



Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul
Residência em Pediatria

Gustavo Augusto Nicolas César de Medeiros

Vitamina E: o uso na prevenção da retinopatia da prematuridade

Brasília, DF
2007

www.paulomargotto.com.br

Gustavo Augusto Nicolas César de Medeiros

Vitamina E: o uso na prevenção da retinopatia da prematuridade

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação do(a) preceptor(a) Dr. Mauro Bacas.

Brasília, DF
2007

Gustavo Augusto Nicolas César de Medeiros

Vitamina E: o uso na prevenção da retinopatia da prematuridade

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação do preceptor Dr. Mauro Baças

Data de aprovação: ____/____/____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do 2º membro da Banca Examinadora

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

Brasília

2007

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a todas as pessoas que contribuíram para que esses dois anos de Residência fossem possíveis. Meus amigos e minha família que sempre estiveram juntos nas dificuldades e nas alegrias e que sempre estiveram, dividindo comigo, os momentos felizes e principalmente me dando força nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Mauro Bacas por aceitar me ajudar na realização desse trabalho e agradecer também ao Prof. Dr. Paulo R. Margotto pelo reconhecida e incansável vontade de ajudar sempre e estimular a pesquisa e o conhecimento entre seus alunos e colegas.

RESUMO

Objetivo: fazer uma revisão sobre o uso da vitamina E na retinopatia de prematuridade.

Métodos: foi realizada uma revisão bibliográfica, não sistematizada através de bibliotecas virtuais como Scielo, Bireme, Medline, Nature e periódicos especializados, colocando como palavras chave: retinopatia da prematuridade e vitamina E. Foram selecionados os artigos que relacionavam as palavras - chave e pareceram mais pertinentes.

Resumo: A vitamina E é o principal anti oxidante do nosso organismo. Os níveis plasmáticos dessa vitamina no recém -nascido prematuro são menores que nos recém-nascidos a termo e adultos. Diante disso, tenta -se a reposição da vitamina com a intenção de diminuir a incidência e a gravidade da retinopatia da prematuridade.

Conclusão: O uso da vitamina E mostrou resultados controversos durante o tempo, com potenciais efeitos colaterais que aumentam a morbidade e mortalidade nos RN que recebem este complemento, contra indicando seu uso.

Palavras- chave: Vitamina E, retinopatia da prematuridade, recém -nascido, reposição.

ABSTRACT

Objective: Do a revision over the use of the vitamin E under the retinopathy of prematurity

Methodology: A bibliographic revision, non-systematic, was carried through virtual such as Scielo, Bireme, Medline, nature and others specialized magazines, using the key words: Retinopathy of prematurity and vitamin E. Then the articles had been selected under the criteria of pertinence.

Summary: The vitamin E is the main anti oxidante in our organism. The plasmatic levels of this vitamin E in the premature infants are significantly lower than compared to the adult. Therefore, the study tries with the reposition of the E vitamin to diminish the incidence and the consequences of the renopathy of prematurity

Conclusion: The use of E vitamin showed controversial results during the time of the study, with potential side effects which increase the morbidity and mortality of the infants who received the tocopherol, so the use is not indicated.

Key words: Vitamin E, retinopathy of prematurity, infants, reposition.

SUMARIO

INTRODUÇÃO

EPIDEMIOLOGIA

PATOGÊNESE

OBJETIVO

METODOLOGIA

DESENVOLVIMENTO

CONCLUSÃO

ANEXO

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade foi descrita pela primeira vez por Terry em 1942.¹ Devido a aparência do globo ocular com características fibróticas nos estágios avançados da doença, foi chamada erroneamente de fibroplasia retrolental. Em 1951, Health introduziu o termo retinopatia da prematuridade porque engloba todas as fases das manifestações retinianas observadas nos prematuros, enquanto o antigo termo descrevia apenas alterações cicatriciais.²

Essa retinopatia é caracterizada por uma desordem do desenvolvimento da vasculatura da retina, afetando de 12 a 78% dos recém nascidos prematuros pesando menos de 1500g.⁽⁵⁻¹⁴⁾ Na maioria dos casos, a retinopatia regride totalmente. Entretanto, de 8 a 42% pode progredir para seqüelas cicatriciais, que pode incluir até cegueira, especialmente em recém nascidos com menos de 1000g de peso ao nascimento (0 a 11%).^(5-9,23,25,26,28)

A forma proliferativa aguda da RP é comum e diretamente proporcional a imaturidade da retina e até o momento, não é possível prever os casos que iram progredir para seqüelas cicatriciais, incluindo cegueira, pois regressão espontânea é freqüente. Estudos prospectivos²⁶ e retrospectivos^(5-7,10,12,27,28) tem mostrado que após o peso de nascimento e baixa idade gestacional, a administração prolongada de oxigênio é a variável mais intimamente ligada com o desenvolvimento da RP cicatricial. Essa hiperóxia resulta em dano oxidativo direto do epitélio da retina em desenvolvimento causando a RP.²³ Isso forma a base das teorias que os anti oxidantes devem ser estudados como potencial agente preventivo nos recém nascidos.

EPIDEMIOLOGIA

É uma doença vasoproliferativa que acomete a retina de crianças prematuras, principalmente as com peso menor que 1.500g ao nascimento e com idade gestacional menor que 32 semanas e caracteriza -se por diversos graus de afecção vascular retiniana em desenvolvimento.

De acordo com Phelps, a sobrevivência de recém-nascidos com peso inferior a 1.000 g passou de 8 para 33% e 81% dos que apresentaram 1.000 - 1.500 de peso ao nascer sobreviveram, portanto a frequência da R P aumentou devido a maior sobrevivência desses RN de baixo peso.³

No Brasil, não existe dados quanto ao número de casos da retinopatia da prematuridade, porém com a melhora das UTIs neonatais tanto em treinamento de profissionais quanto em aparelhagem faz com que cada vez mais RNs nasçam e permaneçam vivos cada vez mais prematuros, elevando a incidência dessa patologia.

PATOGÊNESE

Durante o desenvolvimento normal da retina, vasos migram do disco óptico até a ora serrata. Esse processo começa na 16^o semana gestacional, até a qual a retina do feto permanece avascular. A vasculogênese transforma as células fusiformes em uma rede de capilares. A partir dessa rede ocorre a diferenciação e extensão de vasos sanguíneos maduros de forma centrífuga (de dentro para fora) até a ora serrata nasal, em um plano paralelo a esclera ao longo da superfície da retina crescendo na espessura da camada de fibras nervosas da mesma. A ora serrata nasal é alcançada por volta da 36^o semana gestacional, enquanto que a ora serrata temporal é alcançada por volta da 40^o.(Fig.1)

A localização da interrupção desse processo progressivo de vascularização está relacionada ao momento do nascimento do prematuro.

A teoria de que tecidos em relativa hipóxia podem iniciar angiogênese em vasos sanguíneos adjacentes pela secreção de mensageiros (VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial) foi primeiramente proposta em 1948.²⁹ A produção é estimulada pela hipóxia e pode iniciar uma potente e específica estimulação das células endoteliais em cultura.³⁰

O processo de regulação anormal do crescimento de vasos é complexo, logo é razoável que outros fatores de crescimento além do VEGF estejam relacionados à angiogênese, para iniciar a neovascularização.

Em estudo de RP em cobaia, os altos níveis de oxigênio causam regressão dos capilares da retina por apoptose, a qual é precedida pela diminuição dos níveis de VEGF.³¹ Quando retirado de um ambiente de hiperóxia para o ar ambiente de isquemia subsequente, induz a expressão reflexa exagerada do VEGF, induzindo a angiogênese anormal.

Entretanto, algumas crianças de baixo peso ao nascer que não receberam suplemento de oxigênio ainda assim desenvolvem RP. Esse fato fez com que outras teorias centradas em fatores peculiares a retina prematura, fossem desenvolvidas. Alterações metabólicas e bioquímicas, provavelmente devido a radicais livres de oxigênio nas células fusiformes mesenquimais, levariam à formação de junções (“gap-junctions”), que produziria um aumento do retículo endoplasmático rugoso de suas células, estimulando a síntese de

proteínas angiogênicas responsáveis pela neovascularização observada na RP.³²

“Gap-junctions” são espaços entre a membrana de células fusiformes mesenquimais que não existe nas células mais diferenciadas. A presença desses espaços lacunares parece indicar interrupção no processo normal de diferenciação dessas células, impedindo que as mesmas dêem origem a capilares.

A vitamina E é o principal antioxidante do nosso organismo. Os níveis plasmáticos e tissulares de vitamina E são menores no nascimento em relação aos adultos. O RN que está doente e não tem suprimento normal de vitamina E do colostro ou de fórmulas artificiais, é relativamente deficiente e tem risco aumentado a danos oxidativos celulares.

Kretzer e col.em 1984, sugeriram que os espaços (gap -junctios) entre as células mesenquimais poderiam alterar o crescimento normal dos vasos retinianos e que isso poderia ser prevenido ou reduzido pelo uso de tocoferol (vitamina E)¹⁶, que atuariam reduzindo a formação dos “gap-junction” e clinicamente reduzindo tanto a gravidade quanto a incidência da Retinopatia da Prematuridade.

OBJETIVO

Comprovar baseado na literatura se o uso de vitamina E tem indicação para prevenir ou reduzir os danos e a incidência da retinopatia da prematuridade.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica não sistemática. A coleta de dados foi feita através de pesquisa na internet colocando como palavras chaves: vitamina E e retinopatia da prematuridade. Os sites pesquisados foram scielo, bireme, medline, nature e periódicos especializados. Foram separados os estudos que relacionavam as palavras-chave e que pareceram mais pertinentes ao tema escolhido.

DESENVOLVIMENTO

O uso de acetato de tocoferol foi descrito como efetivo para a prevenção da Retinopatia da Prematuridade em 1949 por Owens e Owens.¹⁷ Durante a década seguinte, alguns trabalhos sobre o assunto não foram capazes de confirmar esse efeito.

Johnson e col em 1974¹¹, descreveram uma redução de 30% na incidência da RP aguda em recém nascidos nos quais foram usados acetato de tocoferol.

Em 1985, o “Committee of Fetus and Newborn” fez uma avaliação sobre o uso da vitamina E na prevenção da Retinopatia da Prematuridade. Citou trabalhos em que a administração de Vitamina E oral não diminuía a incidência da Retinopatia, porém diminuía a severidade nos RN acometidos. Outros trabalhos em que diminuía a incidência de retinopatia no grupo tratado com vitamina E, mas que não tinham significância estatística. Após essa observação, alguns autores sugeriram que a Vitamina E fosse utilizada rotineiramente em todos os recém nascidos com peso menor que 1500g ao nascer; dessa forma, cerca de 22000 recém nascidos receberiam Vitamina E todo ano, nos EUA, para tentar diminuir que aproximadamente 2000 recém nascidos desenvolvessem seqüelas cicatríciais. Essa tentativa de profilaxia até seria aceita se a administração da Vitamina E fosse completamente segura, ou pelo menos que os benefícios que a medicação traria fossem superiores aos riscos, porém o potencial aumento da incidência de efeitos colaterais como a enterocolite necrotizante e a sepse, fez com que esse Comitê colocasse em dúvida o risco-benefício do uso dessa medicação, mantendo-a somente como experimental no uso profilático até que se pudesse ter novos resultados que esclarecessem a segurança e eficiência da medicação.

Na década de 80, quatro estudos duplo-cegos, randomizados sobre o uso de tocoferol em RNs prematuros foram publicados na mesma época, com resultados inconsistentes. Em 1987, Phelps e col., publicaram os resultados de seus estudos sobre a profilaxia com vitamina E na retinopatia da prematuridade em RNs com menos de 33 semanas de gestação ou pesando menos de 1500g no nascimento. Iniciaram o tocoferol no primeiro dia de vida e não observaram redução significativa nem da incidência, nem da severidade da retinopatia da

prematuridade. Quanto aos efeitos colaterais possíveis, evidenciou o aumento da hemorragia periventricular/intraventricular. Quanto a enterocolite necrotizante e a sepse, citam que não encontraram aumento da incidência com o uso do tocoferol em desacordo com outros estudos da literatura.²³ Em 1985, Johnson L. conduziu um estudo duplo cego em que avaliava a relação entre o uso da Vitamina E na profilaxia da retinopatia da prematuridade e o aumento na incidência de sepse e enterocolite necrotizante. Esse estudo demonstrou aumento significativo dessas patologias na população em que foi utilizada a vitamina por oito ou mais dias.²⁴

Raju e col. em 1997, publicaram estudo em que concluíam que a nutrição com vitamina E deve auxiliar a diminuir a retinopatia da prematuridade severa (estágio 3), porém não puderam fazer análises sobre os possíveis efeitos colaterais do uso dessa substância e recomendaram grande estudo multicêntrico para testar a eficácia e segurança dessa intervenção²³, porém esse estudo teve metodologia e resultados discutíveis inclusive não citando outros estudos em que os resultados não foram efetivos para esse tipo de tratamento.

CONCLUSÃO

A Retinopatia da Prematuridade foi descrita pela primeira vez há aproximadamente 60 anos. Desde então sua patogenia continua incerta, desse modo muitas são as teorias e muitas são as drogas testadas tanto no tratamento quanto na prevenção dessa patologia.

Os estudos demonstraram que a prematuridade (idade gestacional menor que 32 semanas), baixo peso ao nascimento (menos de 1500g), seguido do uso de altos níveis de oxigênio, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa patologia.

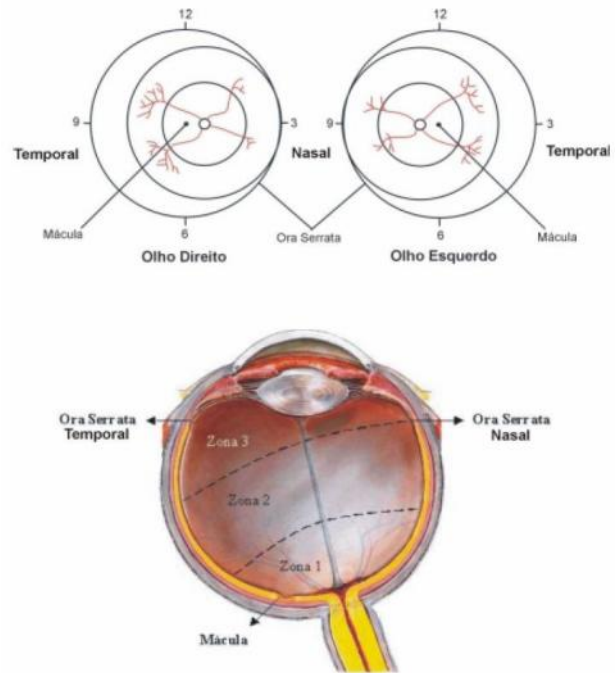
A busca pela prevenção, tratamento da RP e diminuição das suas seqüelas, aliado a novas teorias, como o dano oxidativo, na patogenia da doença, levaram os pesquisadores a testar novas substâncias, em especial a vitamina E (tocoferol).

Os resultados desde o início foram muito controversos, através de estudos que foram muito criticados quanto a metodologia ou análise de variáveis. No início, a maioria dos estudos apontavam para uma resposta positiva quanto a eficácia do uso da vitamina E na retinopatia, porém sempre deixando claro que seriam necessários mais estudos para a confirmação dessa tendência. Conforme foram feitos testes com a vitamina E foi se verificando que, além de resultados duvidosos, os RNs que utilizavam esse complemento tendiam a apresentar alguns efeitos colaterais potencialmente graves. Foram descritos o aumento na incidência principalmente de enterocolite necrotizante, sepse e hemorragia periventricular, além de potencial aumento da mortalidade.

Diante desses resultados, o uso da vitamina E para a Retinopatia da Prematuridade se mostrou ineficaz e potencialmente perigoso devido aos efeitos colaterais demonstrados, contra indicando seu uso para a prevenção e tratamento da patologia.

ANEXO

FIGURA 1- FORMAÇÃO DA RETINA



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terry, T. L. Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lenti s in infants born prematurely. *Am. J. Ophthalmol.*, 1942;25:1409 -1423
2. Heath, P..Patology of the retinopathy of prematurity; Retrolental fibroplasy. *Am. J. Ophthalmol*, 1951;34:1249
3. Phelps, D. L. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin Worth Am.* 1993;40:705-14
4. Kreimer, C. M. et al..Retinopatia da prematuridade como causa de cegueira infantil. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2000;34(4)
5. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al: Retinopathy of Prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159 -163
6. Gunn TR, Easdown J, Outerbrigde EW, et al: Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-1100
7. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, et al: Incidence of Retinopathy of Prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophtalmol* 1983;101:1686-1688
8. Kalina RE, Karr DJ: Retrolental fibroplasia, experience over two decades in one institution. *Ophthalmology* 1982;89:91 -95
9. McCormick AQ: Retinophaty of Prematurity: *Curr Probl Pediatr* 1977;7:3 -28
10. Majima A: Study on Retinopathy of Prematurity: J. Statistica I analysis of factors related to occurrence and progression in active phase. *Jpn J. Ophthalmol* 1977;21:404-420
11. Johnson L, Schaffer D, Boggs TR Jr: The premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibroplasia. *Am J Clin Nutr* 1974;27:1158 -1173
12. Shahinian L Jr, Malachowski N: Retrolental fibroplasia: A new analysis of risk factors base don recent cases. *Arch Ophthalmol* 1978;96:70 -74
13. Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ, et al: Retrolental fibroplasia: Efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. *N Engl J Med* 1981;305:1365-1371
14. Finer NN, Schindler RF, Grant G, et al: Effect of intramuscular vitamin E on the frequency and severity of retrolental fibroplasia: A controlled trial. *Lancet* 1982;1:1087-1091

15. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA: Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology* 1982;89:96-103
16. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, et al: Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 1984;309:793-795
17. Owens WC, Owens EU: Retrolental fibroplasia in premature infants: II. Studies on the prophylaxis of disease: The use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1631-1637
18. Kinsey VE, Chisholm JF, Jr: Retrolental fibroplasia: Evaluation of several changes in dietary supplements of premature infant with respect to the incidence of the disease. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1259-1268
19. Reese AB, Blodi FC: Retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1-24
20. Laopus WE, Bousquet FP Jr: Retrolental fibroplasia: The role of hemorrhage in its pathogenesis. *Am J Dis Child* 1951;81:617-626
21. Schaffer DB, Johnson L, Quinn GE, et al: Vitamin E and retinopathy of prematurity: follow-up at one year. *Ophthalmology* 1985;92:1005-1011
22. Phelps DL: Vitamin E and retrolental fibroplasia in 1982. *Pediatrics* 1982;70:420-425
23. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al: Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987;79:489-500
24. Johnson L: Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500g or less. *Pediatrics* 1985;75(4):619-638
25. Phelps DL: Retinopathy of prematurity: Na estimate of vision loss in the United States- 1979. *Pediatrics* 1981;67:924-926
26. Kinsey VE, Jacobus JT, Hemphill FM: Retrolental fibroplasia: Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol*. 1956;56:481-547
27. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al: PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-668

28. Koerner F, Bossi E, Zulauf M: The significance of oxygen and other risk factors for predicting retinal risk in ROP, in Retinopathy of Prematurity Conference Syllabus, presented in Washington, DC 1981, vol 1:414 -424
29. Michaelson IC: The mode of development of the vascular system of the retina: with some observations on its significance for certain retinal disease. Trans. Ophthalmol. Soc. UK. 1948;68:137-80
30. Shweki D, Itin A, Soffer D, Keshet E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia initiated angiogenesis. Nature 1992;359:843-5
31. Alon T, Hemo I, Itin A, et al: Vascular endothelial growth factor as a survival factor for newly reformed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. Nature 1995;10:1925-8
32. Kretzer FL, Hittner HM: Spindle cells and retinopathy of prematurity: interpretations and predictions. Birth Defects 1988;24:147-68