



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Evolução do tratamento da retinopatia da prematuridade e o uso de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular como alternativa farmacológica**

**Lucas Lobo Guimarães**

Salvador (Bahia)  
Dezembro, 2014

## FICHA CATALOGRÁFICA

(UFBA/SIBI/Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira)

Guimarães, Lucas Lobo  
G963 Evolução do tratamento da retinopatia da prematuridade e o uso de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular como alternativa farmacológica / Lucas Lobo Guimarães. Salvador: LL, Guimarães, 2014. VIII; 45 fls. : il.

Professora Orientadora: Selma Alves Valente do Amaral Lopes.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Retinopatia da prematuridade. 2. Fatores de crescimento do endotélio vascular. 3. Fibroplasia retrolenticular. I. Lopes, Selma Alves Valente do Amaral. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 617.73-08



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Evolução do tratamento da retinopatia da prematuridade e o uso de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular como alternativa farmacológica**

**Lucas Lobo Guimarães**

Professor orientador: Selma Alves Valente do Amaral Lopes

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Dezembro, 2014

**Monografia:** *Evolução do tratamento da retinopatia da prematuridade e o uso de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular como alternativa farmacológica*, de **Lucas Lobo Guimarães**.

Professor orientador: **Selma Alves Valente do Amaral Lopes**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Lauro Antônio Porto**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Priscila Pinheiro Ribeiro Lyra**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Juqueline Rocha Cristal**, Aluna do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*“Que vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos  
que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que  
parecia impossível”*  
**Charles Chaplin**

Aos Meus Pais, **José Costa Guimarães**  
e **Alda Lobo dos Santos Guimarães**,  
pelo amor e dedicação.

## **EQUIPE**

- Lucas Lobo Guimarães, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: lucaslobo90@hotmail.com
- Selma Alves Valente do Amaral Lopes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: selma.lopes@ufba.br

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, Doutora Selma Alves Valente do Amaral Lopes, pela paciência e incentivo constante que tornaram possível a conclusão deste trabalho.
- ◆ Aos **amigos** cuja presença e incentivo foram fundamentais nesta minha caminhada.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>IV. MÉTODOS</b>	<b>10</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
V.1. Características dos estudos selecionados	14
V.2. Resultados individuais	22
V.3. Síntese dos resultados	27
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>33</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>34</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS</b>	<b>35</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>39</b>
<u>Anexo 1</u> - Referências de artigos incluídos no estudo	39
<u>Anexo 2</u> - Ficha de coleta de dados	41
<u>Anexo 3</u> - Formulário de exame. Retinopatia da prematuridade	42
<u>Anexo 4</u> - Esquematização da classificação de ROP	44

## ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de estratégia de seleção dos artigos	<b>13</b>
<b>Figura 2.</b> Esquematização da classificação de ROP	<b>44</b>
<b>Figura 3.</b> Doença <i>plus</i>	<b>44</b>
<b>Quadro 1.</b> Estratégia de busca dos artigos	<b>11</b>
<b>Quadro 2.</b> Estudos que avaliaram terapia com inibidores de VEGF	<b>16</b>
<b>Quadro 3.</b> Estudos que avaliaram terapia antiangiogênica	<b>16</b>
<b>Quadro 4.</b> Estudos que avaliaram terapia associada. Cirúrgica e farmacológica	<b>19</b>
<b>Quadro 5.</b> Estudos que avaliaram terapia combinada. Cirúrgica e farmacológica	<b>19</b>
<b>Quadro 6.</b> Estudos que avaliaram inibidores do VEGF como terapia de resgate	<b>20</b>
<b>Quadro 7.</b> Estudos que avaliaram o uso de propranolol	<b>21</b>
<b>Tabela 1.</b> Síntese dos resultados	<b>27</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BEAT-ROP	<i>Estudo Bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity</i>
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
CRYO-ROP	<i>Estudo Cryotherapy for retinopathy of prematurity</i>
ET-ROP	<i>Estudo Early treatment of retinopathy of prematurity</i>
ICROP	Classificação internacional da retinopatia da prematuridade
ROP	Retinopatia da prematuridade
SCAD	Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

## I. Resumo

### **Evolução do tratamento da retinopatia da prematuridade e o uso de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular como alternativa farmacológica**

**Fundamentação teórica:** A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa secundária a neovascularização inadequada da retina imatura de recém-nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer, que leva, em alguns casos, ao descolamento da retina, podendo evoluir para cegueira total em casos mais graves. Atualmente o tratamento padrão para ROP envolve a fotocoagulação a laser, crioterapia ou mesmo cirurgias para correção das complicações. Apesar do relativo sucesso e aceitação destes métodos, existe uma série de riscos de lesões e morbidades frequentemente associadas a estes procedimentos. Recentemente, tendo em vista a atuação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) na patogênese e manutenção da doença, foi proposto o uso de agentes anti-VEGF, anticorpos capazes de inibir a ação do VEGF, no tratamento da doença. **Metodologia:** Realizada revisão sistemática da literatura científica, sem metanálise, de acordo com metodologia proposta no protocolo PRISMA e utilizando como base de dados PubMed. **Resultados:** Através da utilização da estratégia de busca estruturada foram encontrados 660 estudos. Todos os artigos encontrados foram submetidos à leitura dos títulos ou resumos segundo critérios de inclusão e exclusão. Os artigos remanescentes, totalizando um número de 26 estudos, foram então submetidos à leitura na íntegra para coleta e análise de dados. **Discussão e Conclusões:** O tratamento da retinopatia da prematuridade tem evoluído desde a década de 1980 com a publicação do estudo CRYO-ROP, passando por lenta transição da crioterapia para a fotocoagulação a laser na década de 1990 e, atualmente, após publicação do estudo BEAT-ROP, evolui em direção a utilização dos fármacos inibidores do VEGF. A terapia angiogênica possui vantagens indiscutíveis sobre a terapia convencional, porém ainda existe a necessidade de mais estudos que comprovem a sua segurança.

**Palavras-chaves:** retinopatia da prematuridade, fatores de crescimento do endotélio vascular, fibroplasia, retrolenticular.

## **II. Objetivos**

### **II. 1. Objetivo principal**

Avaliar a evolução do tratamento farmacológico da retinopatia da prematuridade (ROP) descritos na literatura científica.

### **II. 2. Objetivo secundário**

Comparar o uso dos inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular com tratamentos convencionais quanto à cura, necessidade de retratamento e efeitos colaterais.

### III. Fundamentação teórica

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa da retina que afeta neonatos pré-termo, sendo mediada por alterações nos fatores de crescimento semelhantes a insulina-1 (IGF-1) e fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF) causando perda de visão por descolamento da retina e envolvimento macular (Celebi *et al.*, 2014). A retina ainda imatura de neonatos prematuros é suscetível a insultos que interrompem o desenvolvimento neurovascular da mesma, ocasionando a doença. A inibição dos fatores de crescimento devido à hipóxia e à perda de interação materno-fetal resulta em bloqueio da vascularização retiniana. Posteriormente, a retina torna-se metabolicamente ativa e, diante de uma vascularização insuficiente da mesma, ocorre hipóxia e consequente estímulo para vasoproliferação induzida por fatores de crescimento, a qual pode levar a descolamento da retina (Hellstrom *et al.*, 2013).

A Classificação Internacional da ROP (ICROP) define a doença de acordo com sua gravidade (estágios de 1 a 5), localização na retina (zona I a III) e extensão em horas (1 a 12 horas), com ou sem a presença de doença *plus*, que vem a ser a presença de dilatação arteriolar e tortuosidade venosa, indicador de atividade da doença. Adicionalmente a retinopatia da prematuridade pode ser agrupada em dois tipos: doença limiar e pré-limiar. A doença limiar inclui retinopatia em estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença *plus*. Já a doença pré-limiar se subdivide em tipo 1 e tipo 2: doença tipo 1 envolve qualquer retinopatia em zona I com doença *plus*, estágio 3, na zona I, sem doença *plus* ou estágio 2 ou 3 em zona II com *plus*. Por outro lado, a doença tipo 2 envolve os estágios 1 e 2 na zona I sem *plus* ou estágio 3, na zona II sem *plus*. Acredita-se que o desenvolvimento da doença e suas variadas formas de apresentação (classificação da doença consta no anexo 2) estejam relacionadas a ação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), cuja síntese é hiperestimulada pela hipóxia na periferia retiniana, ocasionando neovascularização patológica, caracterizada por vasos dilatados e tortuosos (Vaz Tomé *et al.*, 2011). Foram identificados como fatores de risco para doença, além de baixo peso ao nascer e prematuridade, uso de oxigenoterapia, sepsis, uso de indometacina, hemorragia intraventricular, necessidade de transfusões sanguíneas, entre outros (Fortes Filho *et al.*, 2009). Nos últimos anos, com o advento de novas tecnologias e com as melhoras implantadas nos serviços de neonatologia, a sobrevivência de recém-nascidos prematuros ou com baixo peso ao nascer tem aumentado significativamente, ocasionando também um aumento na incidência e

prevalência da ROP. Estima-se que 68% dos recém-nascidos pré-termo sejam acometidos pela doença e acredita-se que existam 25.000 cegos em decorrência de ROP só na América Latina (Schumann *et al.*, 2010).

Na década de 1980, o primeiro ensaio clínico (CRYO-ROP) demonstrou que a crioterapia, que consiste no congelamento a partir da superfície ocular externa afetando a esclera, coróide e toda espessura da retina, era altamente efetivo para o tratamento da ROP (Zin *et al.*, 2014). Na década de 1990, no entanto, o tratamento da doença foi submetido a uma lenta transição da crioterapia para a fotocoagulação a laser, que consistia na aplicação do laser através da pupila dilatada sobre a superfície interna da retina, apresentando como vantagens uma melhor qualidade da acuidade visual fina, menor taxa de miopia e menor distorção anatômica (Quin *et al.*, 2001).

Atualmente o tratamento padrão para ROP envolve a fotocoagulação a laser e crioterapia. Ambas as terapias, definidas como convencionais, têm por objetivo a destruição de áreas periféricas da retina onde ocorre o principal estímulo para síntese de VEGF em decorrência do inadequado suprimento sanguíneo e hipóxia. Apesar da efetividade destas terapias, ambas são responsáveis por efeitos adversos graves, como perda do campo visual periférico, miopia significativa e outros relacionados ao procedimento e anestesia (Mintz-Hittner *et al.*, 2011).

Diante da significativa taxa de ocorrência de efeitos adversos relacionados aos tratamentos convencionais e dos recentes achados sobre a fisiopatologia da ROP, novas alternativas têm sido estudadas. Entre elas, a utilização do propranolol vem sendo considerada e baseia-se no fato de que o sistema beta-adrenérgico tenha interferência considerável na progressão da doença. Esta teoria ganhou suporte na recente descoberta de que polimorfismos em receptores deste sistema, identificados em bebês negros, possam ser responsáveis por uma menor incidência da ROP neste grupo quando comparado a crianças caucasianas (Good *et al.*, 2005 e Saunders *et al.*, 1997). O que ocorre, de fato, é que o polimorfismo da proteína G acoplada ao receptor facilita a fosforilação do receptor beta-adrenérgico, o recrutamento de beta-arrestina e a consequente dessensibilização durante o excesso de catecolaminas decorrente da hipóxia, concorrendo para que esta população específica seja geneticamente beta bloqueada (Liggett *et al.*, 2008). Adicionalmente, o beta-bloqueio não seletivo atingido com uso de propranolol obteve sucesso ao induzir regressão de hemangioma infantil, o

mais comum tumor da infância que, frequentemente, é associado a ROP, sugerindo que efeito semelhante poderia ser obtido no tratamento desta última (Filippi *et al.*, 2013).

Recentemente, uma alternativa para tratamento da ROP e que vem demonstrando resultados animadores são os fármacos inibidores de VEGF como bevacizumab, ranibzumab e outros (Hard *et al.*, 2011). Tais agentes consistem em anticorpos recombinantes humanos que impedem a ligação de VEGF a seus receptores. Fármacos como o bevacizumab se ligam a todas isoformas de VEGF e inibem a angiogênese induzida por estes fatores, já sendo aprovados para uso intravenoso no tratamento de câncer colorretal metastático. A utilização intra-vítrea destas drogas é amplamente difundida na terapia de desordens retinianas neovasculares, como degeneração macular relacionada a idade, retinopatia diabética e oclusão da veia retiniana central (Hard *et al.*, 2011). Nos últimos anos, o tratamento da ROP através de inibidores do VEGF tem sido utilizado como alternativa *off label* à fotocoagulação a laser, porém somente em 2011 foram publicados os resultados do estudo BEAT-ROP, disponibilizando os dados obtidos do primeiro ensaio multicêntrico randomizado sobre o tratamento da ROP com uso de inibidores do VEGF. Os resultados deste estudo demonstraram que a recorrência da doença era mais frequente após o tratamento convencional comparado à terapia antiangiogênica. Apesar de limitações, como o curto período de tempo para avaliação de complicações oculares e sistêmicas, o estudo BEAT-ROP levantou pontos importantes sobre o tratamento da doença: na maioria dos casos o bevacizumab é eficiente em parar a progressão da neovascularização e, ao contrário da terapia convencional, a sua aplicação intra-vítrea não destrói as áreas avasculares da retina que podem, com o tempo, tornarem-se parcialmente vascularizadas (Stahl *et al.*, 2014).

Apesar de promissor, o uso de anti-VEGF no tratamento da ROP ainda precisa de mais estudos para avaliar a segurança do seu uso, os possíveis efeitos adversos e a própria eficiência dos medicamentos comparada à eficiência dos tratamentos tradicionais. Apesar do uso amplo destes medicamentos nas mais variadas afecções que envolvem processos de neovascularização patológica, ainda não foram suficientemente elucidados quais os possíveis efeitos colaterais que o seu uso poderia acarretar em recém-nascidos (Darlow *et al.*, 2013). Além disto, ainda é necessário se descobrir qual dos anti-VEGF seria mais adequado e eficaz para o tratamento da ROP, qual o efeito que a administração inicial tem sobre a progressão da doença e se esta terapêutica poderia substituir completamente a terapia convencional (Quiroz-Mercado *et al.*, 2008).



Outra questão a ser analisada e que requer cautela é o fato de ainda existirem muito poucos estudos publicados sobre o uso de anti-VEGF em ROP. Uma vez que a grande maioria destes estudos eram estudos-piloto e com número bastante reduzido de pacientes. Existem muito poucos estudos controlados adequadamente cujos resultados sejam capazes de refletir eficiência e segurança deste tratamento (Law *et al.*, 2010).

Assim, a realização de uma revisão sistemática acerca do tema é de grande valia no sentido de se compilar o conhecimento já existente sobre os tratamentos disponíveis da ROP, analisando os dados da literatura atual sobre estes novos tratamentos.

## **IV. Métodos**

Foi realizada revisão sistemática sem metanálise de acordo com metodologia proposta no protocolo PRISMA de Liberati *et al*, 2009. Foi utilizada como base de dados a fonte PUBMED acessível em [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) e a pesquisa de referências foi estruturada em quatro fundamentos propostos no referido protocolo:

- a) Uso de vocabulário técnico científico com descritores estabelecidos pelas bases de dados referenciais ou de texto completo;
- b) Estratégia de busca estruturada com uso de termos análogos segundo descritores do assunto;
- c) Busca sistematizada e hierarquizada;
- d) Estratégia de busca estruturada através do emprego de operadores booleanos específicos da base de dados;

### **IV. 1. Critérios de inclusão**

Ensaio clínico, estudos de intervenção e estudos observacionais que avaliaram a eficácia do uso de anti-VEGF e de outras estratégias terapêuticas no manejo da retinopatia da prematuridade quanto à cura, necessidade de retratamento e efeitos colaterais; estudos realizados com neonatos portadores da retinopatia da prematuridade em diversos estágios de evolução; artigos publicados de 2008 a 2014 e artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol.

### **IV. 2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos revisões sistemáticas e relatos de caso; estudos que avaliaram estratégias terapêuticas em pacientes que não neonatos; estudos que avaliaram o uso de anti-VEGF em outras patologias que não a retinopatia da prematuridade; artigos publicados anteriormente a 2008 e artigos publicados em idiomas outros que não português, inglês ou espanhol.

### IV. 3. Estratégia de busca

A estratégia de busca consistiu na combinação dos descritores com os operadores booleanos como descritos abaixo no quadro 1:

**Quadro 1 – Estratégia de busca de artigos**

<b>Língua inglesa</b>	<b>Língua espanhola</b>	<b>Língua portuguesa</b>
Retinopathy of prematurity	Retinopatía del prematuro	Retinopatia da prematuridade
OR	OR	OR
Retinopathy of prematurity	Retinopatía del prematuro	Retinopatia da prematuridade
AND	AND	AND
Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab
OR	OR	OR
Avastin	Avastin	Avastin
OR	OR	OR
Pegaptanib	Pegaptanib	Pegaptanib
OR	OR	OR
Macugen	Macugen	Macugen
OR	OR	OR
Anti-VEGF	Anti-VEGF	Anti-VEGF
OR	OR	OR
Vascular endothelial growth factor	Factor de crecimiento endotelial vascular	Fator de crescimento do endotélio vascular
OR	OR	OR
Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab
AND	AND	AND
Child	Niño	Criança

#### **IV. 4. Seleção dos artigos**

Foi realizada a leitura do título de todas as referências encontradas através da estratégia de busca descrita. A partir da leitura dos títulos, foram pré-selecionados artigos para leitura do resumo, e aqueles que não dispunham de livre acesso aos resumos foram automaticamente excluídos. Os artigos selecionados foram então designados para leitura na íntegra e somente aqueles que corresponderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos para análise qualitativa. Estudos cujo texto completo não foi encontrado ou não havia permissão ao livre acesso, foram solicitados via SCAD/BIREME e, então, submetidos a triagem.

#### **IV. 5. Coleta de dados**

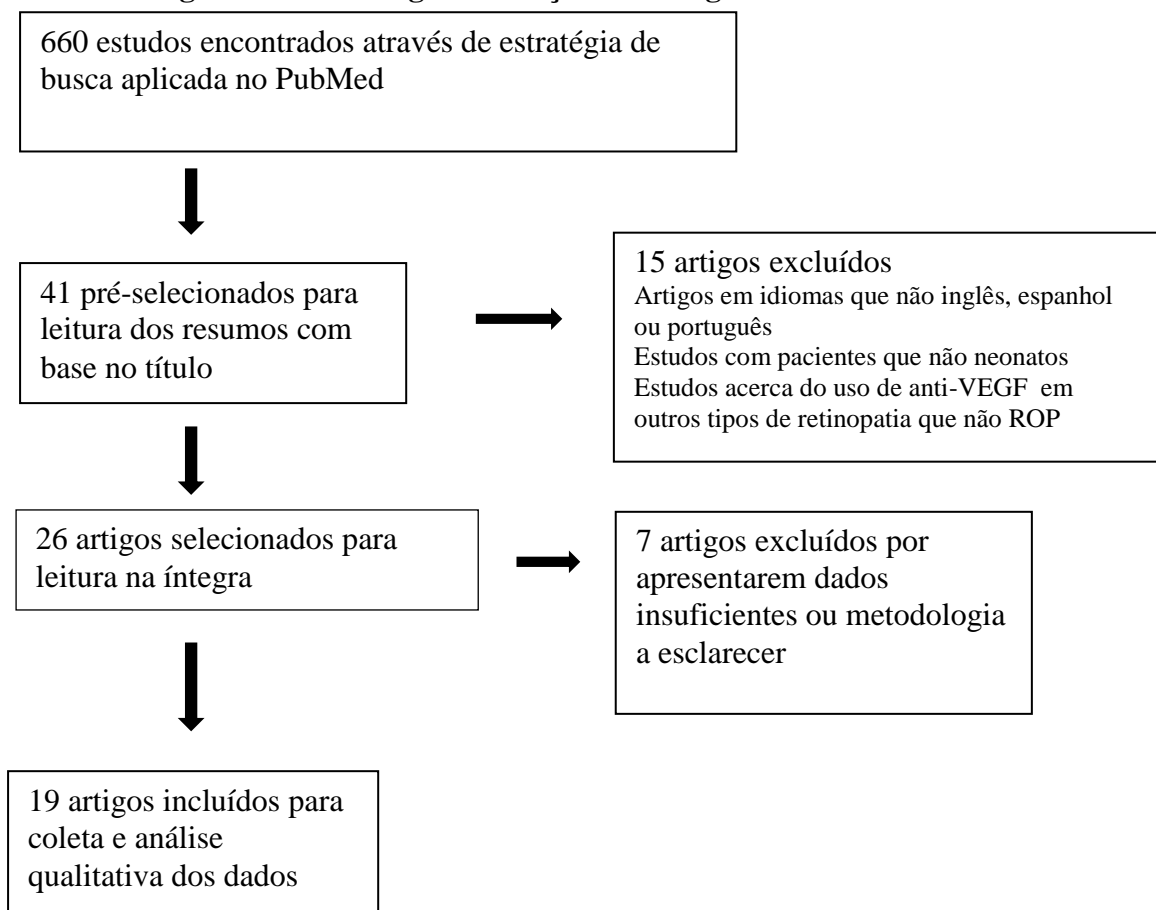
Após inclusão dos artigos para análise qualitativa, procedeu-se a leitura dos textos na íntegra sendo utilizadas, para coleta de dados, fichas personalizadas para estudos comparativos e não comparativos (anexo 1). A coleta foi realizada por um dos autores do trabalho e posteriormente revisada por outro autor.

As informações extraídas dos estudos selecionados incluíram: características dos participantes (peso ao nascer, idade gestacional ao nascimento, sexo, idade pós-menstrual ao momento do tratamento); fatores de risco e comorbidades registradas no estudo (uso de oxigenoterapia, uso de indometacina, necessidade de transfusões sanguíneas e grau da doença) e tratamentos instituídos nos pacientes em estudo com avaliação da estratégia terapêutica (tipo de terapia, nome do medicamento, efeitos colaterais locais e sistêmicos, percentual de cura, ocorrência de piora do quadro e necessidade de terapia de resgate).

## V. Resultados

Através da utilização da estratégia de busca mencionada foram encontrados, na base de dados PubMed, um total de 660 estudos. Destes, através da leitura dos títulos, 41 foram pré-selecionados e submetidos à leitura dos resumos para aplicação dos critérios de inclusão. Posteriormente, 10 artigos foram automaticamente excluídos por não possuírem acesso livre aos respectivos resumos. Dos 31 artigos submetidos à leitura de resumos, 5 não atenderam aos critérios de inclusão sendo eliminados. Os artigos remanescentes, totalizando um número de 26 estudos, foram então submetidos à leitura na íntegra para coleta e análise de dados. Ainda nessa fase, foram eliminados 7 estudos por apresentarem dados insuficientes ou metodologia não perfeitamente esclarecida. O processo de seleção de estudos é descrito no fluxograma 1.

**Figura 1 – Fluxograma de estratégia de seleção dos artigos**



## V.1. Características dos estudos selecionados

### V.1.1. Estudos que avaliaram uso de anti-VEGF como monoterapia

Mintz-Hittner *et al*, 2009, realizou ensaio clínico randomizado com utilização de fotocoagulação a laser no grupo controle e bevacizumab intra-vítreo como monoterapia no grupo teste. Foram incluídos 143 pacientes portadores de retinopatia da prematuridade estágio 3+ nas zonas I e II da retina. Os pacientes incluídos contabilizaram 97 meninos e 46 meninas; apresentaram peso médio ao nascer de 660,75 gramas; idade gestacional média de 24,38 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento de 34,93 semanas. O tempo de seguimento médio foi de 58 semanas. Foram registradas em alguns pacientes comorbidades como persistência de canal arterial, sepse, cirurgia para enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular.

Castellanos *et al*, 2013, realizou uma série de casos de intervenção utilizando bevacizumab intra-vítreo em portadores de retinopatia da prematuridade pré-limiar. Foram incluídos 13 pacientes (totalizando 18 olhos), sendo 6 do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Os pacientes incluídos apresentaram peso médio ao nascimento de 1.233,3 gramas; idade gestacional média de 29,3 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento de 38,2 semanas. O tempo de seguimento médio foi de 5 anos. Foram registradas comorbidades como hemorragia intraventricular, sepse, pneumonia, displasia pulmonar, transfusões sanguíneas e doença intestinal.

Wu *et al*, 2013, avaliou uma série de casos multicêntrica retrospectiva em pacientes portadores de retinopatia da prematuridade pré-limiar submetidos a terapia com bevacizumab intra-vítreo. Foram incluídos 85 pacientes (totalizando 162 olhos), sendo 57 do sexo masculino e 28 do sexo feminino. Os pacientes incluídos apresentaram peso médio ao nascer de 930,1 gramas; idade gestacional média de 26,3 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento de 36,6 semanas. O tempo de médio seguimento não foi registrado. Não foram registradas comorbidades nos pacientes do estudo.

Hu *et al*, 2014 avaliou uma série de casos de pacientes portadores de retinopatia da prematuridade com doença *plus* submetidos a injeção intra-vítrea de bevacizumab. Foram incluídos 9 pacientes (totalizando 17 olhos), não havendo registro da proporção

de pacientes do sexo masculino ou feminino. Pacientes apresentaram peso médio ao nascimento de 731,7 gramas; idade gestacional de 25 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento de 34,1 semanas. O tempo de seguimento médio foi de 14,4 semanas. Não foram registradas comorbidades nos participantes do estudo.

Dorta *et al*, 2010 avaliou uma série de casos de pacientes portadores da retinopatia da prematuridade tipo 1 submetidos injeção intra.-vítreas de bevacizumab. Foram incluídos 7 pacientes (totalizando 12 olhos), sendo 5 do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Pacientes apresentaram peso médio ao nascimento de 846,57 gramas; idade gestacional média de 25,57 semanas e idade pós-menstrual ao nascimento de 35, 7 semanas. O tempo de seguimento médio não foi registrado. Foram registradas comorbidades em um dos pacientes acometido por sepse, persistência do canal arterial e displasia pulmonar.

Castellanos *et al*, 2012 realizou uma série de casos de intervenção em pacientes portadores de retinopatia prematuridade limiar ou pré-limiar que foram submetidos a injeção intra-vítrea de ranibizumab. Foram incluídos 3 pacientes (totalizando 6 olhos), sendo 2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino. Os pacientes apresentaram um peso médio de 1.296,7 gramas; idade gestacional média de 30 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de 36 semanas. O tempo médio de seguimento foi de 3 anos. Foram registradas como comorbidades a presença confirmada de sepse, insuficiência respiratória, hemorragia intraventricular e necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas.

Mintz-Hittner *et al*, 2008 avaliou uma série de casos de pacientes portadores de retinopatia da prematuridade estágio 3 nas zonas I e II e doença agressiva posterior (APROP) submetidos a injeções intra-vítreas de bevacizumab. Foram incluídos 11 pacientes (totalizando 22 olhos), sendo 7 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Os pacientes apresentaram peso médio ao nascimento de 706,4 gramas; idade gestacional média de 24,3 semanas e idade pós-menstrual média de 35,25 semanas. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 48,5 semanas. Foram registradas como comorbidades sepse, hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial.

Harder *et al*, 2013, realizou um ensaio clínico não randomizado em pacientes portadores de retinopatia da prematuridade estágio 3+ e doença agressiva posterior. Foi instituído ao grupo controle a fotocoagulação a laser da retina enquanto que o grupo teste recebeu

injeções intra-vítreas de bevacizumab. Foram incluídos 25 pacientes (totalizando 49 olhos), sendo 14 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. Os pacientes apresentaram peso médio ao nascer de 640 gramas; idade gestacional média de 25,25 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento não foi registrada. O tempo de seguimento médio foi de 1 ano. Não foram registradas comorbidades nos participantes do estudo.

As características dos estudos que avaliaram uso de terapia antiangiogênica como monoterapia foram expostas nos quadros 2 e 3.

**Quadro 2 – Estudos que avaliaram monoterapia com inibidores de VEGF**

	<b>Mintz-Hittner, 2009</b>	<b>Castellanos, 2013</b>	<b>Wu, 2013</b>	<b>Hu, 2014</b>
<b>Tipo de Estudo</b>	Ensaio clínico randomizado	Série de casos	Série de casos multicêntrica	Série de casos
<b>Número de Pacientes Incluídos</b>	143	13 (18 olhos)	85 (162 olhos)	9 (17 olhos)
<b>Grau da doença</b>	Estágio 3+	ROP pré-limiar	ROP pré-limiar	Estágio 3+
<b>Peso ao Nascer</b>	660,75 gramas	1.233,3 gramas	930,1 gramas	731,7 gramas
<b>Idade gestacional</b>	24,38 semanas	29,3 semanas	26,3 semanas	25 semanas
<b>Idade pós-menstrual ao tratamento</b>	34,93 semanas	38,2 semanas	36,6 semanas	34,1 semanas
<b>Comorbidades</b>	Sim	Sim	Não registrado	Não registrado
<b>Tempo de seguimento</b>	58 semanas	5 anos	Não registrado	14,4 semanas

**Quadro 3 - Estudos que avaliaram monoterapia antiangiogênica**

	<b>Dorta et al, 2010</b>	<b>Castellanos et al, 2012</b>	<b>Mintz-Hittner et al, 2008</b>	<b>Harder et al, 2013</b>
<b>Tipo de Estudo</b>	Série de casos	Série de casos	Série de casos	Ensaio clínico não randomizado
<b>Número de Pacientes Incluídos</b>	7 (12 olhos)	3 (6 olhos)	11 (22 olhos)	25 (49 olhos)
<b>Grau da doença</b>	ROP tipo 1	ROP limiar ou pré-limiar	Estágio 3 nas zonas I e II	Estágio 3+ e APROP
<b>Peso ao Nascer</b>	846,57 gramas	1.296,7 gramas	706,4 gramas	640 gramas
<b>Idade gestacional</b>	25,57 semanas	30 semanas	24,3 semanas	25,25 semanas
<b>Idade pós-menstrual</b>	35,7 semanas	36 semanas	35,25 semanas	Não registrado
<b>Comorbidades</b>	Sim	Sim	Sim	Não registrado
<b>Tempo de seguimento</b>	Não registrado	3 anos	48,5 semanas	1 ano



### **V.1.2. Estudos que avaliaram associação de fotocoagulação a laser e anti-VEGF**

Kim *et al*, 2013, avaliou uma série de casos de pacientes portadores retinopatia da prematuridade tipo 1 submetidos a terapia combinada com fotocoagulação a laser e injeção intravítrea de bevacizumab. Foram incluídos 10 pacientes, totalizando 18 olhos. Os participantes apresentaram peso médio ao nascer de 628,1 gramas; idade gestacional média de 24,1 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento de, aproximadamente, 34 semanas. O tempo de seguimento médio foi de 41 semanas. Foram registradas como comorbidades displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial.

Bancalari *et al*, 2013 realizou um estudo comparativo retrospectivo em pacientes portadores de retinopatia da prematuridade limiar submetidos a terapia combinada de fotocoagulação a laser e bevacizumab intra-vítreo ou bevacizumab intra-vítreo como monoterapia. Foram incluídos 17 pacientes (totalizando 34 olhos), sendo 6 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. Os pacientes apresentaram peso ao nascimento médio de 850 gramas; idade gestacional média de 26,4 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento média de 34,7 semanas. O tempo de seguimento médio não foi registrado. Comorbidades nos pacientes não foram registradas.

Autrata *et al*, 2012, realizou ensaio clínico randomizado em pacientes portadores de retinopatia da prematuridade estágio 3+ nas zonas I e II submetidos a terapia combinada de fotocoagulação a laser e pegaptanib intravítreo ou fotocoagulação a laser como terapia única. Foram incluídos 76 pacientes (totalizando 152 olhos), sendo 48 do sexo masculino e 28 do sexo feminino. Os pacientes em estudo apresentaram peso ao nascimento médio de 784 gramas; idade gestacional média de 25,1 semanas e idade pós-menstrual ao tratamento média de 33,9 semanas. O tempo de seguimento médio foi de 21,5 meses. Foram registradas comorbidades nos pacientes tais como sepse, hemorragia intraventricular e enterocolite necrotizante.

Orozco-Gómez *et al*, 2011, realizou estudo longitudinal prospectivo e não comparativo com pacientes portadores de retinopatia da prematuridade pré-limiar, limiar ou qualquer estágio em presença de doença ativa (“plus”) submetidos a terapia combinada composta por fotocoagulação a e laser injeção intravítrea de ranibzumab. Foram incluídos 17

pacientes (totalizando 34 olhos), sendo 5 do sexo masculino e 12 do sexo feminino. Os participantes apresentaram peso ao nascimento médio de 1.120 gramas; idade gestacional média de 29,9 semanas e idade pós-menstrual ao nascimento média de não registrada. O tempo de seguimento médio foi de 17 meses e foram registradas como comorbidades diagnosticadas nos participantes sepse, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, hemorragia intraventricular, crises convulsivas, insuficiência renal aguda e hidrocefalia.

Wutthiworawong *et al*, 2011, avaliou uma série de casos de pacientes portadores de retinopatia da prematuridade agressiva posterior submetidos a terapia combinada composta por fotocoagulação a laser e injeção intravítrea de bevacizumab. Foram incluídos 12 pacientes (23 olhos), sendo 7 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. Os participantes apresentaram peso ao nascimento médio de 1.275 gramas; idade gestacional média de 30 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de 35,83 semanas. O tempo de seguimento médio foi de 22,3 semanas e não foram registradas comorbidades diagnosticadas nos participantes do estudo.

Lee *et al*, 2010, comparou uma série de casos de pacientes portadores de retinopatia da prematuridade em estágio 3 *plus* ou 3 submetidos a terapia combinada composta por fotocoagulação a laser e aplicação intravítrea de bevacizumab ou apenas fotocoagulação (pacientes sem evidência de atividade da doença). Foram incluídos 15 pacientes (totalizando 30 olhos), sendo 6 do sexo masculino e 9 do sexo feminino. Os pacientes incluídos apresentaram peso ao nascimento médio de 873,13 gramas; idade gestacional média de 25,72 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de 37,52 semanas. O tempo de seguimento e outras comorbidades diagnosticadas nos participantes não foram registrados.

Os dados coletados por cada estudo e que caracterizaram os artigos que avaliaram a possibilidade de combinação entre técnicas de fotocoagulação retiniana através do laser e aplicação de injeções intravítreas de anticorpos contra fatores de crescimento do endotélio vascular foram sintetizadas e expostas nos quadros 4 e 5.

**Quadro 4. Estudos que avaliaram terapia associada. Cirúrgica e farmacológica**

	<b>Kim, 2013</b>	<b>Bancalari, 2013</b>	<b>Autrata, 2012</b>
<b>Tipo de Estudo</b>	Série de casos	Série de casos	Ensaio clínico randomizado
<b>Número de Pacientes Incluídos</b>	10 (18 olhos)	17(34 olhos)	76 (152 olhos)
<b>Grau da doença</b>	ROP tipo 1	ROP limiar	Estágio 3+
<b>Peso ao Nascer</b>	628,1 gramas	850 gramas	784 gramas
<b>Idade gestacional</b>	24,1 semanas	26,4 semanas	25,1 semanas
<b>Idade pós-menstrual</b>	34 semanas	34,7 semanas	33,9 semanas
<b>Comorbidades</b>	Sim	Não registrado	Sim
<b>Tempo de seguimento</b>	41 semanas	Não registrado	21,5 meses

**Quadro 5. Estudos que avaliaram terapia combinada. Cirúrgica e farmacológica**

	<b>Orozco-Gómez,2011</b>	<b>Wutthiworawong, 2011</b>	<b>Lee, 2010</b>
<b>Tipo de estudo</b>	Estudo longitudinal	Série de casos	Série de casos
<b>Número de pacientes incluídos</b>	17 (34 olhos)	12 (23 olhos)	15 (30 olhos)
<b>Grau da doença</b>	ROP limiar	APROP	Estágio 3+
<b>Peso ao nascer</b>	1120 gramas	1.275 gramas	873,1 gramas
<b>Idade gestacional</b>	29,9 semanas	30 semanas	25,72 semanas
<b>Idade pós-menstrual</b>	Não registrado	35,83 semanas	37,52 semanas
<b>Comorbidades</b>	Sim	Não registrado	Não registrado
<b>Tempo de seguimento</b>	17 meses	22,3 semanas	Não registrado

**V.1.3. Estudos que avaliaram anti-VEGF como terapia de resgate**

Dani *et al*, 2012, avaliou uma série de casos de portadores de retinopatia da prematuridade pré-limiar, agressiva posterior e tipo 1 submetidos a bevacizumab intravítreo como monoterapia ou bevacizumab intravítreo como terapia de resgate após falha do tratamento por fotocoagulação a laser. Foram incluídos 7 pacientes (totalizando 6 olhos), sendo 3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Os participantes do estudo apresentaram peso ao nascimento médio de 680 gramas; idade gestacional média de 23,9 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de 33,5 semanas. O tempo de

seguimento médio e a presença de comorbidades diagnosticadas nos participantes não foram registrados.

Erol *et al*, 2010, avaliou uma série de casos de portadores de retinopatia da prematuridade estágio 3+ na zona I submetidos a terapia de resgate após falha terapêutica do tratamento prévio por fotocoagulação a laser. Foram incluídos 4 pacientes (totalizando 7 olhos), sendo 2 do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Os participantes apresentaram peso ao nascimento médio de 1.000 gramas; idade gestacional média de 27,75 semanas e idade pós-menstrual média ao momento da primeira intervenção de 35 semanas. O tempo médio de seguimento foi de 11,25 meses. Foi registrada síndrome do desconforto respiratório como comorbidade diagnosticada em participante do estudo.

Nazari *et al*, 2010 realizou uma série de casos de intervenção em portadores de retinopatia da prematuridade nos estágios 2+ e 3+ nas zonas II e III ou qualquer estágio da doença ativa na zona I. Pacientes foram submetidos a terapia de resgate com bevacizumab intravítreo após falha do tratamento com fotocoagulação a laser. Foram incluídos 8 pacientes (totalizando 14 olhos), sendo 4 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Os pacientes apresentaram peso ao nascimento médio de 1.047 gramas; idade gestacional média de 27,6 semanas e idade pós-menstrual média à intervenção 35,4 semanas. O tempo médio de seguimento foi de 9 meses e não foi registrada ocorrência de comorbidade. As características destes estudos foram sintetizadas no quadro 6.

**Quadro 6 – Estudos que avaliaram anti-VEGF com terapia de resgate**

	<b>Dani, 2012</b>	<b>Erol, 2010</b>	<b>Nazari, 2010</b>
<b>Tipo de Estudo</b>	Série de casos	Série de casos	Série de casos
<b>Número de Pacientes Incluídos</b>	7 (6 olhos)	4 (7 olhos)	8 (14 olhos)
<b>Grau da doença</b>	APROP, pré-limiar e ROP tipo 1	Estágio 3+ na zona I	Estágios 2+ e 3+ nas zonas II e III ou doença ativa na zona I
<b>Peso ao Nascer</b>	680 gramas	1.000 gramas	1.047 gramas
<b>Idade gestacional</b>	23,9 semanas	27,75 semanas	27,6 semanas
<b>Idade pós-menstrual</b>	33,5 semanas	35 semanas	35,4 semanas
<b>Comorbidades</b>	Não registrado	Sim	Não registrado
<b>Tempo de seguimento</b>	Não registrado	11,25 meses	9 meses

#### V.1.4. Estudos que avaliaram propranolol como estratégia terapêutica

Makhoul *et al*, 2013, realizou um ensaio clínico randomizado com portadores de retinopatia da prematuridade em estágios 1 e 2 submetidos à propranolol via oral ou placebo. Foram incluídos 20 pacientes que apresentaram peso ao nascimento médio de 828 gramas; idade gestacional variou de 24 a 28 semanas e idade pós-menstrual ao momento da intervenção não foi registrada. O tempo de seguimento médio foi de 16,75 dias e não foi registrada comorbidade diagnosticada nos pacientes.

Filippi *et al*, 2013, realizou ensaio clínico randomizado com pacientes portadores de retinopatia da prematuridade estágio 3 submetidos a fotocoagulação a laser ou associação entre propranolol via oral e fotocoagulação a laser para tratamento da doença. Foram incluídos 51 pacientes (totalizando 102 olhos), sendo 32 do sexo masculino e 19 do sexo feminino. Os participantes apresentaram peso ao nascimento médio de, aproximadamente, 790, 25 gramas; idade gestacional média aproximada de 26,3 semanas e idade pós-menstrual média à intervenção de, aproximadamente, 35, 9 semanas. O tempo médio de seguimento foi de 2 meses e foram registrados como comorbidades síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, sepse, hemorragia intraventricular, hidrocefalia pós hemorrágica, persistência do canal arterial e doença intestinal. Características destes estudos foram sintetizadas no quadro 7.

**Quadro 7 – Estudos que avaliaram o uso de propranolol**

	<b>Makhoul, 2013</b>	<b>Filippi, 2013</b>
<b>Tipo de Estudo</b>	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado
<b>Número de Pacientes Incluídos</b>	20	51 (102 olhos)
<b>Grau da doença</b>	Estágios 1 e 2	Estágio 3
<b>Peso ao Nascer</b>	828 gramas	790,25 gramas
<b>Idade gestacional</b>	24-28 semanas	26,3 semanas
<b>Idade pós-menstrual</b>	Não registrado	35,9 semanas
<b>Comorbidades</b>	Não registrado	Sim
<b>Tempo de seguimento</b>	Não registrado	2 meses

## **V.2. Resultados individuais**

### **V.2.1. Estudos que avaliaram uso de anti-VEGF como monoterapia**

Mintz-Hittner *et al.*, 2011, através de ensaio clínico randomizado avaliou a taxa de recorrência da retinopatia da prematuridade. Em seu estudo apenas 6% dos pacientes tratados com anti-VEGF intravítreo apresentaram recorrência da doença e necessitaram ser tratados novamente. Por outro lado, 21% dos pacientes tratados com a terapia convencional por fotocoagulação a laser tiveram reativação da doença durante o período de seguimento e precisaram de novas intervenções.

Castellanos *et al.*, 2013, observou uma taxa de cura de 100% em todos os seus pacientes tratados com anti-VEGF intravítreo. Dos participantes, 88% necessitaram de apenas uma intervenção para a regressão completa da doença e os 12% restantes foram submetidos a injeção adicional de bevacizumab para, então, ser constatada regressão da retinopatia da prematuridade. Não foram registrados efeitos colaterais locais, no entanto, foi registrada a ocorrência de retardo do crescimento em um dos pacientes do estudo.

Wu *et al.*, 2013, relatou taxa de cura de 89% entre pacientes tratados com anti-VEGF intravítreo. Dos participantes do estudo 9% necessitaram de terapia adicional para resolução da doença por meio de fotocoagulação a laser, apesar de não demonstrarem piora do quadro. Outros 2% necessitaram de nova intervenção por progressão da doença para estágios mais avançados. Não foram registrados efeitos colaterais sistêmicos e, como efeitos colaterais locais, foi relatada a ocorrência de hemorragia vítrea ou pré-retinal como consequência da injeção.

Hu *et al.*, 2014, relatou em uma série de casos a reativação da doença em 100% dos casos de pacientes portadores de retinopatia da prematuridade tratados com anti-VEGF intravítreo. Do total de pacientes 76,5% foram considerados curados após reintervenção com laser ou bevacizumab intra-vítreo e o restante evoluiu com piora do quadro e descolamento da retina, necessitando de procedimento cirúrgico. Nesse estudo foi relatado caso de catarata associado, provavelmente, à aplicação do fármaco por injeção intravítrea.

Dorta *et al.*, 2010, em uma série de 12 casos demonstrou uma taxa de 100% de cura em pacientes com retinopatia da prematuridade, sem que houvesse a necessidade de terapias de resgate em nenhum dos casos. Adicionalmente, não foi relatado nenhum efeito colateral à droga ou sua aplicação.

Castellanos *et al.*, 2012, realizou uma série de intervenções por meio do uso de ranibzumab intravítreo para o tratamento da retinopatia da prematuridade. A taxa de cura foi de 100% sem a necessidade de terapias de resgate ou ocorrência de efeitos colaterais locais ou sistêmicos.

Mintz-Hittner *et al.*, 2008, relatou taxa de cura de 100% sem necessidade de terapia de resgate. Também não houve relato de efeitos colaterais.

Harder *et al.*, 2013 realizou ensaio clínico avaliando o uso de anti-VEGF comparando-o à terapia convencional por fotocoagulação a laser em portadores de retinopatia da prematuridade. Foi relatada uma taxa de cura de 100 % de cura nos pacientes tratados com anti-VEGF intra-vítreo, enquanto a taxa de cura no outro grupo foi de 96,1% havendo relato de paciente que evoluiu com descolamento parcial da retina e necessitou de intervenção cirúrgica. Efeitos colaterais não foram registrados, porém o estudo, adicionalmente, investigou a acuidade visual dos pacientes em ambos os grupos e concluiu que indivíduos tratados com terapia antiangiogênica evoluem favoravelmente com menor taxa de desenvolvimento de miopia e astigmatismo.

### **V.2.2. Estudos que avaliaram associação de fotocoagulação a laser e anti-VEGF**

Kim *et al.*, 2013, relatou em uma série de casos uma taxa cura de 100% em portadores de retinopatia da prematuridade submetidos terapia combinada. Não foram identificados efeitos adversos ao tratamento e durante o período de seguimento não foi detectada recorrência da doença em nenhum dos participantes.

Bancalari *et al.*, 2013, comparou o uso de terapia combinada à utilização de anti-VEGF como monoterapia. Em nenhum dos grupos de estudo foram identificados efeitos adverso a qualquer uma das estratégias terapêuticas, no entanto, a taxa de cura foi de 100% nos pacientes submetidos a terapia combinada e de apenas 63,6% daqueles que

receberam apenas bevacizumab intravítreo. No segundo grupo, 36,4% dos pacientes necessitaram ser submetidos a tratamento de resgate através de fotocoagulação a laser.

Autrata *et al.*, 2012, conduziu ensaio clínico comparando em seus grupos o tratamento da retinopatia da prematuridade por meio da terapia convencional (fotocoagulação a laser) à terapia combinada. Os resultados no grupo submetido à estratégia combinada de terapia antiangiogênica e fotocoagulação a laser obteve melhores resultados com taxa de regressão inicial da doença de 89,7% e apenas 10,3% dos indivíduos evoluindo com piora do quadro inicial. No grupo submetido a terapia convencional a regressão inicial da doença atingiu uma taxa de 60,8%, dos quais apenas 10% não necessitaram de nova intervenção para tratar recorrência da doença. Além disso, 39,2% dos pacientes deste segundo grupo evoluíram para estágio mais avançado da doença. Ainda assim, foi detectada uma taxa de recorrência em 14,7% dos pacientes considerados curados após terapia combinada. Não foram identificados efeitos adversos durante período de seguimento.

Orozco-Gómez *et al.*, 2010, estudou a utilização de terapia combinada em portadores de retinopatia da prematuridade e relatou uma taxa de cura de 100%, não havendo casos de recorrência da doença. Além disso, esse estudo avaliou desenvolvimento dos neonatos através da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley, detectando atraso global do desenvolvimento em 23,5%; atraso do desenvolvimento psicomotor em 29,4% dos pacientes e atraso do desenvolvimento mental em outros 23,5%. No entanto, não foi possível afirmar que tais eventos tenham, de fato, decorrido da utilização de terapia antiangiogênica como parte da estratégia terapêutica.

Wutthiworawong *et al.*, 2011, observou em uma série de casos uma taxa de cura 91,3% em portadores de retinopatia da prematuridade submetidos a terapia combinada, não havendo casos de recorrência da doença. Por outro lado, os 8,7% restantes evoluíram para estágio mais avançado da doença. Não foram identificados efeitos colaterais do tratamento.

Lee *et al.*, 2010, comparou a terapia combinada à convencional no tratamento da retinopatia da prematuridade, obtendo taxas de cura de 100% em ambos os grupos, não identificando efeitos colaterais locais ou sistêmicos. No entanto, em pacientes tratados



com terapia combinada, foi detectado mais precocemente a ausência de sinal de atividade da doença.

### **V.2.3. Estudos que avaliaram anti-VEGF como terapia de resgate**

Dani *et al.*, 2012, observou taxa de cura de 100% em portadores da retinopatia da prematuridade tratados com anti-VEGF intra-vítreo como terapia de resgate ou com estratégia de primeira linha. Não foram detectados efeitos colaterais locais ou sistêmicos à administração da droga.

Erol *et al.*, 2010, identificou em uma série de casos taxa cura 71,4% dos pacientes que foram submetidos a terapia de resgate com anti-VEGF intravítreo, havendo ainda 28,6% de pacientes que evoluíram com piora do quadro. Não foram detectados efeitos adversos à aplicação do fármaco.

Nazari *et al.*, 2010, identificou taxa de cura de 100% em uma série de casos de portadores de retinopatia da prematuridade tratados com anti-VEGF intra-vítreo como terapia de resgate. Não foram identificados efeitos colaterais sistêmicos, no entanto, foram relatados efeitos colaterais locais como leve palidez do disco óptico.

### **V.2.4. Estudos que avaliaram propranolol como estratégia terapêutica**

Makhoul *et al.*, 2013, realizou ensaio clínico comparando a administração de propranolol ao uso de placebo em portadores de retinopatia da prematuridade. O grupo tratado teve taxa de melhora do quadro de apenas 15,8% associada a uma taxa de 21% de recorrência da doença. No grupo tratado 57,8% evoluíram desfavoravelmente com piora progressiva do quadro. No grupo que recebeu placebo apenas 5,3% dos pacientes apresentaram melhora no quadro e 72,7% evoluíram para estágios mais avançados da doença e os outros 42% apresentaram recorrência. Não foram registrados efeitos adversos.

Filippi *et al.*, 2013, conduziu ensaio clínico randomizado comparando a eficiência do uso de propranolol associado a fotocoagulação a laser à terapia convencional em portadores de retinopatia da prematuridade. O estudo identificou uma menor taxa de

evolução para estágios avançados da doença no grupo tratado adicionalmente com propranolol além de, neste mesmo grupo, ocorrer menor necessidade de reintervenções. No entanto, os pacientes tratados com propranolol apresentaram uma série de efeitos adversos sistêmicos como apnéia, bradicardia e hipotensão.

### **V.3. Síntese dos resultados**

Todos os estudos selecionados apresentaram dados que incluíram as características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos (peso ao nascer, idade gestacional ao nascimento, sexo, idade pós-menstrual ao momento do tratamento), no entanto, apenas metade dos estudos apresentou registro das comorbidades diagnosticadas nos participantes ou de sua condição clínica sistêmica. Todos os estudos apresentaram dados que permitiram avaliar o desfecho dos tratamentos instituídos em seus pacientes, porém 2 artigos não registraram informações sobre a ocorrência de efeitos adversos às terapias utilizadas.

Os estudos selecionados incluíram um total de 555 pacientes portadores de diversos graus da doença, como doença agressiva posterior (APROP), doença limiar e pré-limiar, estágios 2 e 3 com ou sem sinais de atividade da doença e ROP tipo 1. A média de peso ao nascimento aproximada para todos os estudos foi de 902,1 gramas; a idade gestacional média aproximada foi de 26, 6 semanas e a idade pós-menstrual média ao tratamento para os 16 estudos que registraram esta informação foi de 35, 4 semanas.

Os estudos que avaliaram a utilização de anti-VEGF como monoterapia incluíram 296 pacientes com uma média de peso ao nascimento de 880,7 gramas; idade gestacional média de 26,3 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de 35,8 semanas.

Os estudos que avaliaram a terapia combinada com associação de anti-VEGF e fotocoagulação a laser incluíram 147 pacientes com peso ao nascimento médio de aproximadamente 921,7 gramas; idade gestacional média aproximada de 26,87 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento aproximada de 35, 2 semanas.

Os estudos que avaliaram a utilização de anti-VEGF como terapia de resgate à fotocoagulação a laser incluíram 19 pacientes com peso ao nascimento médio de, aproximadamente, 909 gramas; idade gestacional média aproximada de 26,4 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de 34,6 semanas.

Os estudos que avaliaram a administração de propranolol como alternativa de forma isolada ou combinada a terapia convencional incluíram 71 pacientes com peso ao nascimento médio aproximado de 809,13 gramas; idade gestacional média aproximada de 24,2 semanas e idade pós-menstrual média ao tratamento de, aproximadamente, 35,9 semanas.

Pacientes de estudos que avaliaram estratégias terapêuticas semelhantes foram agrupados e suas características apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1 – Síntese dos resultados**

	<i>Anti-VEGF (monoterapia)</i>	<i>Terapia combinada</i>	<i>Anti-VEGF (resgate)</i>	<i>Propranolol</i>
Nº de pacientes	296	147	19	71
Peso ao nascimento	880,7	921,7	909	809,13
Idade gestacional	26,3	26,9	26,4	24,2
Idade pós-menstrual	35,8	35,2	34,6	35,9
Cura	89-100%	89,7-100%	71,4-100%	15,8-64%

\*Peso em gramas

\*\*Idade em semanas

Estudos que avaliaram a utilização de monoterapia antiangiogênica demonstraram taxas de cura que variaram de 89% a 100%, com baixos índices de recorrência ou evolução a estágios mais avançados da doença. Um dos estudos incluiu apenas pacientes previamente tratados que apresentaram recorrência da doença. Neste estudo, após nova intervenção, todos os participantes apresentaram melhora do quadro. Adicionalmente, 2 estudos documentaram efeitos adversos locais não havendo, no entanto, relação comprovada com o mecanismo de ação da droga. Um único estudo relatou possível

efeito adverso sistêmico em um único paciente diagnosticado com retardo no crescimento, não havendo evidência concreta da verdadeira causa deste evento.

Os estudos que avaliaram a terapia combinada com associação de anti-VEGF intravítreo e fotocoagulação retiniana a laser também apresentaram taxas de cura próximas a 100% e baixos índices de recorrência. Apenas um estudo fez referência à possibilidade de efeito colateral sistêmico ao uso de componente antiangiogênico na estratégia terapêutica. No referido estudo, foram detectados atrasos globais no crescimento, desenvolvimento psicomotor e mental, porém tais condições não podem ser, de forma segura, imputadas ao escape de anti-VEGF para a circulação sistêmica.

Os estudos que avaliaram o uso de anti-VEGF como terapia de resgate após falha terapêutica do método convencional identificaram taxas de cura que variaram de 71,4 a 100% não havendo documentação de complicações ou efeitos colaterais à droga.

Os estudos que avaliaram a inclusão do propranolol em protocolos de tratamento somente demonstraram razoáveis taxas de cura ou melhora do quadro quando em associação com outra terapia (no estudo em questão, associação à terapia convencional). Estudos demonstraram ainda a ocorrência de efeitos sistêmicos potencialmente graves ou fatais.

## VI. Discussão

Após o estudo CRYO-ROP, na década de 1980, teve início um crescente interesse pelo desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento da ROP. Posteriormente, na década de 1990, o tratamento da doença foi submetido a uma lenta transição da crioterapia para a fotocoagulação a laser e, após publicação do estudo ET-ROP, ficou evidente a necessidade de novas estratégias terapêuticas, visando uma redução dos efeitos adversos típicos das terapias convencionais.

O uso do propranolol para tratamento de ROP, apesar de promissor e baseado em sólidas evidências genéticas e moleculares, apresentou-se como estratégia ineficaz diante dos outros tratamentos disponíveis para a doença. Os dados obtidos dos estudos que avaliaram esta opção terapêutica incluídos nesta revisão apontam para taxas de cura inferiores à terapia convencional, associadas à elevada recidiva da doença com necessidade de novos tratamentos e considerável progressão da doença para estágios mais avançados. Makhoul *et al.*, 2013, em ensaio clínico randomizado comparou a utilização de propranolol via oral ao placebo em pacientes portadores ROP. Nenhum paciente em uso do fármaco obteve a cura e apenas 15,8% destes apresentaram algum grau de melhora do quadro inicial. Filippi *et al.*, 2013, por sua vez, realizou ensaio clínico randomizado comparando a utilização do propranolol associado à terapia à laser ao tratamento por fotocoagulação a laser em neonatos com ROP. Seus resultados demonstraram efetividade semelhante nos tratamentos comparados, porém a ocorrência de efeitos adversos graves como apneia, broncoespasmo severo, bradicardia e hipotensão no grupo em uso de propranolol demonstram falta de segurança do seu uso nesta população.

Consistente com estes dados, o experimento realizado por Chen *et al.*, 2012 reforça a ineficácia do bloqueio de receptores beta-adrenérgicos na supressão da neovascularização retiniana de retinopatias em geral. Segundo estudo realizado, nenhuma dosagem utilizada de propranolol foi eficiente em inibir a angiogênese patológica em camundongos com retinopatia induzida por hipóxia após nascimento.

Os dados obtidos nesta revisão sistemática apontam para uma ligeira superioridade do uso de terapia antiangiogênica por inibição do VEGF. A utilização destes fármacos, seja como monoterapia, terapias associadas à fotoablação da retina ou como tratamento de resgate, apresentaram taxas de cura superiores, associadas a menores taxas de recorrência da doença e progressão da mesma para estágios mais avançados.

Adicionalmente, a terapia com inibidores do VEGF ainda apresentou como vantagem uma menor ocorrência de efeitos adversos locais.

Consistente com estes dados, Mutlu *et al.*, 2013, em breve revisão da literatura, constatou a superioridade do uso de inibidores do VEGF. Além de taxas de cura superiores, as taxas de recorrência da doença durante o seguimento dos pacientes foram significativamente menores após uso de bevacizumab intravítreo quando comparado ao tratamento convencional para pacientes portadores de ROP na zona I. No entanto, para pacientes portadores de acometimento da zona II, essas taxas foram estatisticamente semelhantes para ambos os tratamentos. Estes achados sugerem a importância de cuidadoso seguimento dos pacientes e defendem a possibilidade de escolha de terapia combinada composta por laser e bevacizumab intra-vítreo.

Uma série de trabalhos relata grande incidência de efeitos adversos locais relacionados à fotocoagulação a laser da retina. Segundo Azad *et al.*, 2004, e Axer-Siegel *et al.*, 2004, complicações da fotocoagulação a laser do segmento anterior incluem queimadura na córnea, íris e túnica vasculosa com indução de catarata, isquemia anterior e sangramentos nos compartimentos oculares anterior e posterior. Christiansen *et al.*, 1995, em um estudo observacional com 51 pacientes, identificou opacificação irreversível do cristalino após tratamento por fotocoagulação a laser. Não houve diferença estatisticamente significativa em termos de peso ao nascer, idade gestacional, idade, tratamento ou extensão da doença entre pacientes que desenvolveram catarata e os que não foram diagnosticados com este efeito adverso. Adicionalmente, foram identificados como efeitos colaterais locais hifema, estreitamento da câmara anterior e edema de córnea. O'Neil *et al.*, 1998, revisou os prontuários de 189 neonatos portadores de ROP submetidos a fotocoagulação a laser, avaliando um total de 374 olhos. Identificou tração macular e descolamento da retina em 10% dos pacientes após o tratamento. Cerca de 1% dos olhos foram diagnosticados com catarata induzida pelo laser. Na análise dos dados da atual revisão ficou evidenciado que a incidência de efeitos adversos locais após aplicação intravítrea de inibidores do VEGF é consideravelmente inferior comparada a ocorrência dos mesmos após terapia convencional. Adicionalmente, efeitos colaterais locais relatados com uso de terapia antiangiogênica intra-vítrea são notadamente menos severos que aqueles encontrados com fotoablação retiniana a laser, envolvendo, principalmente, eventos inflamatórios locais autolimitados em decorrência das injeções, não ficando comprovado nenhum efeito direto causado pela ação dos fármacos.

Em relação à acuidade visual e ocorrência de erros refrativos, a literatura atual aponta para elevada incidência de problemas como miopia e hipermetropia após realização de fotocoagulação a laser. Kobylarz *et al.*, 2006, examinou 116 olhos de 58 crianças 12 meses após o tratamento para ROP com fotocoagulação a laser. Dos olhos avaliados 64,6% apresentaram hipermetropia e 31% miopia. Kieselbach *et al.*, 2006, examinou uma série de 19 casos de portadores de ROP submetidos a fotocoagulação a laser e identificou que 79% dos olhos tratados desenvolveram erros refrativos moderados ou graves e miopia leve em 14% dos pacientes. Existem poucos estudos na literatura que avaliem acuidade visual e ocorrência de erros refrativos após uso de inibidores do VEGF para ROP. Nesta revisão, apenas o estudo de Harder *et al.*, 2013, avaliou a utilização destes fármacos sob esta ótica. Em seus resultados apenas 8% dos pacientes submetidos a terapia antiangiogênica apresentaram miopia moderada enquanto que 54% dos pacientes do grupo controle, submetidos a terapia convencional, foram diagnosticados com este problema. Em relação à miopia grave, o mesmo estudo identificou uma maior ocorrência no grupo tratado com laser, com prevalência de 42%, sendo que o percentual da mesma nos pacientes tratados por bevacizumab foi de apenas 9%.

Em contrapartida, Falavarjani *et al.*, 2013, em revisão de literatura, concluiu que, apesar da promissora eficácia dos inibidores do VEGF em bloquear o avanço da ROP e melhorar a visão dos pacientes, a injeção intra-vítrea destes agentes pode estar associada a uma série de efeitos adversos devastadores. Este mesmo estudo relatou que o uso destes fármacos, em diversas retinopatias com pronunciada neovascularização patológica, pode ser associado a efeitos adversos locais como neuropatia óptica isquêmica anterior, obstruções venosas e arteriais retinianas, infartos maculares hemorrágicos, desenvolvimento ou exacerbação de síndrome isquêmica ocular e paralisia do sexto par craniano. Ainda que severos, os efeitos adversos citados são extremamente raros, segundo conclusão do próprio autor.

Ainda assim, apesar dos promissores resultados com uso de inibidores do VEGF na ROP, deve-se manter o devido cuidado com a ocorrência de efeitos adversos sistêmicos. Sato *et al.*, 2012, relatou que inibidores de VEGF poderiam escapar do vítreo para circulação sistêmica e reduzir de forma acentuada os níveis séricos deste fatores em pacientes com ROP. Tais indivíduos ainda encontravam-se em processo de organogênese no qual o VEGF possui papel central, o que justifica a realização de mais estudos com longos períodos de seguimento a fim de se descobrir se realmente ocorre

prejuízo da maturação orgânica nestes indivíduos. Nesta revisão o estudo de Castellanos *et al.*, 2013, avaliou a utilização de monoterapia antiangiogênica em uma série de casos com período de seguimento de 5 anos, encontrando um paciente que apresentou atraso do crescimento. Orozco-Gomez *et al.*, 2011, identificou, em uma série de casos de portadores de ROP tratados com bevacizumab intra-vítreo suplementar ao tratamento convencional, a ocorrência de atraso do desenvolvimento global, mental e psicomotor. No entanto, em ambos os estudos não houve como assegurar que estes efeitos adversos sistêmicos decorram do uso das drogas antiangiogênicas ou da condição de alta morbidade apresentada por estes indivíduos devido à prematuridade e comorbidades apresentadas ao nascimento.

Atualmente, existem poucos dados obtidos de estudos com tempo de seguimento suficiente para avaliar a função visual após utilização destas drogas em pacientes com ROP. Como o VEGF é um importante fator de crescimento, não somente dos vasos sanguíneos, mas também das células neurais presentes na retina, é essencial se obter mais dados dos efeitos à longo prazo destes fármacos sobre a própria retina e outros órgãos. Os dados atuais sugerem que os efeitos sobre a visão são semelhantes aos encontrados com uso de terapia convencional, porém, os erros refrativos, frequentes na fotocoagulação a laser, são muito mais raros com a utilização de terapia antiangiogênica. Outra questão levantada refere-se a quando encerrar o período de seguimento após o uso de administração dos medicamentos. Assim como outras drogas administradas no vítreo, os inibidores do VEGF acabam saindo dos olhos com o tempo através do epitélio pigmentado da retina e da vasculatura coroidal, levando a diminuição dos níveis vítreos do fármaco e possibilitando a recorrência da doença (Stahl *et al.*, 2014).

Por fim, é necessário cuidado quando inibidores do VEGF são utilizados em estágios avançados de ROP. Similar ao que ocorre na retinopatia diabética avançada, o componente fibrótico da neovascularização pode ser acelerado após inibição da angiogênese e o descolamento da retina pode se agravar. Dessa forma, os cirurgiões devem estar prontos para realizar vitrectomias em até uma semana após a aplicação intra-vítrea de bevacizumab em olhos com ROP estágios 4 e 5 (Falavarjani *et al.*, 2013).



## **VII. Conclusões**

**1.** O tratamento da retinopatia da prematuridade tem evoluído no sentido de elevação da eficácia e eficiência das terapias e, principalmente, na redução da quantidade e severidade de efeitos adversos associados.

**2.1.** O uso de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular no tratamento da retinopatia da prematuridade apresentou superiores taxas de cura associadas a menor reincidência da doença e menor ocorrência de efeitos colaterais locais quando comparada à terapia convencional.

**2.2.** Em relação aos possíveis efeitos sistêmicos em longo prazo, não existe na literatura dados suficientes para assegurar com a devida certeza acerca da segurança destes fármacos, sendo necessária a realização de mais estudos com maior tempo de seguimento.

## VIII. Summary

### **Evolution of the treatment of retinopathy of prematurity and the use of inhibitors of vascular endothelial growth factors as pharmacological alternative**

**Introduction:** Retinopathy of prematurity (ROP) is a secondary disease for inadequate neovascularization of immature retina in premature or low birth weight newborns that can lead to retinal detachment and can progress to total blindness in more severe cases. Currently, standard treatment for ROP involves laser photocoagulation, cryotherapy or same surgery. Despite relative success and acceptance of these methods, there are some serious risks of injuries and morbidities often associated with these procedures. Recently, with the discovery of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis and maintenance of disease, the use of inhibitors of VEGF (antibodies capable of preventing VEGF from binding its receptor) was proposed for treating ROP.

**Methodology:** Scientific systematic literature review without meta-analysis was conducted according to the methodology defined by The PRISMA protocol and using PubMed as database. **Results:** Through use of structured search strategy 660 studies were found. All articles were submitted to title or abstract reading according to inclusion and exclusion criteria. The 26 remaining articles were submitted to full text reading and posterior data collection and analysis. After full text reading and analysis, 7 more articles were eliminated and the remaining 19 were included in present review.

**Discussion and Conclusions:** Treatment of retinopathy of prematurity has evolved since 1980s after publication of the CRYO-ROP study, which has defined cryotherapy as the gold standard for treating ROP at that time. A slow transition from cryotherapy to laser photocoagulation occurred and after ET-ROP trial, laser photocoagulation became the new reference as ROP treatment. Most recently, after publication of BEAT-ROP trial, ROP treatment started evolving towards the use of VEGF inhibitors. The antiangiogenic therapy has undeniable advantages over conventional procedures but there is still need for more studies to ensure its safety. .

**Key-words:** retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor; retrolenticular fibroplasia

## IX. Referências

1. Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *British journal of ophthalmology*. 2000; 84(12):1383-1386.
2. Azad RV, Pasumala L, Kumar H. Prospective randomized evaluation of diode laser and cryotherapy in prethreshold retinopathy of prematurity. *Clinical and experimental ophthalmology*. 2004; 32(3):251-254.
3. Castellanos MAM, Shwartz S, Hernandez-Rojas ML. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*. 2013; 33:329-338.
4. Celebi ARC, Petricli IS, Hekimoglu E. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Medical science monitor*. 2014; 20:1647-1653.
5. Cheng HC, Lee SM, Hsieh YT. Efficacy of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2014;
6. Chen J, Joyal JS, Hatton CJ. Propranolol inhibition of beta-adrenergic receptor does not suppress pathologic neovascularization in oxygen induced retinopathy. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2012; 53(6):2968-2977
7. Christiansen SP, Bradfor JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 1995; 119(2):175-180.
8. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab for aggressive zone 1 retinopathy of prematurity. *Graefes archives of clinical and experimental ophthalmology*. 2007; 245:1727-1730.
9. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Archives of disease in childhood. Fetal na Neonatal Edition*. 2013; 98:170-4.
10. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agentes: a review of literature. *Eye*. 2013; 27(7):787-794.
11. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns and perspectives. *The journal of pediatrics*. 2013; 163:1570-7.

12. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, da Costa MC, Bonomo PP, Procianoy RS. Prevalence and risk factors for retinopathy of prematurity: study with 450 very low birth weight preterm infants. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2009; 85:48-54.
13. Good WV, Hardy RJ, Dobson V. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005; 116:15-23.
14. Hard AL, Hellstrom A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment – a review. *Acta Paediatrica*. 2011; 1523:1527.
15. Harder BC, Schilichtenbrede FC, Von Baltz S. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *American Journal of Ophthalmology*. 2013; 155:1119-1124.
16. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The lancet*. 2013; 382:1445-1457.
17. Kieselbach GF, Ramaharter A, Baldissera I. Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. 2006; 84(1):21-26.
18. Kobylarz J, Piwowarczyk A, Romanowska-Dixon B. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: outcomes in a 1 year observation. *Klinika oczna*. 2006; 108(1-3):36-38.
19. Law JC, Recchia FM, Morrison DG. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS*. 2010; 14:6-10.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow S, Gotzsche PC. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151:64-94.
21. Lien S, Lowman HB. Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2008; 181:131-50.
22. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nature medicine*. 2008; 14:510-517.
23. Lira RPC, Calheiros ABM, Barbos MMVC, de Oliveira CV, Viana SLS, Lima DC. Efficacy and safety of green laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia* 2008; 71(1):49-51.

24. Lopes SAVA. Fungemia no período neonatal: análise secundária de dados. Dissertação de mestrado. Universidade Federal da Bahia, 195p.,2010.
25. Makhoul IR, Peleg O, Miller B. Oral propranolol versus placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double blind prospective study. *Archives of disease in childhood*. 2013; 98:565-567.
26. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endotelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; 21:182-7.
27. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal Bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:603-15.
28. Motta MMS, Farah ME, Bonomo PP. Threshold retinopathy of prematurity in children undergoing exogenous endotracheal surfactant therapy. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 2008; 67 (7): 292-6.
29. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *International Journal of Ophthalmology*. 2013; 6(2):228-236.
30. O'Neil JW, Hutchinson AK, Saunders RA. Acquired cataract after argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS*.1998; 2(1):48-51.
31. Orozco-Gomez LP, Hernández-Salazar L, Moquel-Ancheita S. Laser-ranibzumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cirugía y cirujanos*. 2011; 79(3):207-214.
32. Quin GE, Dobson V, Sitkowski R. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology*. 2001; 108:347-348.
33. Quiroz-Mercado M, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RVP. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008; 28(3):S19-S25.

34. Saeed MU, Gkaraqkani E, Ali K. Emerging roles for antiangiogenesis factors in management of ocular disease. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 6:533-43.
35. Sato T, Wada K, Arabori H. Serum concentrations of bevacizumab and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 2012; 153:327-333.
36. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Archives of ophthalmology*. 1997; 115:604-608.
37. Schumann RF, Barbosa ADM, Valette CO. Incidence and severity of retinopathy of prematurity and its association with morbidity and treatments instituted at Hospital Antonio Pedro from Universidade Federal Fluminense, between 2003 and 2005. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia* 2010; 279-873(1):47-51.
38. Spandau U, Tomic Z, Ewald U. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Acta ophtalmologica*. 2013; 91:170-175.
39. Stahl A, Hellstrom A, Smith LEH. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? *Neonatology*. 2014; 106:254-260.
40. Trese MT, Capone A, Jr Drenser K. Macugen in retinopathy of prematurity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2006; 47:2330.
41. Vaz Tomé VA, Vieira JA, de Oiveira LB, Pinto RMC, Abdallah VOS. Study of retinopathy of prematurity in university hospital. *Arquivo Brasileiro Oftalmologia* 2011; 74(4):279-82.
42. Wallace DK, Wu JY. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clinics in Perinatology*. 2013; 40(2):297-310.
43. Zin A, Florencio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia* 2007; 70(5):875-83.
44. Zin A, Magluta C, Pinto MFT. Retinopathy of prematurity screening and treatment cost in Brazil. *Revista panamericana de salud publica*. 2014; 36(1):27-43.

## X. Anexos

### Anexo 1.

#### Referências de artigos incluídos no estudo

1. Autrata R, Krejcirová I, Senková K. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *European journal of ophthalmology*.2012; 22(5):687-694.
2. Bancalari A, Schade R, Peña R. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo. *Revista chilena de pediatría*. 2013; 84(3):300-307.
3. Castellanos MAM, Schwartz S, García-Aguirre G. Short-term outcome after intravireal ranibzumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *British journal of ophthalmology*. 2013; 97:816-819.
4. Castellanos MAM, Schwartz S, Hernandez-Rojas ML. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*.2013; 33:329-338.
5. Dani C, Frosini S, Fortunato P. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity as first line or rescue therapy with focal laser treatment. A case series.*The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*.2012; 25(11):2194-2197.
6. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*.2010; 30:24-31.
7. Erol N, Gursoy H, Sahin A. Intravitreal bevacizumab following laser therapy for severe retinopathy of prematurity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*.2010.47 online:e 1-4.
8. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns and perspectives. *The journal of pediatrics*. 2013; 163:1570-7.
9. Harder BC, Schilichtenbrede FC, Von Baltz S. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *American journal of ophthalmology*.2013; 155:1119-1124.
10. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Archives of ophthalmology*. 2012; 130(8):1000-1006.

11. Kim J, Kim SJ, Chang YS. Combined intravitreal bevacizumab and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*. 2014; 34:77-82.
12. Lee JY, Chae JB, Yang SJ. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes archives of clinical and experimental ophthalmology*. 2010; 248:1257-1262.
13. Makhoul IR, Peleg O, Miller B. Oral propranolol versus placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double blind prospective study. *Archives of disease in childhood*. 2013; 98:565-567.
14. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal Bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:603-15.
15. Mintz-Hittner HA, Kuffel R. Intravitreal injection of bevacizumab for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*. 2008; 28:831-838.
16. Nazari H, Madarres M, Parvaresh MM. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity associated with vitreous or retinal hemorrhage. 2010; 248:1713-1718.
17. Orozco-Gomez LP, Hernández-Salazar L, Moquel-Ancheita S. Laser-ranibzumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cirugía y cirujanos*. 2011; 79(3):207-214.
18. Wutthiworawong B, Thitiratsanont U, Saovaprut C. Combine intravitreal bevacizumab injection with laser treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity (ap-rop). *Journal of medical association of thailand*. 2011; 94(3):15-21.
19. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *American journal of ophthalmology*. 2013; 155:150-158.



## Anexo 2

## Ficha de coleta de dados

1). Número do caso?	
<b>I. DADOS BIBLIOMÉTRICOS</b>	
2). Fonte ?	
3). Ano da publicação?	
<b>II. DADOS DO ARTIGO</b>	
4). País de origem	
5). Idioma da publicação	
6). Tipo de estudo	
7). Nº de pacientes incluídos no estudo	
<b>III. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>	
8). Idade pós-menstrual (9-não registrado)	
9). Sexo (0- feminino; 1-masculino; 9-não registrado)	
10). Peso ao nascer	
11). Idade gestacional ao nascimento	
<b>IV. FATORES DE RISCO E COMORBIDADES</b>	
12). Uso de oxigenoterapia (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
13). Tipo de oxigenoterapia (0- sistemas de baixo fluxo; 2-sistemas de alto fluxo; 9-não registrado ou não se aplica)	
14). Uso de indometacina (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
15). Necessidade de transfusões sanguíneas (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
16). Necessidade de intubação anterior ao tratamento (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
17). Grau da ROP	
18). Outras comorbidades (0-não; 1-sim; 9- não registrado)	
<b>V. TRATAMENTO</b>	
19). Tratamento instituído	
20). Nome da medicação	
<b>VI. VARIÁVEIS DE INTERESSE</b>	
21). Dose	
22). Efeitos colaterais locais (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
23). Efeitos colaterais sistêmicos (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
24). Necessidade de intubação como parte do tratamento (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
<b>VII. DESFECHO</b>	
25). Cura	
26). Piora do quadro (0-não; 1- sim; 9- não registrado)	
27). Necessidade de retratamento (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
28). Tempo de seguimento (9-não registrado)	
<b>VIII. ASPECTOS ÉTICOS</b>	
29). Houve consulta ao Comitê de Ética em Pesquisa ou equivalente? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	

## Anexo 3

Formulário de exame. Retinopatia da prematuridade – Grupo ROP Brasil<sup>1</sup>

## FORMULARIO DE EXAME - RETINOPATIA DA PREMATURIDADE - GRUPO ROP BRASIL

Número:

Unidade Neonatal: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Sexo:  1 Masculino  2 Feminino Tel: \_\_\_\_\_

Alta:  1 Sim  2 Não Referido  1 Sim, de \_\_\_\_\_  2 Não

Peso de Nascimento:     g Idade Gestacional:   sem Tipo de nascimento:  1 Único  2 Gemelar

Data de Nascimento:    2   
 dia mês ano

Dias em oxigênio (qualquer método)   dias Dias ventilado:

**Exame 1**

Data \_\_\_\_\_  
 Idade \_\_\_\_\_

	semanas	
	OD	OE
Diâmetro Pupilar (mm)		
Dilatação vasos íris (Sim ou Não)		
Turvação vítrea (Sim ou Não)		
Preplus (Sim ou Não)		
Plus (Sim ou Não)		
Estágio (0 to 5)		
Zona (0 to 3)		
Horas (0 to 12)		

ROP Tipo 1 (Sim ou Não)

ROP Typo 2 (Sim ou Não)

Conduta  1 Alta  2 Seguimento em  semanas  3 Tratamento

Data do próximo exame: \_\_\_\_\_

Examinador: \_\_\_\_\_

**Exame 2**

Data \_\_\_\_\_  
 Idade \_\_\_\_\_

	semanas	
	OD	OE
Diâmetro Pupilar (mm)		
Dilatação vasos íris (Sim ou Não)		
Turvação vítrea (Sim ou Não)		
Preplus (Sim ou Não)		
Plus (Sim ou Não)		
Estágio (0 to 5)		
Zona (0 to 3)		
Horas (0 to 12)		

ROP Tipo 1 (Sim ou Não)

ROP Typo 2 (Sim ou Não)

Conduta  1 Alta  2 Seguimento em  semanas  3 Tratamento

Data do próximo exame: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> Disponível em: [www.sbp.com.br/img/formulario\\_rop.pdf](http://www.sbp.com.br/img/formulario_rop.pdf)

Examinador: \_\_\_\_\_

--	--	--	--	--

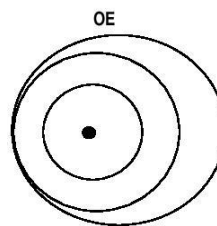
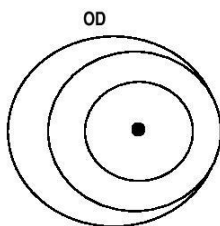
Nome \_\_\_\_\_

Prontuário/Hospital/Cidade: \_\_\_\_\_

**Exame 3**

Data \_\_\_\_\_

	semanas	
	OD	OE
Diâmetro Pupilar (mm)		
Dilatação vasos íris (Sim ou Não)		
Turvação vítrea (Sim ou Não)		
Preplus (Sim ou Não)		
Plus (Sim ou Não)		
Estágio (0 to 5)		
Zona (0 to 3)		
Horas (0 to 12)		



ROP Tipo 1 (Sim ou Não)	
ROP Tipo 2 (Sim ou Não)	

Conduta

- 1 Alta
- 2 Seguimento em  semanas
- 3 Tratamento

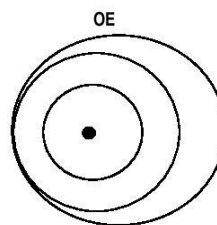
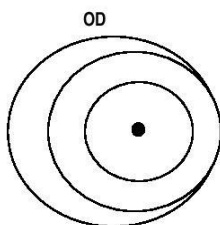
Data do próximo exame: \_\_\_\_\_

Examinador: \_\_\_\_\_

**Exame 4**

Data \_\_\_\_\_

	semanas	
	OD	OE
Diâmetro Pupilar (mm)		
Dilatação vasos íris (Sim ou Não)		
Turvação vítrea (Sim ou Não)		
Preplus (Sim ou Não)		
Plus (Sim ou Não)		
Estágio (0 to 5)		
Zona (0 to 3)		
Horas (0 to 12)		



ROP Tipo 1 (Sim ou Não)	
ROP Tipo 2 (Sim ou Não)	

Conduta

- 1 Alta
- 2 Seguimento em  semanas
- 3 Tratamento

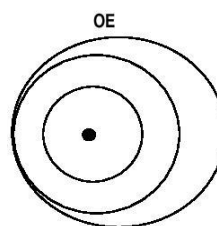
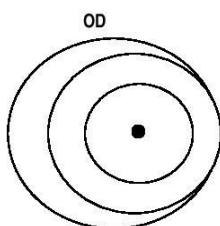
Data do próximo exame: \_\_\_\_\_

Examinador: \_\_\_\_\_

**Exame 5**

Data \_\_\_\_\_

	semanas	
	OD	OE
Diâmetro Pupilar (mm)		
Dilatação vasos íris (Sim ou Não)		
Turvação vítrea (Sim ou Não)		
Preplus (Sim ou Não)		
Plus (Sim ou Não)		
Estágio (0 to 5)		
Zona (0 to 3)		
Horas (0 to 12)		



ROP Tipo 1 (Sim ou Não)	
ROP Tipo 2 (Sim ou Não)	

Conduta

- 1 Alta
- 2 Seguimento em  semanas

Data do próximo exame: \_\_\_\_\_

## Anexo 4

### Esquematização da classificação de ROP

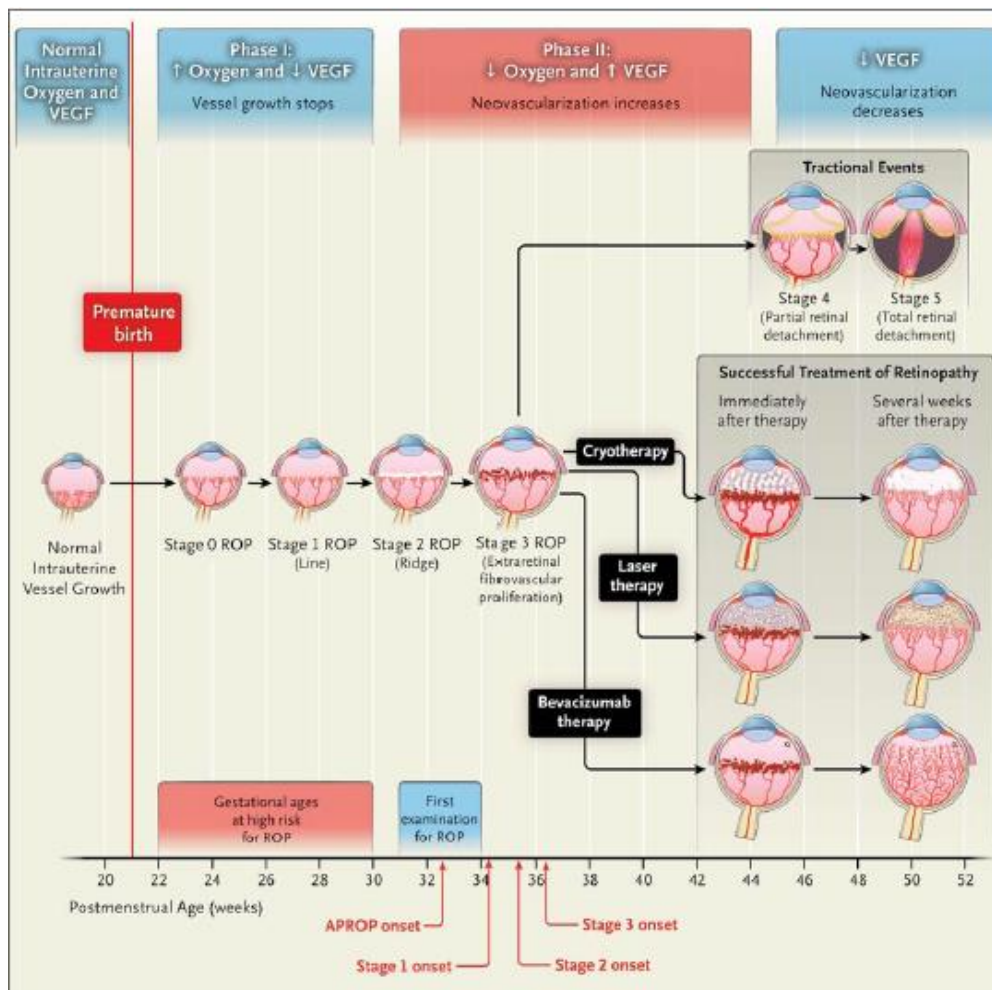


Figura 2<sup>2</sup>. Esquemática da classificação de ROP

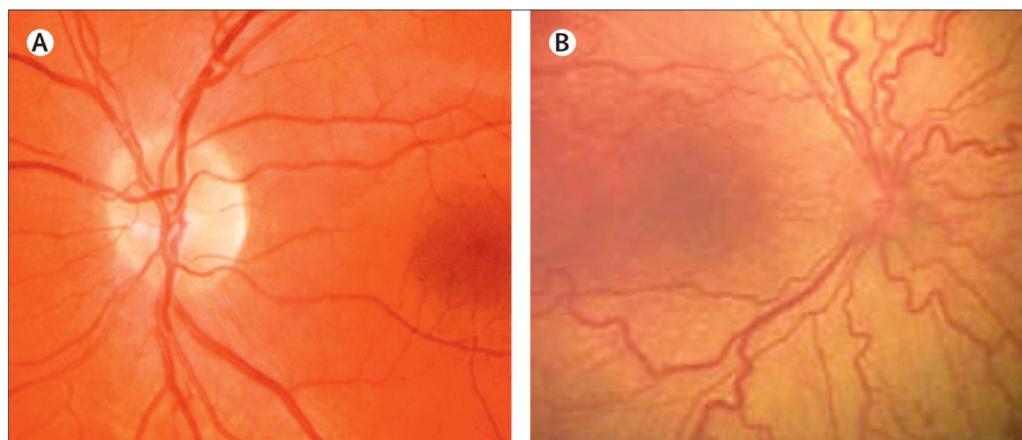


Figura 3<sup>3</sup>. Doença plus - Presença de ROP plus (B) comparada à retina normal (A)

<sup>2</sup> Disponível em: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007374](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007374)

<sup>3</sup> Disponível em: [TheLancet.com/2013;382:1445-1457](http://TheLancet.com/2013;382:1445-1457)