”. (83)

Os indicadores de risco mínimo são: 1) a vascularização da zona III sem retinopatia prévia na zona I ou II, 2) a vascularização completa da retina e 3) uma idade de 45 semanas pós-menstrual sem nunca ter tido ROP pré-limiar ou pior. (83)

5.8. Descolamento da retina na ROP

A International Classification of Retinopathy of Prematurity classifica os descolamentos da retina em estádios IV A, IV B e V. (72) No entanto, existem autores que usam os termos predominantemente exsudativo ou predominantemente tracional para classificar os descolamentos da retina na ROP. (14)

5.8.1. Descolamento de retina exsudativa

O descolamento exsudativo tem uma forma característica: a retina é lisa e convexa para o examinador e o líquido sub-retiniano (LSR) que se forma desloca primeiro a crista evoluindo de seguida em direção à mácula. Este descolamento da retina é muito menos frequente desde que a crioterapia passou a ser substituída pela laserterapia no tratamento da ROP. (84)

O conteúdo primário do LSR na ROP é sangue e associa-se este tipo de deslocamento da retina à exsudação a partir de estruturas vasculares, criando líquido no espaço sub-retiniano. (14)

5.8.2. Descolamento da retina tracional

O mecanismo do descolamento tracional envolve uma das mais interessantes características da evolução do olho prematuro: o sistema hialoideu em involução e a túnica vasculosa lentis. Neste tipo de descolamento verificam-se pregas retinianas, de declives marcados, tracionadas em direção ao centro do olho e vasos tortuosos. A tração tem geralmente uma direção dominante primeiro em direção ao centro do olho porque a crista contrai circunferencialmente e puxa a retina nessa direção e, depois, posteriormente em direção ao nervo ótico ou anteriormente em direção ao cristalino. (14)

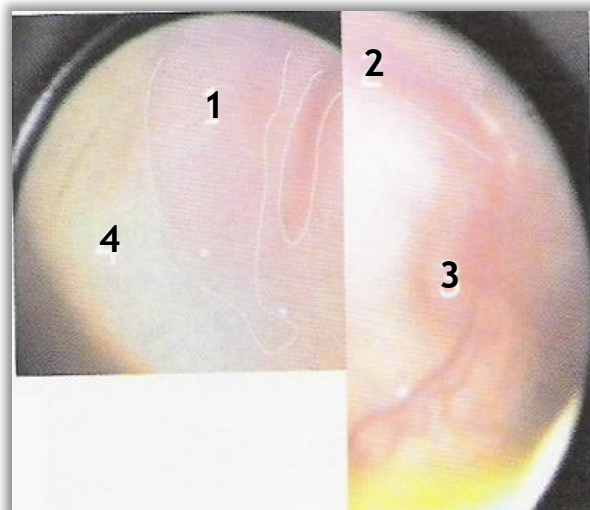


Figura 13: Forma particularmente grave de ROP na zona I com ampla área avascular (4), extensa área de neovasos planos (1) e descolamento tracional da retina (2). O nervo ótico (3) está parcialmente oculto pelo descolamento da retina. (14)

A configuração do descolamento de retina depende dos vetores das forças envolvidas, como: 1) forças tangenciais provocadas pela proliferação retiniana cuja contração origina pregas radiárias, 2) ligação crista-cristalino em que o vítreo puxará a retina em direção à média periferia do cristalino, 3) ligação crista-crista que representa condensação vítrea que tenderá a encerrar anteriormente o funil de deslocamento, 4) ligação crista-corpo ciliar mais rara e com direção antero-posterior e, por fim, 5) ligação ao remanescente do sistema hialoideu ou haste do disco (figura 13). (14)

Quando um RN prematuro é observado algumas semanas após o seu nascimento, ou seja, durante o período de atraso de desenvolvimento vascular da retina e na fase de apoptose ativa do sistema hialoideu e da túnica vasculosa lentis, só os vasos hialoideus ou alguns poucos vasos persistentes no cristalino estão visíveis. A isquemia da retina avascular provoca um aumento da atividade angiogénica (aumento da ação do VEGF) com diminuição da apoptose do endotélio hialoideu, o que resulta em visualização clínica da vascularização hialoideia e rubeosis iridis. Para além disso, o aumento de enzimas proteolíticas podem libertar ou ativar fatores de crescimento na matriz extracelular que promovem fibrose. E o aumento da concentração de ácido hialurónico no vítreo secundário promove a liquefação vítrea que se verifica nos estádios tardios da ROP, o que origina menor tamponamento interno e permite que a retina seja “empurrada” (descolamento da retina exsudativo) ou “tracionada” (descolamento da retina tracional) em direção ao centro do olho. (14)

Os olhos com ROP que foram atempadamente e apropriadamente tratados com laser, o tipo de descolamento predominante é o tracional, pois o laser produz um olho “avascular” com diminuição da exsudação sub-retiniana. (14)

5.9. Aspectos clínicos

É de extrema importância que todos os profissionais de saúde que lidam com prematuros saibam que a boa prática médica implica que os RN em risco sejam observados regularmente, de acordo com protocolos precisos, por um profissional de saúde com a imprescindível motivação e experiência. (14)

Um grupo americano que faz parte do “CRYO-ROP Study Group” (grupo multicêntrico que estuda a 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 as 4 e as 6 semanas de vida. Ou seja, o primeiro exame do prematuro deve ocorrer antes do bebê sair da unidade de cuidados neonatal, pois a maioria dos bebês de risco ainda está internado com 4 ou 6 semanas de vida. (23)

O “CRYO-ROP Study Group” possui 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” defendem que todos os bebês prematuros com menos de 1500g e/ou idade gestacional inferior a 28 semanas devem ser examinados. (23) A “American Academy of Pediatrics”, a “American Academy of Ophthalmology” e a “American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus” recomendam pelo menos duas observações do fundo ocular, com oftalmoscopia indireta e sob dilatação oftalmológica, a todos os latentes com peso ao nascer inferior a 1500g ou com idade gestacional inferior ou igual a 30 semanas, e em crianças selecionadas com peso ao nascer compreendido entre 1500 e 2000g ou com idade gestacional superior a 30 semanas com um percurso clínico instável. (85)

É importante salientar que a criança prematura necessita de ser exposta a revisões oftalmológicas de rotina até ao desenvolvimento total da visão (por volta dos 7/8 anos de idade) pois, além da diminuição da visão devido ao problema retiniano em si, o prematuro pode desenvolver ambliopia (que deve ser diagnosticada e tratada apropriadamente), além de apresentar maior incidência de estrabismo, miopia e anisometropia. (23)

5.9.1. Rastreio da fase-aguda da ROP



Figura 14: Exame do fundo ocular de um RN prematuro entubado num centro de neonatologia. (70)

Atualmente são consideradas algumas premissas fundamentais no rastreio da ROP. Apesar de existirem diversos estudos que estabelecem critérios consistentes de consenso internacional, existe sempre a necessidade de uma atualização permanente. (14) A oftalmoscopia indireta é dos exames mais importantes para se efetuar no rastreio da ROP. O oftalmologista deve ser capaz de reconhecer a localização e sinais progressivos da ROP de acordo com a Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade, registando corretamente

o resultado da observação. (14) Ainda é importante salientar que este profissional de saúde deve estar ciente dos novos parâmetros de tratamento sugeridos recentemente pelo estudo para o Tratamento Precoce da ROP (ETROP), sistematizado na tabela 2. (86) O exame do fundo do olho em RN prematuros extremos, quando efetuado antes das 6 semanas de vida, é tecnicamente difícil de ser realizado. Isto deve-se ao facto de, na maioria dos casos, estes bebés apresentarem opacificação parcial dos meios ou devido à presença de vascularização na córnea, no cristalino ou mesmo no corpo vítreo, o que impossibilita uma boa visibilidade do fundo ocular. (70)

Tabela 2 - ROP pré limiar (ETROP). (14, 84)

ROP tipo I	ROP tipo II
Zona I - qualquer estágio acompanhado de doença "plus" Zona I - estágio III sem doença "plus" Zona II - estágio II e III acompanhado de doença "plus". <p style="text-align: center;"><u>Tratar</u></p>	Zona I - estágio I ou II sem doença "plus" Zona II - estágio III sem doença "plus" <p style="text-align: center;"><u>Observar</u> (até atingir a ROP tipo I ou doença limiar - threshold ROP)</p>

Para se efetuar um exame do fundo ocular em RN prematuros são selecionados, habitualmente, todos os RN prematuros com peso à nascença inferior a 1500g ou de idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas. No entanto, podem existir exceções, nomeadamente, RN prematuros com peso à nascença compreendido entre as 1500 e 2000g ou idade gestacional superior a 32 semanas que foram sujeitos a ventilação prolongada ou se, por alguma razão, o pediatra ou neonatologista consideram estar perante um caso de alto risco. (14)

O início do rastreio deve ser baseado na idade pós-menstrual do RN prematuro dado que o início da doença aguda se correlaciona melhor com a idade pós-menstrual (idade gestacional + idade cronológica) que com idade cronológica. (14)

O exame oftalmológico é efetuado sempre sob midríase medicamentosa: habitualmente é utilizada a Tropicamida a 0.5% (embora com tempo de ação mais curto, provoca menos efeitos secundários que o ciclopentolato) e Fenilefrina a 2.5%;

três aplicações de cada, com intervalos de 5 minutos, são habitualmente suficientes para se conseguir uma boa midríase. (14,23) A utilização de anestésico tópico (oxibuprocaina 4 mg/ml) assim como emprego de pacificador (chucha) ou sacarose oral podem contribuir para um exame mais calmo e completo. (14)

O oftalmologista deve estar ciente que a informação a reter durante a observação ocular do RN prematuro não se limita à observação simples da retina. O segmento anterior constitui uma fonte importante de dados clínicos a registar cuidadosamente. (14,23) A presença de engorgitamento vascular iridiano, dificultando a midríase, pode significar atividade e gravidade acrescentada da patologia, condicionando o prognóstico e tratamento. A túnica vascular do cristalino provocada pela imaturidade ocular também é sinal de alerta para dificuldades na observação e eventual tratamento laser. (14) Depois deve avaliar a extensão da patologia ao nível da retina, iniciando pela retina nasal e verificando então toda a junção entre a zona vascular e a avascular da retina em todos os 360° e classificar a doença (se existe linha de demarcação, degrau, proliferação extra-retiniana ou descolamento da retina parcial ou total). (23)

As observações subsequentes são propostas pelo oftalmologista conforme os sinais de ROP detetados, como está sintetizado na tabela 3. (14)

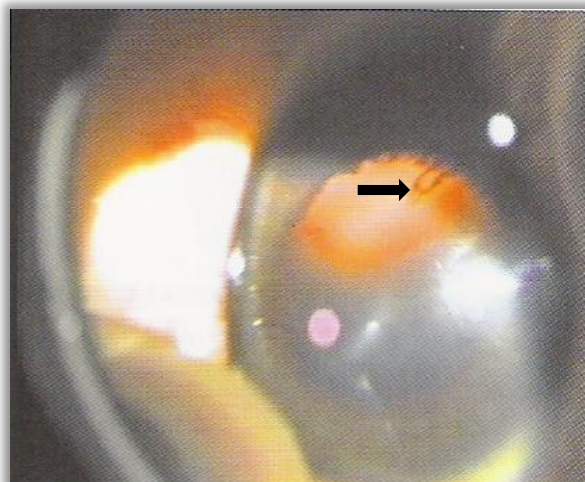


Figura 15: Engorgitamento dos vasos da íris e persistência da túnica vascular lenticular. (14)

Tabela 3 - ROP observações subsequentes. (14,23)

Observação após 1 semana ou menos	ROP estágio I ou II	Zona I
	ROP estágio III	Zona II
Observação após 1 ou 2 semanas	Vascularização imatura	Zona I sem ROP
	ROP estágio II	Zona II
	ROP em regressão	Zona I
Observação após 2 semanas	ROP estágio I	Zona II
	ROP em regressão	Zona II
Observação após 2 ou 3 semanas	ROP estágio I ou II	Zona III
	ROP em regressão	Zona III

A presença de ROP limiar (Threshold ROP) deixa de representar o momento ideal para o tratamento desta patologia, passando este a ser aquando da presença da doença pré-limiar de alto risco. No entanto mantém-se a indicação de que, sempre que possível, o tratamento deve ser instituído nas 72 horas após o diagnóstico de “doença tratável” para minimizar o risco de descolamento da retina. (14)

As observações da fase aguda da ROP podem terminar quando a idade do prematuro e os dados fundoscópicos o permitirem. (14) Após a alta, devem ser criados os mecanismos de acompanhamento em ambulatório dos RN prematuros, necessitando de consultas periódicas a fim de acompanhar a resolução da ROP, detetar e resolver as restantes causas de morbilidade oftalmológica associada à prematuridade. (87)

5.9.2. Telemedicina

Atualmente, um aspeto em foco, transversal a todas as especialidades médicas, é a aplicação da moderna tecnologia de imagem digital e análise avançada de imagem na melhor documentação e quantificação das patologias. Relativamente à ROP, projetos germânicos tentaram colmatar carências pontuais de oftalmologistas diferenciados em áreas mais remotas, evitando o envio dos prematuros aos centros hospitalares fora do tempo mais oportuno para um tratamento eficaz através da telemedicina, mais precisamente, através de

imagens colhidas por uma RetCam 120. Todas as imagens obtidas são transferidas para um centro de leitura onde é tomada a decisão de um eventual tratamento. (14)

A telemedicina possibilita captar imagens digitais do fundo do olho e permite a documentação de todos os casos para uma análise da evolução da patologia ao longo do tempo, antes e após o tratamento. Armazenar estas imagens para a posteridade facilita as comparações com outros casos, por outros especialistas, e tem implicações médico-legais. (88)

5.9.3. Periodicidade de observações a médio-longo prazo

É importante que os pediatras e pais sejam bem informados das patologias associadas à ROP, quer a nível ocular (como, por exemplo, o descolamento da retina, estrabismo, miopia) quer a nível sistémico e funcional, que necessitam de acompanhamento e tratamento no período após a alta. (14) Assim, o RN prematuro necessita de revisões oftalmológicas de rotina até o desenvolvimento total da visão (por volta dos 7-8 anos de idade) pois, além da diminuição da acuidade visual devido ao problema retiniano, o prematuro pode desenvolver ambliopia (que deve ser diagnosticada e tratada adequadamente) além de apresentar maior incidência de estrabismo, miopia e anisometropia. (68)

Sequelas e patologias como cataratas nucleares precoces e glaucoma, retinopatia exsudativa e descolamento regmatogéneo da retina (cujo tratamento cirúrgico é tecnicamente mais complicado) justificam a necessidade de um acompanhamento oftalmológico durante toda a vida das crianças nascidas prematuras. (14)

5.10. Diagnóstico diferencial

Segundo as diretrizes estabelecidas pela “American Academy of Pediatrics”, pela “American Association for Pediatric Ophthalmology” e pela “American Academy of Ophthalmology”, a suspeita clínica deve estar sempre presente em neonatos com peso inferior a 1500 gramas ou neonatos nascidos antes das 28 semanas gestacionais. No entanto, todos os RN com peso superior a 1500 gramas mas que apresentem fatores de alto risco para a ROP, como a necessidade de serem expostos a oxigénio suplementar prolongado, também devem ser sujeitos a uma análise detalhada porque podem desenvolver ROP. (23,71)

O diagnóstico diferencial da ROP deve conter o retinoblastoma, catarata congénita, doença de Norrie, vítreo-retinopatia exsudativa familiar, doença de Coats e vítreo primário hiperplásico persistente. (23) A síndrome de Norrie (anomalia recessiva ligada ao sexo) e a vítreo-retinopatia exsudativa familiar (anomalia autossómica dominante) são patologias da formação da retina e apresentam um aspeto fundoscópico muito semelhante com a ROP. (7)

Nos estádios mais precoces da ROP, o principal diagnóstico diferencial é a vítreo-retinopatia exsudativa familiar, que possui aspetos que, quer na fase aguda, quer na fase mais tardia, podem ser indistinguíveis da ROP. Com efeito, mesmo ocorrendo em crianças que podem ser de termo, na sua fase aguda pode apresentar ausência da vascularização retiniana periférica, exsudados retinianos e neovascularização extra-retiniana. A sua evolução pode levar a alterações tardias semelhantes, como “dragging” temporal da mácula, membranas no vítreo, tração vítreo-retiniana, rasgaduras e descolamento da retina. (14)

Nas formas mais avançadas da ROP, esta patologia deve ser distinguida das outras patologias que podem causar leucocória, como o vítreo primário hiperplásico persistente, o retinoblastoma e a doença de Norrie. (14)

O vítreo primário hiperplásico persistente consiste numa anomalia congénita, geralmente unilateral e acompanhado de outras malformações do segmento anterior, como micro-córnea, câmara anterior estreita e processos ciliares mais alongados. (14,89) No segmento posterior observa-se membranas vítreas e um pedículo contendo restos da artéria hialoideia, assim como retrações e pregas na retina, com maior ou menor extensão. (14)

O retinoblastoma, além de ter uma história clínica diferente, é também distinguível do ponto de vista ecográfico e no TAC. E, por fim, a doença de Norrie, é rara e é caracterizada por displasia retiniana, surdez e atraso mental, podendo mimetizar a ROP nos seus estádios mais avançados. (14,82)

5.11. Prevenção da ROP

A prevenção da ROP requer uma abordagem multidisciplinar com um envolvimento de neonatologistas, enfermeiros e oftalmologistas, no sentido de implementar um programa eficaz de triagem e prevenção da cegueira devido a ROP. (69)

A medida preventiva mais eficaz é, para além de evitar o parto prematuro, a existência de um controlo rigoroso dos níveis de oxigénio a que a criança é exposta. Esta medida deve ser tomada em conta desde o momento do nascimento, ao momento de reanimação na sala de parto até ao momento de acompanhamento constante da equipa médica e de enfermagem no sentido de evitar aumentos desnecessários dos níveis de oxigénio. (90)

As intervenções para a prevenção da cegueira causada pela ROP podem ser subdivididas em medidas de prevenção primária, secundária e terciária. (68)

5.11.1. Medidas de prevenção primária

- ▲ Prevenção de parto prematuro;
- ▲ Educação no sentido de evitar a gravidez na adolescência;
- ▲ Redução das taxas de cesariana;

- ▲ Acompanhamento pré-natal para detecção e tratamento de infecções;
- ▲ Intervenções pós-natais com o intuito de reduzir o risco de ROP. (67,68)

5.11.2. Medidas de prevenção secundária

- ▲ Tratamento médico da ROP;
- ▲ Intervenções cirúrgicas. (68)

5.11.3. Medidas de prevenção terciária

- ▲ Cirurgia vitreoretiniana para estádios IV e V da doença;
- ▲ Intervenção precoce e habilitação visual com recursos óticos. (68)

5.12. Tratamento da ROP

5.12.1. Tratamento ablativo - crioterapia e laserterapia

O tratamento da ROP consiste na ablação da retina avascular periférica com fotocoagulação a laser ou crioterapia e varia segundo o estágio da patologia. (68,76)

O estudo CRYO-ROP elaborado nos anos 80 teve a virtude de provar a eficácia e a segurança da ablação da retina avascular por crioterapia transescleral em RN prematuros com ROP limiar. Este estudo permitiu lançar resultados periodicamente ao longo de 15 anos, constituindo uma base de dados única sobre a ROP, servindo de ponto de partida para outros estudos que foram surgindo (STOP-ROP, HOPE-ROP, LIGHT-ROP, ETROP). O aparecimento de sistemas laser acoplados a oftalmoscópios indiretos permitiu, a partir dos finais da década de 80, fazer a ablação laser da retina avascular de um modo tão ou mais eficaz que a crioterapia transescleral, mais controlado e com menos complicações intra e pós-operatórias. (14)

Os primeiros resultados do estudo CRYO-ROP foram muito promissores, revelando uma diminuição em cerca de 50% dos resultados estruturais desfavoráveis (21.8% vs 43% em RN prematuros tratados vs RN prematuros não tratados) se o tratamento ablativo fosse aplicado a olhos com ROP na forma limiar e num intervalo de 72 horas após o estadiamento. (14) Segundo este estudo, RN prematuros que possuem a ROP na forma limiar devem ser tratados, pois 50% dos casos podem evoluir e ter um desfecho desfavorável. Os resultados deste estudo demonstraram uma redução de 50% da incidência de descolamento da retina com um ano de idade (mais precisamente, de 33% para 18%) e a redução da incidência de acuidades visuais baixas (de 56% para 35%) com o tratamento. (68)

No último trabalho apresentado no âmbito do estudo da CRYO-ROP, aos 15 anos de seguimento, as percentagens relativas mantêm-se estáveis, havendo no entanto a salientar um aumento da incidência de descolamentos da retina à custa do aparecimento da incidência de novos casos de descolamento da retina tardio em crianças e jovens adultos que anteriormente estavam classificados como sucessos anatómicos. (14,68) Assim, estes resultados colocam a ROP como uma doença para a vida e os adultos que tiveram ROP limiar como necessitando de observações periódicas. (14)

Em 2000, o National Eye Institute desenhou o ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity), um estudo randomizado, prospetivo, multicêntrico com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da ablação mais precoce (pré-limiar) versus mais tardia (limiar) da retina avascular no controlo da ROP com gravidade moderada a grave. (14,91) Assim, o objetivo primário deste estudo era a melhoria dos resultados funcionais e, secundariamente, a melhoria dos resultados estruturais, já que os primeiros eram consistentemente piores que os segundos no estudo CRYO-ROP. (14)

O tipo de tratamento da ROP pode variar consoante o estágio em que a ROP está presente no RN prematuro, como: (76)

- ▲ Crioablação retiniana ou laser-ablação retiniana - quando a ROP alcança o estágio III com “doença plus” na zona I ou na zona II, com uma extensão de 5 ou mais horas contínuas ou 8 horas cumulativas, perfazendo 30°. Tanto a crioablação como a laser-ablação devem ser aplicados na zona avascular da retina.
- ▲ Introflexão escleral com ou sem elemento circular - quando a ROP atinge o estágio IV A, IV B ou estágio V.
- ▲ Vitrectomia “Open Sky”, Via Pars Ciliaris ou Via Límbica - quando a ROP alcança o estágio V.

5.12.1.1. Crioterapia transescleral

A crioterapia da retina periférica, realizada no estadiamento de ROP III, doença limiar, aplicada na região avascular periférica da retina, previne a progressão da ROP num número muito significativo de RN prematuros. (70)

Neste tipo de tratamento a anestesia aconselhada é a anestesia geral, embora não se exclua a sedação, anestesia loco-regional ou tópica. Sob visualização com oftalmoscópio indireto, é feita uma primeira fila de crio-aplicações ao nível da ora serrata, seguida de aplicações mais posteriores, contínuas mas sem se sobreporem. O branqueamento da retina é o limite de cada aplicação e o objetivo é uma ablação completa da retina avascular entre a ora serrata e o limite anterior da crista, excluindo-a. Quando necessário, poderá desbridar-se a conjuntiva entre os músculos para um acesso mais fácil à retina posterior, passando a cirurgia a ser feita de um modo assético. Ainda é importante salientar que no pós-operatório pode ser necessário aplicar cicloplégico e antibiótico associado a corticoide. (14)

Este tipo de tratamento, apesar de eficiente para induzir a regressão da ROP, tanto pela destruição dos fatores angiogénicos na retina periférica quanto pela indução de fatores anti-angiogénicos, apresenta a desvantagem de causar diversas complicações intra e pós-operatórias descritas na tabela 4. (14,70)

Tabela 4 - Complicações do tratamento ablativo. (14)

Oculares	Sistémicas
<ul style="list-style-type: none"> ▲ Queimaduras da córnea, da íris ou da túnica vascularizada lenticular; ▲ Hifema; ▲ Laceração/hemorragia conjuntival; ▲ Oclusão da artéria central da retina; ▲ Catarata; ▲ Síndrome isquémica do segmento anterior; ▲ Uveíte; ▲ Ruptura da membrana de Bruch - hemorragia coroideia; ▲ Hemovítreo. 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Apneia, bradicardia, arritmias; ▲ Cianose; ▲ Necessidades de re-intubação.

5.12.1.2. Tratamento com laser

Em 1970, o uso de fotocoagulação com arco de xenon para o tratamento da ROP apresentou certas dificuldades técnicas no procedimento, o que forçou o abandono deste tipo de tratamento. (14) Em 1986, após o aparecimento de sistemas de transmissão de laser acoplados ao oftalmoscópio indireto, Tamai apresenta um trabalho sobre o uso de fotocoagulação da retina avascular e da vascularizada posterior à crista em olhos com ROP. (14,70) E em 1990 Landers *et al.* descreveram uma fotocoagulação laser da retina avascular, o padrão do estudo CRYO-ROP. Desde então a ablação laser da retina avascular tem sido cada vez mais usada pelos que tratam RN prematuros com ROP. (14,92)

A fotocoagulação laser começou a ser desenvolvida posteriormente à crioterapia e assume-se atualmente como a técnica standard. É realizada através da pupila com lentes de condensação 20D ou 28D. As vantagens desta técnica incluem a sua facilidade de execução, portabilidade, o desenvolvimento de menos complicações sistémicas e também o facto de poder ser executada com anestesia tópica. (71)

Os RN prematuros expostos a este tipo de tratamento devem ser examinados uma semana após a execução da técnica de forma a procurar áreas incompletamente tratadas. A

persistência da “doença plus” ou a proliferação fibrovascular são indicações formais para tratamentos adicionais. Esta técnica não está isenta de riscos, apesar de estes surgirem com menor frequência, as complicações mais frequentes são a isquemia do segmento anterior, catarata e as queimaduras da córnea ou da íris. (71)

Este tipo de tratamento é pouco traumático, preciso e tão ou mais eficaz que a crioterapia e com menos efeitos oculares ou sistêmicos. Embora o laser possa ser aplicado por via trans-escleral, a via trans-pupilar é a mais utilizada. (93)

Existem vários estudos que comparam a eficácia da fotocoagulação laser com a da crioterapia. Muitos evidenciam uma eficácia semelhante, embora estudos mais recentes apresentam melhores resultados estruturais e funcionais com a fotocoagulação laser, a qual está associada a uma menor incidência de miopia a longo prazo. (14)

São vários os comprimentos de onda dos laser que podem ser utilizados, havendo uma discreta vantagem para o diodo infravermelho com um comprimento de onda de 810 nm, por ser menos absorvido pela túnica vascular do cristalino, evitando com isso queimaduras desta estrutura ocular e consequente formação de catarata. (14,93)

Quando o RN prematuro apresenta critérios de gravidade suficientes para ser submetido a tratamento laser, a situação deve ser explicada aos pais ou tutores, objetivando a sua gravidade, os riscos para o bebê, o propósito do tratamento e as complicações possíveis do mesmo, após o que devem assinar um termo de responsabilidade. Dada ser uma situação geralmente muito delicada para os pais, será importante um trabalho continuado de preparação destes, baseado na partilha da situação oftalmológica do RN prematuro ao longo das observações durante o rastreio da ROP, de forma a mais facilmente a compreenderem e informadamente assinarem o consentimento cirúrgico. Este trabalho é da responsabilidade dos oftalmologistas presentes na unidade de cuidados intensivos, unindo os pais e o pessoal desta unidade em torno do tratamento do RN prematuros com ROP grave. (14)

5.12.2. Modulação da angiogénese

São várias as moléculas envolvidas nos processos da angiogénese e da vasculogénese. Umas têm atividade pró-angiogénica como o VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor), o PDGF (Platelet Derived Growth Factor), a angiopoitina. O TGF- β (Transforming Growth Factor- β), HGF (Hepatocyte Growth Factor), IGF-1 (Insuline Growth Factor-1) e outras são potentes inibidores da angiogénese como o PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor), a endostatina e a angiostatina. (14,94)

O VEGF é uma molécula central em todo o mecanismo da angiogénese. Este fator é crítico para a fase I da ROP, altura em que sofre uma diminuição de expressão por inibição devido à hiperóxia e contribui para a paragem de crescimento de vasos da retina. No entanto, também condiciona a fase II da ROP, altura em que a hipóxia retiniana estimula a sua sobreprodução levando a uma proliferação vascular desorganizada, a neovascularização retiniana. (90)

O IGF-1 é um fator de crescimento somático muito importante. Existe uma suspeita que a fonte deste fator é a placenta materna e talvez o líquido amniótico ingerido pelo feto, daí que os RN prematuros tenham uma carência especial deste fator. (14) Este fator também desempenha um papel importante na fase I da ROP, dado que a sua carência no RN prematuro origina uma diminuição do crescimento vascular, quer por efeito direto, quer por diminuição da ativação máxima do VEGF, a qual depende do IGF-1. (90) E, relativamente à fase II da ROP, um excesso de IGF-1 pode amplificar a proliferação vítreo-retiniana. (14)

Durante todo o processo de vasculogénese e angiogénese, os fatores VEGF e IGF-1 mantêm uma relação estreita. (14) Uma intervenção lógica no tratamento da ROP seria abordar a fase I, quer como a oferta VEGF-A, quer com o aporte externo de IGF-1, ou inibir a fase II, prevenindo a neovascularização destrutiva, através do bloqueio do VEGF-A e do IGF-1. (14,83) A escolha de cada uma destas estratégias de intervenção deverá ser cuidadosamente planeada nos RN prematuros pois, por exemplo, se o aporte externo de IGF-1 promover o crescimento vascular normal na fase I, o seu aporte na fase II aumentará a neovascularização. (14)

5.12.3. Bloqueio de VEGF

O bloqueio de VEGF pode ser de dois tipos, seletivo e completo. Ao nível do bloqueio seletivo existem dois recetores, o VEGFR-1 e VEGFR-2. (14) O recetor VEGFR-1 protege contra perda de vasos (induzida pelo oxigénio) sem, no entanto, estimular a neovascularização (estratégia de intervenção limitando a fase I). E o bloqueio recetor VEGFR-2 não tem nenhum efeito na vasculogénese normal, mas inibe a formação de neovascularização vítreo-retiniana na fase da ROP induzida pelo oxigénio (estratégia de intervenção na fase II). (83) O bloqueio deste recetor também diminui a revascularização normal após a resolução da doença proliferativa. (14)

Quanto ao bloqueio completo de VEGF são várias as estratégias possíveis, desde o uso de anticorpos monoclonais (alguns já disponíveis para uso clínico, por exemplo, bevacizumab e ranibizumab) até ao uso de proteínas de fusão (VEGF - regeneron pharmaceuticals). (14)

5.12.4. Tratamento Cirúrgico

A cirurgia é um tipo de tratamento muito utilizado nos casos em que a ROP está acompanhada de descolamento da retina. As técnicas cirúrgicas mais utilizadas são o “scleral buckling” e a vitrectomia. A primeira técnica consiste na colocação de uma banda de silicone que permite a manutenção da retina e no seu local adequado. E a vitrectomia envolve a remoção do vítreo e a extração do tecido fibroso que exerce a tração sobre a retina. (71)

Os objetivos destas técnicas dependem do tipo de descolamento existente. Ou seja, o descolamento for parcial e extramacular (estádio IV A) o objetivo deve ser a refixação completa da retina com distorção mínima e preservação da visão. E nos casos em que o descolamento é parcial e envolve a mácula (estádio IV B) a cirurgia pretende minimizar a distorção retiniana e a prevenção do descolamento total. (71)

O momento mais adequado para a indicação de tratamento cirúrgico dos casos com ROP acompanhados de descolamento da retina é quando esta patologia está presente no estágio IV A e deve ser realizado pela técnica vitrectomia via Pars Ciliaris. (14)

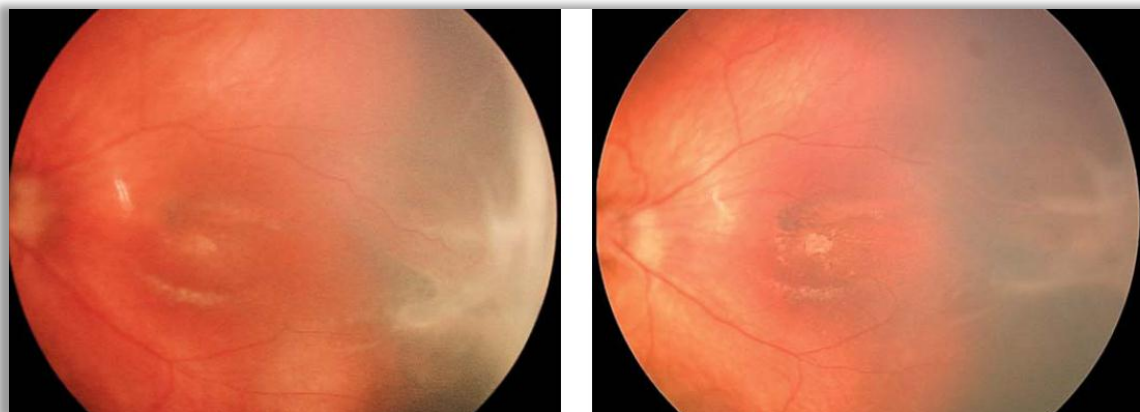


Figura 16: A. Fundo ocular com ROP estágio IV (na forma A). B. Fundo ocular pós-operatório com redução da tração retiniana. (95)

O tratamento atempado das formas com pior prognóstico de retinopatia da prematuridade com a injeção intra-vítrea (de bevacizumab ou anti-VEGF) pode, só por si ou associado ao tratamento com laser, prevenir ou minimizar a progressão desta patologia para formas mais graves e, assim, reduzir o número de crianças cegas. (14)

5.13. Reabilitação visual

Dado o risco de patologias associadas, o tratamento da criança com ROP não termina com o tratamento laser. Pelo contrário, esta criança assim como os prematuros que não sofreram qualquer tipo de ROP, devem ser monitorizadas regularmente para a deteção e correção precoce de anomalias existentes. Assim, para o desenvolvimento das funções visuais da criança portadora de visão subnormal é essencial que precocemente esta seja referenciada a uma equipa multidisciplinar de apoio à deficiência visual, para que se estabeleça um programa contínuo e treino visual. (14)

Ao contrário do adulto com baixa visão, o sistema visual da criança está em crescimento, pelo que é necessário proporcionar o melhor ambiente visual. (14)

O objetivo primordial da equipa de apoio à deficiência visual é incentivar a criança a utilizar a sua visão residual, ensinar à família técnicas de estimulação visual e promover o treino visual. Mediante uma avaliação oftalmológica e funcional da visão é proposta uma orientação

terapêutica, onde são enfatizadas as técnicas de estimulação, é feita a seleção dos brinquedos a utilizar, são ensinadas técnicas de orientação e mobilidade bem como de treino visual. (14,96)

Para motivar a criança é necessário ter materiais adequados e ensiná-la a ver, ajudando-a a detetar o melhor campo visual, a posição e a distância a que os estímulos devem ser apresentados, as condições ideais de iluminação que favoreçam o seu desenvolvimento visual. Assim, é necessário intervir para que a criança desenvolva a sua capacidade visual, por mais reduzida que seja, valorizando-a e trabalhando-a de forma integral. (96) Esta intervenção proporciona à criança alternativas para a compreensão da realidade, para que possa discriminar e interpretar o que vê. Em termos de aprendizagem, quanto mais observar e utilizar a visão maior será a sua capacidade de funcionar visualmente de forma eficaz. (14)

Em Portugal existem diversas equipas de apoio à intervenção na deficiência visual, o que permite aos profissionais que tratam as crianças com ROP referenciá-las para programas de reabilitação (desde o nascimento), promovendo a melhoria da sua performance visual. Muitas destas crianças apresentam concomitantemente outras deficiências associadas à prematuridade, o que poderá agravar ainda mais o seu desenvolvimento, que por si já está dificultado pela perda de visão. Assim, quanto mais precoce e eficaz for o plano de recuperação visual, melhores serão os resultados. (14,97)

Conclusão

O nascimento prematuro provoca uma imaturidade do desenvolvimento do sistema visual de tal forma que, como abordado ao longo do trabalho, existem diversos problemas visuais que podem surgir logo no nascimento prematuro e/ou podem ocorrer ao longo do crescimento e desenvolvimento da criança prematura. Estes problemas tanto podem estar associados a patologias a que os prematuros são mais propensos, como ao tratamento destas mesmas patologias ou podem aparecer, simplesmente, devido à imaturidade do sistema visual.

Para que uma criança prematura seja corretamente assistida é necessária uma grande interação entre neonatologistas, pediatras, enfermeiros, oftalmologistas e os pais. Assim, com um trabalho multidisciplinar entre equipas, poderão ser detetados precocemente determinadas alterações visuais na criança prematura de forma a evitar consequências graves no desenvolvimento visual da criança. Os pais de RN prematuros devem ser muito bem informados da natureza de todas as alterações visuais e das possíveis consequências que podem surgir nas crianças prematuras. Após a saída do RN prematuro da maternidade, os pais devem estar consciencializados da necessidade de um acompanhamento ambulatorio regular, uma vez que os bebés de pré-termo são mais propensos a desenvolverem alterações visuais patológicas e funcionais que as crianças nascidas a termo. A nível dos testes que se podem realizar a estas crianças, não diferem dos que se realizam a crianças nascidas a termo. Tal como acontece nas crianças nascidas a termo, os testes devem ser adequados à faixa etária em que a criança se insere. O tratamento de erros refrativos, desvios visuais ou ambliopias deve ser efetuado do mesmo modo que em crianças nascidas a termo, no entanto, o acompanhamento deve ser feito com mais regularidade.

Referências bibliográficas

1. Caring for a Premature Baby. Healthychildren - Powered by pediatricians. Trusted by Parents. [Online] 11 de dezembro de 2010. [Citação: 25 de outubro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/preemie/Pages/Caring-For-A-Premature-Baby.aspx>
2. **Palminha, J.Martins; Corrilho, Eugénia Monteiro.** Orientação Diagnóstica em Pediatria. Dos sinais e sintomas ao diagnóstico diferencial. Os diferentes tipos de recém-nascidos classificados em função da idade gestacional e do peso. Lidel - Edições técnicas, lda. Volume 2. novembro de 2003. Pp 915-918.
3. O Bebê Prematuro. Nascer Prematuro. [Online]. [Citação: 25 de outubro de 2011]. Disponível a partir de: URL: http://www.nascerprematuro.org/index.php?option=com_content&task=section&id=3&Itemid=32
4. Bebê Prematuro. XXS - Associação Portuguesa de Apoio ao Bebê Prematuro. [Online]. [Citação: 26 de outubro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.xxs-prematuros.com/prematuro.htm>
5. **Lemons, JA; Bauer, CR; et al.** Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development. Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. American Academy Of Pediatrics. [Online] 14 de agosto de 2000. [Citação: 28 de outubro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.pediatricsdigest.mobi/content/107/1/e1.full.pdf+html>
6. **Repka MX.** Ophthalmological problems of the premature infant. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. PubMed. [Online] 2002. [Citação: 28 de outubro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454901>
7. **Graziano, Rosa Maria; Leone, Cléa Rodrigues.** Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. Jornal de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria. [Online] 2005. [Citação: 30 de outubro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.jped.com.br/conteudo/05-81-595/port.pdf>
8. Effects on Vision. Aboutkidshealth - Trusted answers from The Hospital for Sick Children. [Online] 31 de outubro de 2009. [Citação: 30 de outubro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.aboutkidshealth.ca/En/ResourceCentres/PrematureBabies/LookingAhead/PhysicalandSensoryEffects/Pages/Effects-on-Vision.aspx>
9. **Lemons, James A.; Bauer, Charles R.; et al.** Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. Official Journal of the American Academy of

- Pediatrics. [Online] 2001. [Citação: 30 de outubro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.pediatricsdigest.mobi/content/107/1/e1.full.pdf>
10. Alexander, James K.; Alexon, Chloe G.; *et al.* Problemas em recém-nascidos e lactentes - Prematuridade. Manual Merck - Biblioteca Médica Online. Edição de saúde para a família. [Citação: 1 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.manualmerck.net/?id=278&cn=1453&ss=>
11. Zomignani, Andrea Peterson; Zambelli, Helder José L.; *et al.* Desenvolvimento Cerebral em Recém-nascidos Prematuros. Rev. Paul Pediatr. [Online] 2009. [Citação: 1 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v27n2/13.pdf>
12. Premature Babies. Baby Care Journals. [Online] 30 de março de 2011. [Citação: 3 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://babycarejournals.com/448/premature-babies>
13. O cérebro, o olho, o ouvido e as sequelas. Sociedade Portuguesa de Neonatologia. [Online] 22 de fevereiro de 2008. [Citação: 3 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.lusoneonatologia.net/usr/files/downloads/74fd5b586119e7d81c97b5e3fdb31704.pdf>
14. Teixeira, Susana; Mesquita, José Carlos; Cunha, Manuel; Campos, Nuno; Breda, Jorge; Pires, Graça; Ferreira, Pinto; *et al.* Retinopatia da Prematuridade. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. 2006. pp 13-139
15. Brémond-Gignac, Dominique; Copin, Henri; *et al.* Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. Current Opinion in Ophthalmology. [Online] abril de 2011. [Citação: 6 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: http://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2011/04001/Visual_development_in_infants_physiological_and.1.aspx
16. Birnholz, JC; *et al.* Ultrasonic fetal ophthalmology. Early Human Development. [Online] 20 de março de 2004. [Citação: 6 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378378285901823>
17. O`Connor, A R; Wilson, C M; *et al.* Ophthalmological problems associated with preterm birth. Eye - Cambridge Ophthalmology Symposium. [Online] 21 de março de 2007. [Citação: 6 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.nature.com/eye/journal/v21/n10/full/6702838a.html>
18. Barishak YR. Embriology of the Eye and its adnexae. PubMed.com. [Online] 1992. [Citação: 16 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1628748>
19. Dominique, Brémond- Gignac; Henri, Copin; *et al.* Visual Development in infants: physiological and pathological mechanisms. Current Opinion in Ophthalmology.[Online] abril de 2011. [Citação: 7 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: [http://journals.lww.com/co-](http://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2011/04001/Visual_development_in_infants_physiological_and.1.aspx)

ophthalmology/Fulltext/2011/04001/Visual_development_in_infants_physiological_and.1.aspx

20. **Paquette, L.B.; Jackson, H.A.; et al.** In Utero Eye Development Documented by Fetal MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*. [Online] 5 de abril de 2009. [Citação: 7 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ajnr.org/content/30/9/1787.full>
21. **Moore; Persaud.** *Embriologia Clínica*. Capítulo 18 - O Olho e a Orelha. Desenvolvimento do olho e das estruturas relacionadas. [Online] 8 de julho de 2011. [Citação: 18 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://pt.scribd.com/grun10/d/61804509-Embriologia-Clinica-Moore-e-Persaud-Capitulo-18-BY-HUBERTT-GRUN>
22. **Embriologia do olho, do ouvido e da hipófise.** *Morfologia I - Embriologia II*. [Online] 31 de março de 2011. [Citação: 18 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://pt.scribd.com/doc/51961598/Embriologia-do-Olho-do-Ouvido-e-da-Hipofise>
23. **Nunes, Felipe Oliveira.** *Retinopatia da Prematuridade*. Medicina da Universidade Federal Fluminense. [Online] 2002. [Citação: 6 de dezembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.uff.br/mmi/neonatologia/graduacao/monografias/monografia.pdf>
24. **Chow, Andrew; Weinstock, David; et al.** *Retinopathy of Prematurity: A Clinical Approach*. Department of Ophthalmology, University of Toronto. [Online]. [Citação: 6 de dezembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.mjm.mcgill.ca/issues/v01n01/retino.html>
25. **Boston, Sharon; Levitt, Ellen Beth; et al.** *Early Treatment Prevents Severe Vision Loss in Premature Infants With Blinding Eye Disease*. University of Maryland Medical Center. [Online] 8 de dezembro de 2003. [Citação: 10 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: http://www.umm.edu/news/releases/preemie_vision.htm
26. **Mills, Monte D.** *The Eye in Childhood*. *American Family Physician*. [Online] 1 de setembro de 2011. [Citação: 10 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.aafp.org/afp/1999/0901/p907.html>
27. **Silveira, Rita C.; Procianoy, Renato S.** *Isquemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants*. *Journal Pediatric*. [Online] 2005. [Citação: 9 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/05-81-S23/ing.asp>
28. **Hilhorst, John, et al.** *Consequences of Prematurity*. *Learn Pediatrics*. The University of British Columbia. [Online] 17 de agosto de 2011. [Citação: 9 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://learnpediatrics.com/body-systems/neonate/consequences-of-prematurity/>
29. **Arpino, C and D`Argenzio. et al.** *Brain damage in preterm infants: etiological pathways*. *UCL Discovery*. [Online] 2005. [Citação: 9 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://discovery.ucl.ac.uk/1329904/>
30. **Marinho, Rodineia da Silva; Cardoso, Leyne de Andrade; et al.** *Intraventricular, periventricular hemorrhage and mechanisms associated to the lesion in preterm newborns*. *Acta Fisiatrica*. [Online] 2007. [Citação: 10 de janeiro de 2011]. Disponível a partir de: URL:

http://www.actafisiatrica.org.br/v1/controle/secure/Arquivos/AnexosArtigos/DD45045F8C68DB9F54E70C67048D32E8/acta_14_03_154-158.pdf

31. **Abreu, Luiz Carlos; Sousa, Angela; et al.** Incidência de hemorragias peri-intraventricular em recém-nascidos pré-termo e a relação com o peso ao nascer. *Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano*. [Online] agosto de 2007. [Citação: 12 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: http://www.revistasusp.sibi.usp.br/scielo.php?pid=S010412822007000200004&script=sci_arttext

32. **Airoidi, Marina Junqueira; Silva, Simone; et al.** Avaliação de recém-nascidos pré-termo com hemorragia peri-intraventricular e/ou leucomalácia periventricular. *Revista Neurociências*. [Online] 2009. [Citação: 12 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2009/rn%202009%201/370.pdf>

33. **O`Connor, A R; Stepheson, T J; et al.** Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g . *British Journal of Ophthalmology*. [Online] 15 de novembro de 2005. [Citação: 10 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://bj.o.bmj.com/content/90/4/456.abstract>

34. **Holmström,G; et al.** Ophthalmological long term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *British Journal of Ophthalmology*. [Online] 1998. [Citação: 10 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1722411/pdf/v082p01265.pdf>

35. **Quinn GE, Dobson V, et al.** Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. *Ophthalmology*. PubMed.gov. [Online] março de 1992. [Citação: 11 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565444>

36. **Wilson, Clare M; Fielder, Alistair R.** Retinopathy of Prematurity. *BMJ - helping doctors make better decisions*. [Online] 3 de dezembro de 2008. [Citação: 11 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a2648.full>

37. **Quinn, GE; Dobson, V, et al.** Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology*. PubMed.gov. [Online] julho de 1998. [Citação: 15 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663236>

38. **Ta-Ching Chen, et al.** Long-term Evaluation of Refractive Status and Optical Components in Eyes of Children Born Prematurely. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. [Online] dezembro de 2010. [Citação: 15 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.iovs.org/content/51/12/6140.full.pdf+html>

39. **Fielder, Alistair R.; et al.** Myopia of Prematurity: nature, nurture or disease?. *British Journal Of Ophthalmology*. [Online] 1997. [Citação: 15 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://bj.o.bmj.com/content/81/1/2.full>

40. O`Connor, A R; Wilson, C M; *et al.* Ophthalmological problems associated with preterm birth. Eye - Cambridge Ophthalmology Symposium. [Online] 21 de março de 2007. [Citação: 16 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.nature.com/eye/journal/v21/n10/full/6702838a.html>
41. Cook, Anne; White Sarah; *et al.* Ocular Growth and Refractive Error Development in Premature Infants with or without Retinopathy of Prematurity. Investigativy and Ophthalmology & Vision Science. [Online] 21 de outubro de 2008. [Citação: 17 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://www.iovs.org/content/49/12/5199.full>
42. Pohlandt, Frank. Hypothesis: Myopia of prematurity is caused by postnatal bone mineral deficiency. European Journal of Pediatrics.[Online] 19 de novembro de 1993. [Citação: 17 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://resources.metapress.com/pdf-preview.axd?code=r1441h2068xr51m0&size=largest>
43. Saunders, K J; *et al.* Emmetropization following preterm birth. British Journal of Ophthalmology. [Online] 10 de abril de 2002. [Citação: 21 de novembro de 2011.] Disponível a partir de: URL: <https://dspace.stir.ac.uk/bitstream/1893/1811/1/Shepherd%20%20Emmetropisation%20following%20Preterm%20Birth.pdf>
44. Friling, R; Weinberger, D; *et al.* Keratometry measurements in preterm and full term newborn infants. British Journal of Ophthalmology. [Online] janeiro de 2004. [Citação: 21 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1771931/>
45. Wong, T Y; Ling, Y; *et al.* Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. Singapore medical journal. [Online] 2000. [Citação: 21 novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.sma.org.sg/smj/4108/4108a5.pdf>
46. Astigmatism may develop in eyes with high-risk pre-threshold ROP. OSN SuperSite. [Online] 2011. [Citação: 21 de dezembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.osnsupersite.com/view.aspx?rid=90602#jump>
47. Bradley V. Davitt; Velma Dobson; *et al.* Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. PubMed Central - Journal list. [Online] 1 de fevereiro de 2010. [Citação: 22 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692212/>
48. Larsson, Eva K.; Holmström, Gerd E.; Development of Astigmatism and Anisometropia in Preterm Children During the First of 10 Years of Life. Archive of Ophthalmology. [Online] novembro de 2006. [Citação: 22 de novembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/content/full/124/11/1608>
49. Verma, M. *et al.* Refractive errors in preterm babies. Indian Pediatrics. [Online] outubro de 1994. [Citação: 25 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.indianpediatrics.net/oct1994/1183.pdf>

50. O`Connor, Anna; *et al.* Strabismus in children of birth weight less than 1701g. *Archive of Ophthalmology*. [Online] 28 de fevereiro de 2002. [Citação: 25 de novembro de 2011]. WWW: Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/content/full/120/6/767>
51. Schalijs-Delfos, Nicoline E.; Treffers, Willem F.; *et al.* Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *British Journal Ophthalmol.* [Online] 2000. [Citação: 29 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://bj.o.bmj.com/content/84/9/963.full.pdf>
52. Bremer, Don L.; Palmer, Earl A.; *et al.* Strabismus in the premature infant in the first year of life . *Clinical Science* . [Online] 6 de novembro de 1997. [Citação: 29 de novembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/reprint/116/3/329.pdf>
53. Wong, T Y; Ling, Y; *et al.* Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore medical journal*. [Online] 2000. [Citação: 1 de dezembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://www.sma.org.sg/smj/4108/4108a5.pdf>
54. Schaffer, David B.; *et al.* Sequelae of Arrested Mild Retinopathy oh prematurity. *Archive oh Ophthalmology*. [Online] 3 de março de 1984. [Citação: 1 de dezembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/content/abstract/102/3/373>
55. Torp.Pedersen, Tobias; Boid, Heather A; *et al.* Perinatal risk factors for Strabismus. *International Journal of Epidemiology*. [Online] 19 de abril de 2010. [Citação: 3 de dezembro de 2011] Disponível a partir de: URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/39/5/1229.full>
56. Bedinghaus, Troy. Congenital Cataract. *About.com Health`s Disease and Condition*. [Online] 15 de junho de 2009. [Citação: 10 de abril de 2012]. Disponível a partir de: URL: http://vision.about.com/od/eyediseasesandconditions/g/Congenital_Cataract.htm
57. Oliveira, Márcia Lima santos; Giovanni, Maria Elizabeth Di, *et al.* Catarata Congênita: aspectos diagnósticos, clínicos e cirúrgicos em pacientes submetidos a lensectomia. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*. [Online] 29 de junho de 2004. [Citação: 10 de abril de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.scielo.br/pdf/abo/v67n6/a15v67n6.pdf>
58. Haargaard, Birgitte; Wohlfahrt, Jan; *et al.* Risk Factors For Idiopathic Congenital/Infantile Cataract. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. [Online] 18 de julho de 2005. [Citação: 15 de abril de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.iovs.org/content/46/9/3067.full>
59. McGinnity, F G; Bryars, J H. Controlled study of ocular morbidity in school children born preterm. *British Journal of Ophthalmology*. [Online] 17 de fevereiro de 1992. [Citação: 20 de abril de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://bj.o.bmj.com/content/76/9/520.full.pdf+html>
60. Lang, G. *Ophthalmology - A Pocket Textbook Atlas*. 2nd Edition. Thieme. 2000. pp. 239-281
61. Walton, David S. Does Your Child Have Glaucoma? *Glaucoma Research Foundation*. [Online] 7 de março de 2011. [Citação: 2 de abril de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.glaucoma.org/treatment/does-your-child-have-glaucoma.php>

62. **Al-Umran, Khaled. Pandolfi Maurizio F.** Corneal diameter in premature infants. *British Journal of Ophthalmology*. [Online] 1992. [Citação: 2 de abril de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC504259/pdf/brjophthal00053-0036.pdf>
63. **Palminha, J.Martins; Corrilho, Eugénia Monteiro.** Orientação Diagnóstica em Pediatria. Dos sinais e sintomas ao diagnóstico diferencial. *Oftalmologia*. Lidel - Edições técnicas, lda. Volume 2. novembro de 2003. Pp 710-711.
64. **Breda, J.; et al.** Rastreo da Retinopatia de Prematuridade - A nossa experiência. *Oftalmologia*. Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. Volume 33. Número 4. outubro-dezembro de 2009. Pp. 269-273
65. **Kuerschner, Dawn R.; et al.** A Review of Retinopathy of Prematurity and Long-Term Outcomes: History of Retinopathy of Prematurity. *Medscape Today News*. [Online] 2003. [Citação: 17 de dezembro de 2011]. Disponível a partir de: URL: http://www.medscape.com/viewarticle/461578_2
66. ROP History- Events and Trends in the U.S. History of ROP. Freidin Dobrinsky Florida Personal Injury Law Firm. [Online] 2002. [Citação: 13 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.freidindobrinsky.com/CM/RetinopathyofPrematurity/ROP-History.asp>
67. **Henriques, Graça; Brito, Cristina; et al.** Retinopatia da Prematuridade. Consensos em Neonatologia. *Lusoneonatologia*. [Online] 2011. [Citação: 21 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/File/ROP%20%20Retinopatia%20da%20Prematuridade.pdf>
68. Atenção à saúde do Recém-Nascido. Guia para os Profissionais de Saúde. Cuidados com o Recém-Nascido Pré-termo. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Acções Programáticas e Estratégicas. Volume 4. [Online] 2011. [Citação: 20 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://pt.scribd.com/doc/65344333/53/Manifestacoes-oftalmologicas-tardias>
69. **Bashour, Mounir; Menassa, Johanne; et al.** Retinopathy of Prematurity. *Medscape*. [Online] 20 de maio de 2011. [Citação: 23 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1225022-overview#showall>
70. **Filho, João B. Fortes.** Retinopatia da Prematuridade. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. [Online] 27 de abril de 2006. [Citação: 23 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: http://www.prorop.com/files/arq_ptg_6_1_152.pdf
71. **Lopes, Maria.** Retinopatia da prematuridade. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. [Online] 4 de novembro de 2011. [Citação: 25 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://pt.scribd.com/doc/52770004/Retinopatia-da-Prematuridade-TRABALHO-FINAL>
72. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. [Online] 6 de dezembro de

2006. [Citação: 25 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.ropvitrectomia.it/classification.pdf>
73. International Classification of Retinopathy of Prematurity. MedicalCriteria.com. [Online] 8 de julho de 2010. [Citação: 26 de janeiro de 2011]. Disponível a partir de: URL: http://www.medicalcriteria.com/site/index.php?option=com_content&view=article&id=281%3Aophrp&catid=68%3Aophthalmology&Itemid=80&lang=en
74. **Williams, Cathy.** Retinopathy of Prematurity. Royal College of Ophthalmologists Guidelines (Focus). [Online]. [Citação: 29 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.mrcophth.com/focus1/Retinopathy%20of%20Prematurity.htm>
75. Facts about Retinopathy of Prematurity (ROP). National Eye Institute. [Online] março de 2010. [Citação: 29 de janeiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.nei.nih.gov/health/rop/rop.asp>
76. **Freitas, João.** Vitrectomia. Rio Medi Livros Lda, 1994. pp.: 149-159.
77. **Saugstad, Ola Didrik.** Retinopathy of Prematurity: What is New?. Department of Pediatric Research, Rikshospitalet Medical Center, University of Oslo, Norway. [Online]. [Citação: 1 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: http://www.curoservice.com/health_professionals/news/pdf/retinopathy_of_prematurity.pdf
78. **Karna, Padmani; Muttineni, Jyotsna; et al.** Retinopathy of Prematurity and risk factors: a prospective cohort study. BMC Pediatrics. [Online] 28 de junho de 2005. [Citação: 5 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/18>
79. **Beani, Jackeline Vellozo; Segre, Conceição A.M;** Retinopatia da Prematuridade. Moreira JR. Revista Brasileira de Medicina. [Online]. [Citação: 6 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2485&fase=imprime
80. **Hardy, Robert J.; Palmer, Earl A.; et al.** Risk Analysis of Prethreshold Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. [Online] dezembro de 2003. [Citação: 7 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://arcpc.org/images/Ped%20VR%20Surg%20Handout/ROP/Prethres%20ROP.pdf>
81. **Repka, Michael X.; Palmer, Earl A.; et al.** Involution of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. [Online] maio de 2000. [Citação: 11 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/reprint/118/5/645.pdf>
82. **Reynolds, James D.; Dobson, Velma; et al.** Evidence-based Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity. Natural History Data From the CRYO-ROP and LIGHT-ROP Studies. Archive of Ophthalmology. [Online] 25 de junho de 2002. [Citação: 15 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/content/full/120/11/1470>
83. **Hardy, Robert J.;** Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Controlled

- Clinical Trials. [Online] 19 de março de 2004. [Citação: 15 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.chinarop.com/zjtd/UploadPic/2010-11/2010112413544372657.pdf>
84. **Tufail, A.; Singh, A.J.; et al.** Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. [Online] 7 de abril de 2003. [Citação: 17 de Fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://bjo.bmj.com/content/88/2/243.full>
85. **Fernandes, Vitor; Ribeiro, S.; et al.** Rastreamento de Retinopatia da Prematuridade - A Nossa Experiência. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*. Volume 33. Número 4. outubro-dezembro 2009. ISSN 1646-6950
86. Early Treatment of Blinding Eye Disease in Infants Can Prevent Severe Vision Loss. National Institutes of Health National Eye Institute. [Online] 8 de dezembro de 2003. [Citação: 20 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.nei.nih.gov/news/pressreleases/120803.asp>
87. **Esperancinha, F. Esteves; Teixeira, Susana;** Avaliação Oftalmológica do Recém-Nascido de Alto Risco. [Online] 2006. [Citação: 25 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.dgsaude.min-saude.pt/visao/OTec-Recem-nascido.pdf>
88. **Mintz-Hittner, Helen A.;** The Value of the RetCam in Neonatal Intensive Care Units. *Neonatology Today*. News and Information for BC/BE Neonatologists and Perinatologists. Volume 5/Issue 1. [Online] janeiro de 2010. [Citação: 27 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.neonatologytoday.net/newsletters/nt-jan10.pdf>
89. **García-Rubio, Luis M.; Suárez, Eva García; et al.** Oftalmologia Pediátrica. Atlas Urgencias en Oftalmologia. Sección. [Online]. [Citação: 12 de fevereiro de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.sepeap.org/archivos/libros/Urgencias%20en%20oftalmologia/pdf/008-Seccion%206.pdf>
90. **Lermann, Viviane Levy.** Prevalência da Retinopatia da Prematuridade em Recém-nascidos de muito baixo peso. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina. [Online] 2006. [Citação: 27 de março de 2012] Disponível a partir de: URL: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8492/000577894.pdf?sequence=1>
91. **Redford, Maryann.** Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). National Eye Institute. [Online] 8 de dezembro de 2003. [Citação: 5 de Março de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.nei.nih.gov/neitrials/static/study83.asp>
92. **Rezai, Kourous A.; Elliott, Dean; et al.** Near Confluent Laser Photocoagulation for the Treatment of Threshold Retinopathy of Prematurity. *Clinical Sciences*. Arch Ophthalmol. [Online] 2005. [Citação: 10 de março de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/reprint/123/5/621.pdf>
93. **Clark, David; Mandal, K.** Treatment of Retinopathy of Prematurity. Elsevier. ScienceDirect. *Early Human Development*. [Online] 2008. [Citação: 10 de março de 2012].

Disponível a partir de: URL: <http://www.chinarop.com/zxjz/UploadPic/2010-11/2010112414163911074.pdf>

94. **Hoeben, Ann; Landuyt, Bart; et al.** Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacological Reviews*. [Online] dezembro de 2004. [Citação: 11 de março de 2012].

Disponível a partir de: URL: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/56/4/549.full>

95. **Azad, Rajvardhan; Chandra, Parijat.** Surgical Results in Advanced Retinopathy of Prematurity. *World Journal of Retina and Vitreous*. [Online] maio-agosto de 2011. [Citação: 14 de março de 2012]. Disponível a partir de: URL:

http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=1328&Type=FREE&TYP=TOP&IN=_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=113&Value=21&isPDF=YES

96. **Freeman, Kathleen Fraser; Cole, Roy Gordon; et al.** Care of the Patient With Visual Impairment (Low Vision Rehabilitation). *American Optometric Association*. [Online] 18 de outubro de 2007. [Citação: 19 de março de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.aoa.org/documents/CPG-14.pdf>

97. **Marinho, António; Reis, Fernando F.; et al.** Programa Nacional para a Saúde da Visão. Divisão das Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas. Direcção Geral de Saúde. [Online] 17 de março de 2005. [Citação: 20 de março de 2012]. Disponível a partir de: URL: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006909.pdf>