



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**Oxigenoterapia como fator agravante da retinopatia da
prematuridade**

Gama-DF
2022

**MARIANA DOS SANTOS VASCONCELOS
LETÍCIA DE ARAÚJO RIBAS**

**Oxigenoterapia como fator agravante da retinopatia da
prematuridade**

Monografia apresentada como requisito para
conclusão do curso de Medicina do Centro
Universitário do Planalto Central Aparecido
dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof(a) Me. Renata Vasques Palheta
Avancini

Gama-DF
2022

V331o

Vasconcelos, Mariana dos Santos.

Oxigenoterapia como fator agravante da retinopatia da prematuridade / Mariana dos Santos Vasconcelos, Letícia de Araújo Ribas. – 2022.

30 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2022.

Orientação: Profa. Me. Renata Vasques Palheta Avancini.

1. Retinopatia da prematuridade. 2. Oxigenoterapia.
3. Fatores de risco. I. Ribas, Letícia de Araújo. II. Título.

CDU: 6

**MARIANA DOS SANTOS VASCONCELOS
LETÍCIA DE ARAÚJO RIBAS**

Oxigenoterapia como fator agravante da retinopatia da prematuridade

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof(a) Me. Renata Vasques Palheta Avancini

Gama, 21 de maio de 2022.

Banca Examinadora

Prof(a). Me. Renata Vasques Palheta Avancini
Orientadora

Prof. Me. Alessandro R. Caruso da Cunha
Examinador

Prof. Me. Flávio José Dutra de Moura
Examinador

Dedicamos à nossa família e à nossa futura profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, em primeiro lugar, à Deus pela oportunidade de aprendizado e por nos guiar nas horas incertas.

Aos nossos pais, Ana Cristina e Guilherme, Daniela e Genedir, pelo carinho, exemplo e apoio constante que contribuíram com nosso crescimento pessoal.

À nossa orientadora, Prof. Renata Vasques Palheta Avancini, pela disposição e dedicação em nos orientar, e que na sua educação, transmite o conhecimento com muita tranquilidade e alegria.

Aos nossos colegas do curso de Medicina que nos acompanham diariamente nessa jornada e também contribuíram com a nossa construção pessoal e profissional.

A menos que modifiquemos nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.

Albert Einstein

A prática da medicina é uma arte, não um comércio; um chamado, não um negócio; um chamado em que seu coração será exercido igualmente com a cabeça.

William Osler

RESUMO

Introdução: A Retinopatia da Prematuridade é considerada uma das principais causas de cegueira evitável na infância. O objetivo deste trabalho é integrar estudos que destacam a importância de se reconhecer a oxigenoterapia como fator agravante da ROP, com ênfase na fisiopatologia e nos principais fatores de risco da doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Cochrane. Foram utilizados os seguintes descritores durante a busca: (Retinopathy of prematurity) AND (Risk Factors) AND (Oxygen). Critérios de inclusão: artigos publicados no período de 2012 a 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Optou-se por priorizar artigos de revisão, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. Critérios de exclusão: estudos não disponíveis na íntegra, indexados há mais de 10 anos, fora dos idiomas propostos, cujo título, resumo e/ou texto não se enquadram na questão norteadora do presente trabalho. **Resultados:** Foram encontrados 10 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade e todos reconheceram a oxigenoterapia como fator agravante da ROP. O pior prognóstico da doença está atrelado às altas saturações de oxigênio, bem como ao maior período de exposição. Ademais, o aumento da prevalência de ROP configura-se como uma consequência inevitável da tentativa de aumentar a sobrevivência neonatal com um suporte ventilatório satisfatório. **Conclusão:** Apesar de não haver consenso na literatura quanto às saturações máximas não deletérias à vasculogênese retiniana, confirmou-se a necessidade de reconhecer e considerar a oxigenoterapia como fator agravante da ROP tendo em vista que tal conhecimento implica na detecção precoce mediante adoção de medidas preventivas.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade; oxigenoterapia; fatores de risco.

ABSTRACT

Retinopathy of Prematurity is considered one of the main causes of preventable blindness in childhood. The objective of this work is to integrate studies that highlight the importance of recognizing oxygen therapy as an aggravating factor for ROP, with an emphasis on pathophysiology and the main risk factors for the disease. **Methods:** An integrative literature review was conducted on MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Cochrane Library. The following descriptors were used during the search: (Retinopathy of prematurity) AND (Risk Factors) AND (Oxygen). Inclusion criteria: articles published from 2012 to 2022, in English, Portuguese and Spanish; review articles, clinical trials, systematic reviews and meta-analyses. Exclusion criteria: studies not available in their entirety, indexed for more than 10 years, outside the proposed languages, whose title, abstract and/or text do not fit the guiding question of the present work. **Results:** Ten studies were found according to the eligibility criteria and all of them recognized oxygen therapy as an aggravating factor for ROP. The worst prognosis of the disease is linked to high oxygen saturations and a longer period of exposure as well. In addition, the increase in the prevalence of ROP is an inevitable consequence of the attempt to increase neonatal survival with satisfactory ventilatory support. **Conclusion:** Although there is no consensus in the literature about maximum saturations that are not deleterious to retinal vasculogenesis, the need to recognize and consider oxygen therapy as an aggravating factor of ROP was confirmed, given that this knowledge implies early detection by adopting preventive measures.

Keywords: Retinopathy of prematurity; oxygen; risk factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Desenvolvimento normal da vascularização da retina	16
Figura 2- Representação esquemática do fundo de olho	17
Figura 3- Prisma Flow Diagram indicando a seleção de artigos	21
Figura 4 - Progressão da Retinopatia da Prematuridade	24
Figura 5- Relação entre o tempo de exposição em horas (0-15h) e valor da saturação de oxigênio (80-100%), nas semanas pós-natais (1-5 e 6-9).....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação da Retinopatia da Prematuridade por estágios.....	18
Quadro 2 – Apresentação dos artigos selecionados para o trabalho.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ROP	Retinopatia da Prematuridade
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
IGF-1	Fator de Crescimento Tipo Insulina I
HIF-1 α	Fator de Transcrição Induzido Por Hipóxia - 1 α
RN	Recém-Nascido
SpO ₂	Saturação de Oxigênio em Sangue Arterial

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
Objetivo geral.....	15
Objetivos específicos.....	15
Problema	15
Hipótese.....	15
Justificativa	15
REVISÃO DE LITERATURA.....	16
PROCEDIMENTO METODOLÓGICO.....	20
ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS	28

INTRODUÇÃO

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é caracterizada como uma doença vascular proliferativa que ocorre na retina do prematuro. A etiopatogenia da doença é multifatorial sendo a prematuridade atrelada à imaturidade retiniana o principal fator de risco (THEISS, 2016). Dessa forma, no contexto dos cuidados intensivos à saúde neonatal, a oxigenoterapia surge da necessidade de estabelecer um suporte ventilatório adequado e, em contrapartida, configura-se como um fator deletério envolvido na patogênese da ROP (FLECK, 2013).

No prematuro, a vascularização da retina se encerra por volta da 40^a semana, ou seja, somente após o nascimento. A retina imatura libera Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e Fator de Crescimento tipo Insulina I (IGF-1), que levam à formação de novos vasos. Inicialmente, o fornecimento de oxigênio suplementar leva a uma hiperóxia que causa vasoconstrição e impede o processo de vascularização retiniana por supressão desses fatores de crescimento. A segunda fase da patogênese é definida por essa hiperóxia que, quando sustentada, acarreta na exacerbação desses fatores de crescimento e subsequente proliferação anormal dos vasos (PASTRO, 2019).

O diagnóstico da doença é feito por meio do exame de mapeamento retiniano, com utilização de um oftalmoscópio indireto, após a aplicação de um colírio anestésico e dilatação pupilar com a finalidade de reduzir o desconforto do RN e facilitar a realização do exame (ZIN, 2007). Em seguida, a doença é classificada baseada na Classificação Internacional da ROP (ICROP) em estágios de gravidade (de 1 a 5), localização (zonas I, II e III) e extensão em horas (1-12 horas).

É considerada uma das principais causas de cegueira prevenível na infância e estima-se que cerca de 25% das crianças cegas na América Latina sejam em decorrência da ROP (BLENCOWE, et al, 2013; GILBERT, 2008). O comprometimento da acuidade visual de uma criança representa um grande prejuízo funcional e impacta diretamente no desenvolvimento neuropsicomotor e na qualidade de vida do indivíduo (ROCHA, 2014). Desse modo, o presente estudo visa reconhecer a oxigenoterapia como fator agravante da ROP, a partir do entendimento de sua patogênese e de seus principais fatores de risco e ainda compreender a importância do controle da oxigenoterapia no prognóstico de RN acometidos pela ROP.

Objetivo geral

Reconhecer a oxigenoterapia como fator de risco agravante da retinopatia em prematuros.

Objetivos específicos

- ⌚ Entender os principais mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da ROP;
- ⌚ Compreender o papel deletério da hiperoxigenação na gênese da ROP;
- ⌚ Reconhecer a importância do controle da oxigenoterapia para melhor prognóstico de pacientes com ROP.

Problema

Partindo do que é observado acerca do tema e tendo em vista que os programas de triagem oftalmológica neonatal incluem somente bebês prematuros e de baixo peso para rastreio da ROP, o presente trabalho integra estudos no intuito de responder ao problema de pesquisa: Qual a importância de se reconhecer a oxigenoterapia como fator agravante da ROP?

Hipótese

Percebe-se, portanto, que o reconhecimento da oxigenoterapia como fator de risco para a ROP implica significativamente na redução da doença em sua forma grave, a partir do controle adequado de seu fornecimento.

Justificativa

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma das principais causas de deficiência visual infantil e cegueira irreversível. A maior parte dos programas de triagem oftalmológica neonatal baseiam-se na idade gestacional e no peso ao nascer. Contudo, sabe-se do caráter multifatorial da doença, sendo o oxigênio suplementar um importante fator envolvido em sua patogênese. Uma vez que sua incidência e gravidade estão diretamente relacionadas com a qualidade assistencial de cada país, este estudo visa analisar o impacto da oxigenoterapia como fator agravante da ROP e estabelecer medidas de controle para tal.

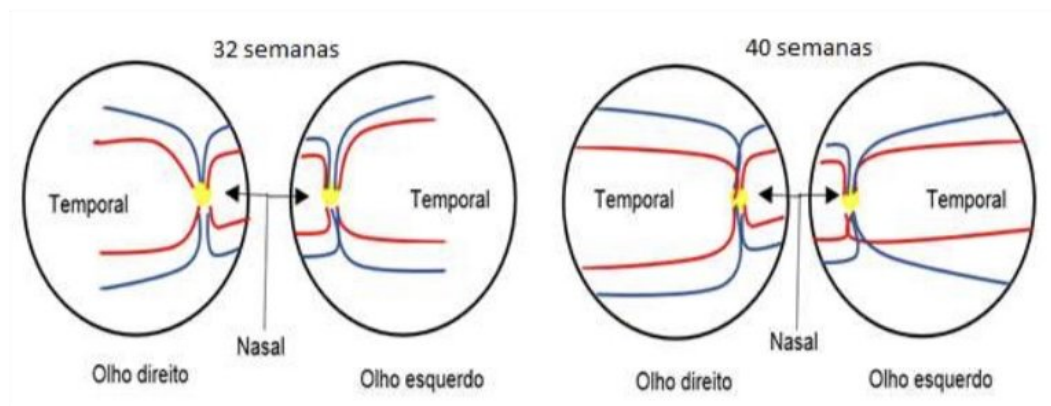
REVISÃO DE LITERATURA

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença proliferativa vascular retiniana, de etiologia multifatorial, que ocorre nos RN em função do nascimento prematuro com consequente interrupção do processo de vasculogênese normal da retina. Compreende duas fases: fase aguda, de proliferação fibroblástica e neovascularização e uma fase cicatricial (THEISS, 2016).

A etiologia da doença é multifatorial, mas a baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascer conferem a imaturidade da retina em bebês. Ademais, também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da ROP: oxigenoterapia, presença de hemorragia intraventricular, prematuros submetidos à transfusões sanguíneas, sépticos, com episódios de apneia e asfixia, anemia, gemelaridade e questões maternas (SOLA, 2005).

Neste contexto, a proliferação de vasos retinianos inicia-se a partir da 16ª semana gestacional. A serrata nasal da retina completa sua vascularização por volta da 32ª semana de gestação sendo que a parte temporal leva cerca de 1 a 2 meses após o nascimento, aproximadamente na 40ª semana (ZIN, 2007). A Figura 1 esquematiza o desenvolvimento normal da vascularização retiniana, onde o nervo óptico é representado em amarelo, os ramos arteriais em vermelho e os ramos venosos em azul.

Figura 1- Desenvolvimento normal da vascularização da retina



Fonte: Portal de Boas Práticas IFF/Fiocruz <[https:// portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/](https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/)>

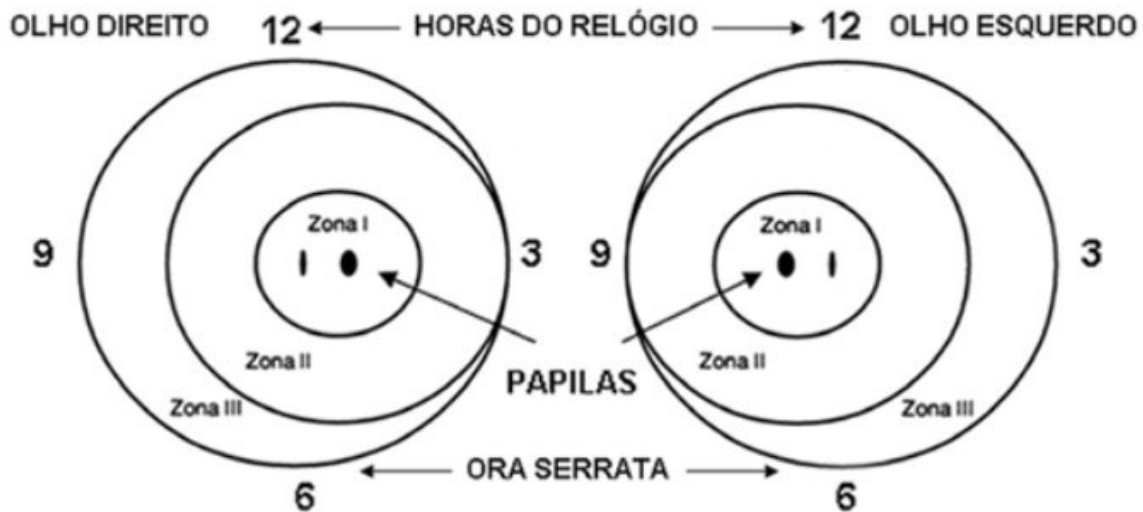
Esse processo de vascularização é interrompido com o nascimento prematuro, onde a condição de hipóxia fisiológica intrauterina é substituída por uma hiperoxigenação, inicialmente, às custas do ar atmosférico, condição ainda potencializada quando este é fornecido de forma

suplementar. O oxigênio desencadeia uma vasoconstrição por aumento de radicais livres e interrompe o processo de angiogênese da retina (HELLSTROM, 2001).

A expressão de fatores de crescimento VEGF e IGF-1 está suprimida ao nascimento do prematuro às custas de altas pressões de oxigênio. A fase proliferativa da doença, a chamada fase 2 da ROP, ocorre com o passar do tempo devido à interrupção do processo de angiogênese retiniana e consequente superprodução de VEGF e IGF-I. Ademais, o Fator de Transcrição Induzido Por Hipóxia 1 α (HIF-1 α) tem sua expressão reduzida pelo excesso de oxigênio, levando à apoptose das células endoteliais da retina (PASTRO, 2019).

Segundo a Classificação Internacional da ROP (ICROP), estabelecida em 2005, a doença pode ser classificada em estágios de gravidade (de 1 a 5), localização (zonas I, II e III) e extensão em horas (1-12 horas). Pode estar aliada ou não à presença de *doença plus*, que, por sua vez, consiste na dilatação arteriolar e tortuosidade venosa, correspondendo, portanto a um dos achados de maior relevância para avaliar a gravidade da doença e indicação de tratamento (Figura 2 e Quadro 1). A versão mais atual da classificação incluiu uma forma mais grave da doença posterior, presença de doença intermediária (pré-plus) e ferramenta clínica para estimar a extensão da Zona I.

Figura 2- Representação esquemática do fundo de olho



Fonte: Figura do Arquivo Brasileiro de Oftalmologia (2007).

Quadro 1 – Classificação da Retinopatia da Prematuridade por estágios

Estágio 1	Formação de linha branca e plana que separa a retina vascular da retina isquêmica
Estágio 2	Presença de crista elevada sobre a região periférica retiniana, em direção ao vítreo, a partir do crescimento da linha inicial
Estágio 3	Proliferação fibrovascular a partir da crista elevada
Estágio 4	Início do descolamento retiniano subtotal, sendo 4A extrafoveal (poupa a mácula) e 4B total
Estágio 5	Descolamento total de retina
Doença limiar	ROP estágio 3, zona I ou II, com no mínimo 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença plus (ingurgitamento dos vasos sanguíneos)
Doença pré-limiar tipo 1	ROP em zona I com plus (doença posterior agressiva); Estágio 3, zona I, sem plus; Estágio 2 ou 3 em zona II, com plus
Doença pré-limiar tipo 2	Estágio 1 ou 2, zona I, sem plus Estágio 3, zona 2, sem plus

Fonte: Adaptado da Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade (2005).

As diretrizes brasileiras de triagem oftalmológica atuais baseiam-se na idade gestacional (menor ou igual a 32 semanas de vida) e no peso ao nascer (menor ou igual a 1.500 gramas). A dilatação pupilar seguida da oftalmoscopia binocular indireta (OBI) deve ser realizada entre a 4ª e a 6ª semana de vida, utilizando colírio de fenilefrina a 2,5% com ciclopégico a 0,5% ou com tropicamida a 0,5%. Além disso, devem ser incluídos nos programas de triagem aqueles recém-nascidos sob a influência de algum fator de risco sabidamente conhecido (ZIN, 2007). O diagnóstico diferencial da ROP deve ser estabelecido: com as seguintes doenças: vitreoretinopatia exsudativa familiar, retinosquise juvenil associada ao X, doença de Coats, catarata congênita, doença de Norrie, retinoblastoma e persistência do vítreo hiperplásico primário (HARNETT, 2012).

Por conseguinte, o tratamento deve ser realizado por ablação da retina periférica com laser ou crioterapia. São indicações de tratamento: zona 1, qualquer estágio com plus; zona 1, estágio 3

com ou sem plus; zona 2, estágios 2 e 3 com plus. O objetivo principal é interromper a proliferação fibroblástica e a neovascularização. Em relação à ablação da retina avascular, a aplicação de laser diodo é uma opção mais segura e com menos complicações. Dessa forma, o tratamento, quando realizado no momento oportuno, visa impedir a progressão da doença e evitar sequelas irreversíveis ao RN (LIARTH, 2001).

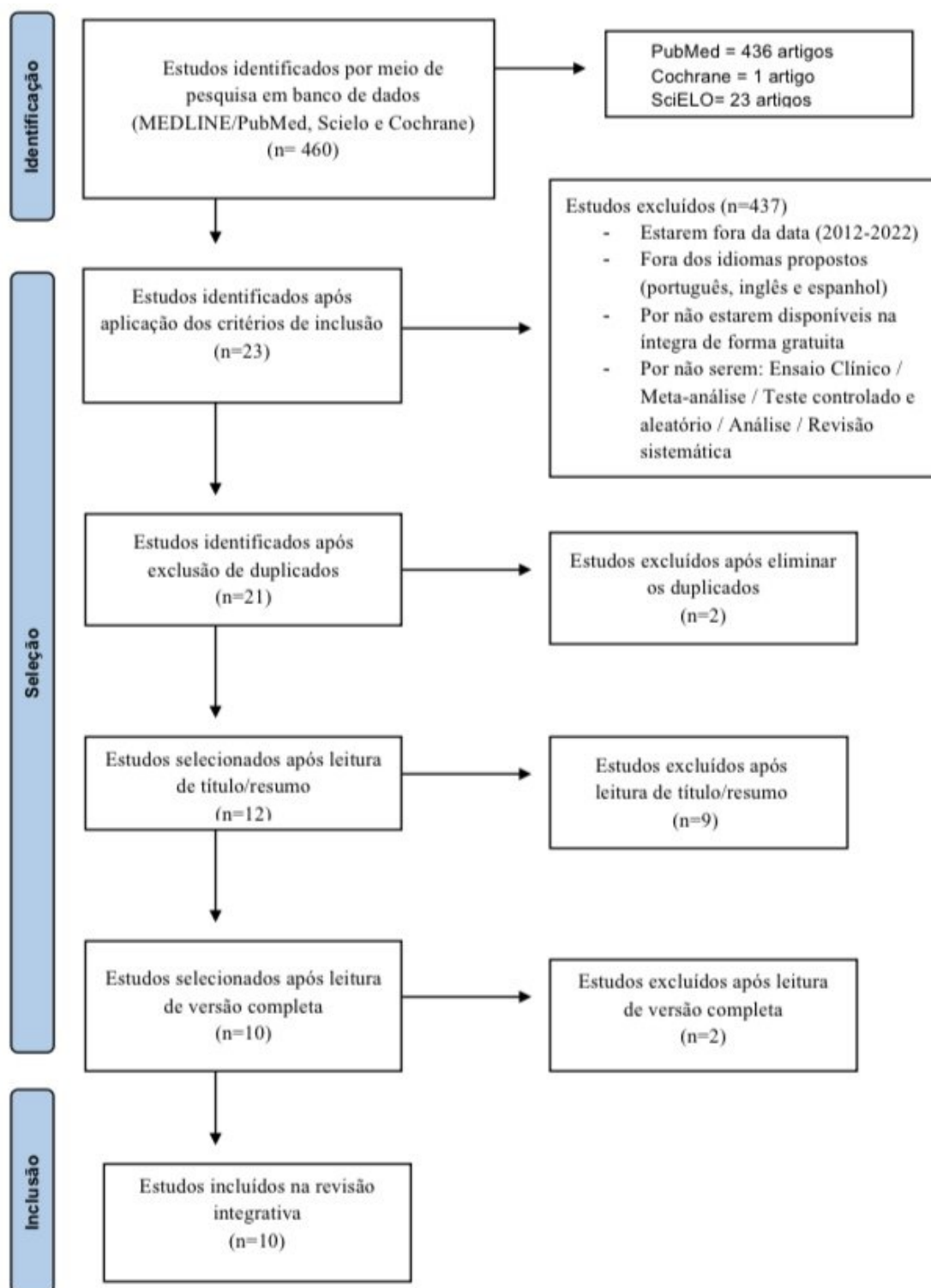
A oxigenoterapia visa otimizar a oferta de oxigênio a fim de manter uma oxigenação tecidual adequada com melhora da ventilação alveolar e aliviando o desconforto respiratório. A bradicardia aliada à baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 < 80\%$) nos primeiros cinco minutos de vida estão diretamente associadas com o aumento da morbidade neonatal (OEI, et al, 2018). Nesse sentido, a imaturidade pulmonar do prematuro suplica, muitas vezes, por um suporte ventilatório e dessa forma a incidência da ROP está diretamente relacionada com o grau de assistência prestada e consequente aumento da sobrevida neonatal (THEISS, 2016).

Foi evidenciado que quanto maior a concentração e duração da exposição ao oxigênio, maior a probabilidade de crescimento do tecido fibroblástico e angiogênese de forma anormal. Assim sendo, o controle do tempo, da concentração e da forma de administração de oxigênio pode minimizar a progressão da doença. Além da própria concentração de oxigênio elevada, flutuações na saturação de oxigênio também são consideradas um fator de risco para o desenvolvimento de ROP com pior prognóstico (SMITH, 2013).

PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisa acerca de um tema de forma sistemática e ordenada. Os artigos foram identificados, selecionados e incluídos conforme a recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) guidelines (Figura 3), que representa um fluxograma de seleção de estudos. O trabalho partiu da formulação da questão da pesquisa, estabelecimento de uma estratégia de busca na literatura, seleção e análise dos dados, respectivamente. A questão norteadora e motivadora do presente trabalho foi a importância de se reconhecer a oxigenoterapia como fator de risco agravante da retinopatia em prematuros. A pesquisa se deu nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Cochrane. Durante a busca dos potenciais estudos, foram utilizados os seguintes descritores: (Retinopathy of prematurity) AND (Risk Factors) AND (Oxygen); que aparecem no título, no resumo ou nos descritores dos trabalhos. Incluíram-se na busca da pesquisa: Ensaios Clínicos, Artigos de Revisão, Revisões Sistemáticas e Metanálises, que apareceram ordenados conforme sua relevância científica. A elegibilidade dos estudos foi conferida por dois avaliadores, de forma independente, partindo dos seguintes critérios de inclusão: trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2012-2022), nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra de forma gratuita. Foram selecionados para leitura completa de seus textos, artigos publicados cujo título e resumo se enquadram na temática pesquisada englobam o objetivo do presente trabalho; estes, foram apresentados em um quadro (Quadro 2).

Figura 3- Prisma Flow Diagram indicando a seleção de artigos



Fonte: Elaborado pelos autores com adaptação do *Prisma Flow Guidelines* (2021).

Quadro 2 – Apresentação dos artigos selecionados para o trabalho

Artigo	Base de Dados	Autores e ano de publicação	Título
1	PubMed	(KIM et al., 2018)	Retinopatia da prematuridade: uma revisão dos fatores de risco e seu significado clínico
2	PubMed	(HELLSTROM, A, 2013)	Retinopatia da prematuridade
3	PubMed	(AZAMI M, 2018)	Prevalência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no Irã: uma revisão sistemática e metanálise
4	PubMed	(GANTZ et al., 2020)	Saturações de oxigênio alcançadas e retinopatia da prematuridade em prematuros extremos
5	PubMed	(CAVALLARO et al., 2014)	A fisiopatologia da retinopatia da prematuridade: uma atualização do conhecimento prévio e recente
6	PubMed	(SISWANTO et al., 2021)	Como prevenir a ROP em bebês prematuros na Indonésia?
7	PubMed	(SMITH, LE, 2013)	A biologia da retinopatia da prematuridade: como o conhecimento da patogênese orienta o tratamento
8	PubMed	(SAUGSTAD, OD, 2014)	Oxigenação ótima de recém-nascidos de extremo baixo peso: uma meta-análise e revisão sistemática dos estudos-alvo de saturação de oxigênio
9	PubMed	(ASKIE et al., 2017)	Efeitos da segmentação de saturações de oxigênio arterial mais baixas versus mais altas na morte ou incapacidade em bebês prematuros
10	SciELO	(CESTARI et al., 2021)	Fatores de risco para retinopatia da prematuridade: uma revisão sistemática

Fonte: Dados coletados pelos autores (2022).

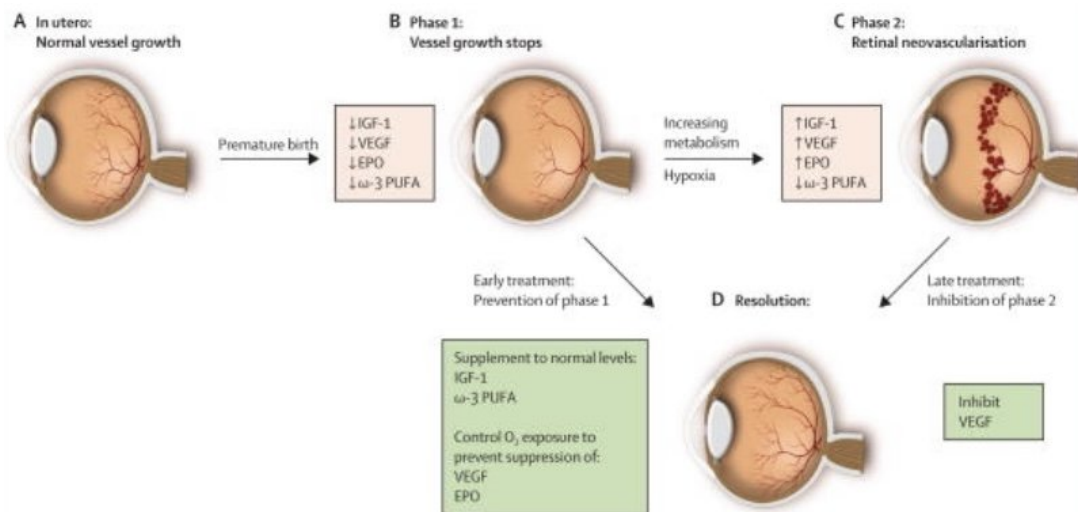
ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Das 460 publicações, 10 integraram a amostra do estudo. Destes, 2 trabalhos (20%) foram publicados no ano de 2013, outros 2 (20%) em 2014, 1 (10%) em 2017, 2 (20%) em 2018, 1 (10%) em 2020 e 2 (20%) em 2021. Com relação à metodologia, 5 desses artigos são revisões sistemáticas da literatura.

A ROP é considerada uma das principais causas de cegueira evitável na infância. A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, como um setor de cuidados críticos, implica uma exposição precoce a diversas intervenções, tais como a oxigenoterapia, com a finalidade de aumentar a sobrevivência dos pacientes. Nesse sentido, a assistência ao prematuro deve incluir o rastreio precoce de alterações oftalmológicas a partir do reconhecimento dos principais fatores de risco modificáveis do curso da doença (CESTARI, 2021; AZAMI, 2018; KIM, 2018).

AZAMI (2018), ao analisar a prevalência da ROP no Irã, incluiu como fatores de risco para ROP: oxigenoterapia, ventilação com pressão positiva, síndrome do desconforto respiratório e apneia. Além disso, a baixa idade gestacional, o baixo peso ao nascer, sepse, hemorragia intraventricular e transfusões sanguíneas também aumentaram a prevalência da doença. O estudo de CESTARI (2021) também considera a oxigenoterapia, juntamente com a prematuridade e o baixo peso ao nascer como principais fatores de risco da ROP e estabelece a necessidade de reconhecer tais fatores para evitar as consequências negativas e evitáveis da doença.

Segundo, HELLSTROM (2013), o controle rigoroso da saturação de oxigênio ofertada aliado à minimização e prevenção de outros fatores de risco pode melhorar o desenvolvimento neural e vascular retiniano. Dessa forma, é evidenciada a necessidade de conhecer a patogênese da ROP para posteriormente orientar seu tratamento. A Figura 4 demonstra a progressão da ROP, onde a tensão de oxigênio intra-útero é baixa e o crescimento dos vasos retinianos é normal (A). A fase 1 (B) corresponde a interrupção da vascularização da retina devido a hiperóxia e supressão dos fatores de crescimento (VEGF E IGF-1). A fase 2 (C), também chamada de fase cicatricial, na qual a retina está em situação de hipóxia, estimula a proliferação dos fatores de crescimento, que, por sua vez, estimulam a neovascularização indesejada da retina e corrobora com o aparecimento das complicações da doença.

Figura 4 - Progressão da Retinopatia da Prematuridade

Fonte: Adaptado de HELLSTROM (2013), adaptado da Invest Oftalmol Vis Sci.

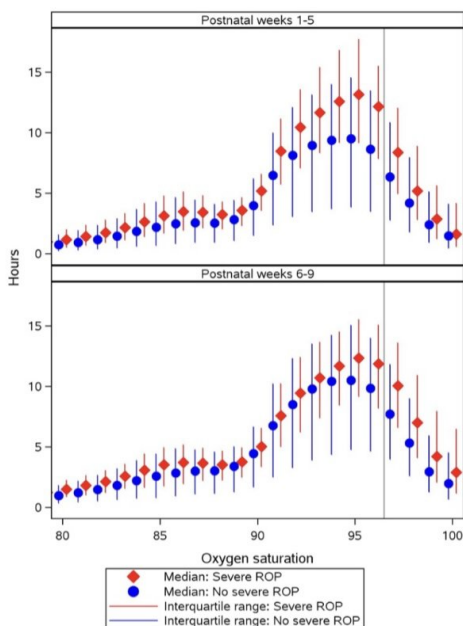
Dessa forma, o estudo de HELLSTROM (2013) conclui que a resolução da ROP pode ser alcançada prevenindo a fase 1 da doença, a partir da limitação da exposição excessiva ao oxigênio para evitar supressão do VEGF. Ademais, tal fator pode ser suprimido na segunda fase com terapia a laser ou medicações intraoculares.

Em consonância, ao revisar os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a transição entre a primeira e a segunda fase – ativa e cicatricial, respectivamente – da ROP, o estudo de Cavallaro (2014), reconhece o importante papel do oxigênio na angiogênese retiniana mas afirma que o nível de saturação ideal para reduzir o risco de ROP grave ainda permanece incerto. O estudo conclui que IGF-1 E VEGF estão presentes na patogênese durante ambas as fases, tendo em vista que alterações em seus níveis de proteína podem modular a progressão da doença. Esse achado corrobora com a literatura, a qual evidencia que o fornecimento de oxigênio leva a uma hiperóxia com supressão dos fatores de crescimento e a fase cicatricial seguinte caracterizada pela exacerbação do IGF-1 e VEGF com consequente proliferação vascular (PASTRO, 2019).

O estudo de KIM (2018) sobre os fatores de risco da ROP e seus significados clínicos concluiu que com relação à assistência intensiva neonatal, há uma variação nos protocolos de metas de oxigênio e respectivos desfechos clínicos. Contudo, o reconhecimento dos fatores de risco da doença é essencial para determinar a gestão futura da doença e melhorar o prognóstico da mesma. Em consonância, o trabalho de SMITH (2013), evidencia que a prevenção da doença inclui a otimização do controle das flutuações de oxigênio.

O estudo de GANTZ (2020) realizou uma análise secundária do ensaio clínico controlado randomizado *Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Trial* (SUPPORT) com a finalidade de identificar quais saturações de oxigênio (SpO₂) estariam relacionadas com o aumento do risco de se desenvolver a forma grave de ROP. Tal pesquisa constatou que quase a totalidade dos prematuros que foram submetidos à oxigenoterapia até a 6a semana de vida desenvolveram ROP grave e, por outro lado, apenas 1,4% dos bebês que não receberam oxigênio, ou seja, estiveram somente em ar ambiente, desenvolveram a doença. Durante as cinco primeiras semanas de vida, prematuros expostos às SpO₂ 91-96%, por pelo menos duas semanas, foram associados a maiores chances de desenvolver ROP grave. Após a 5a semana de vida, suplementar o oxigênio com SpO₂ de 97-100% pode ser considerado um fator de risco modificável no prognóstico da doença (Figura 5) (GANTZ, 2020).

Figura 5- Relação entre o tempo de exposição em horas (0-15h) e valor da saturação de oxigênio (80-100%), nas semanas pós-natais (1-5 e 6-9)



Fonte: GANTZ, 2020.

A conclusão da análise deste estudo foi que a relação entre saturações de oxigênio alcançadas e ROP grave dependia não somente da saturação de oxigênio alcançada como também do momento de exposição e da duração da intervenção. Ademais, foi verificado que o aumento da prevalência de ROP grave pode ser uma consequência inevitável de tentativas de aumentar a sobrevivência neonatal a partir de um suporte ventilatório adequado com maiores concentrações de oxigênio.

SISWANTO (2021), ao propor diretrizes para a prevenção, rastreamento e tratamento da ROP em países de baixa-média renda, constatou que o oxigênio deve ser monitorado na faixa de saturação entre 91-95% e o uso surfactante de forma pouco invasiva corroborou com uma menor incidência de ROP. Tal artigo propôs que RN com baixa idade gestacional devem passar pela triagem oftalmológica bem como aqueles que foram submetidos à oxigenoterapia por longos períodos, corroborando com a importância de avaliar o tempo total de exposição ao oxigênio.

SAUGSTAD (2014), realizou uma metanálise de 5 ensaios: SUPPORT, 3 estudos do *Benefits of Oxygen Saturation Targeting* (BOOST II) e *Canadian Oxygen Trial* (COT). Na metanálise, analisou as implicações clínicas da baixa saturação (85-89%) e alta (91-95%) em RNs de extremo baixo peso (< 28 semanas). Nos 5 ensaios clínicos, verificou-se ROP grave em 10,7% dos pacientes submetidos à baixa saturação versus 14,5% no grupo de alta saturação. Constatou-se, portanto, que apesar de reduzirem significativamente a incidência de ROP grave, níveis mais baixos de oxigênio (inferiores a 90%) podem prejudicar o desenvolvimento neuropsicomotor da criança e aumentar a mortalidade (ASKIE, 2017; SAUGSTAD, 2014). Sendo assim, o estudo sugere manter a SpO₂ entre 90-95% até que mais pesquisas na área sejam realizadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infere-se com esta revisão, que o reconhecimento da oxigenoterapia como fator de risco para ROP é de suma importância na redução de complicações decorrentes da doença em sua forma grave. Estudos anteriores evidenciaram que níveis mais altos de oxigênio induzem vasoconstrição na retina imatura e prejudicam a neovascularização da mesma. Por outro lado, constatou-se que o fornecimento de oxigênio em níveis mais baixos de saturação estão atrelados às altas taxas de mortalidade ou déficit neurológico infantil.

Apesar desta revisão incluir diversos estudos recentes, há uma limitação devido às controversas existentes na literatura e variações de protocolos ante às metas de oxigênio, momento de introdução e respectivo tempo de exposição. Conclui-se que boas práticas em relação ao cuidado do RN prematuro implicam no diagnóstico precoce e no tratamento em tempo oportuno, bem como no reconhecimento da patogênese e dos fatores de risco da doença, tendo em vista que trata-se de uma das principais causas de cegueiras preveníveis na infância.

REFERÊNCIAS

ASKIE, Lisa M. et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. **Jama**, v. 319, n. 21, p. 2190-2201, 2018.

AZAMI, Milad et al. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. **BMC ophthalmology**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2018.

BLENCOWE, Hannah et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. **Pediatric research**, v. 74, n. 1, p. 35-49, 2013.

CAVALLARO, Giacomo et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. **Acta ophthalmologica**, v. 92, n. 1, p. 2-20, 2014.

CESTARI, Yasmim Laila Fragoso et al. Risk factors for retinopathy of prematurity: a systematic review. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 80, 2021.

FLECK, Brian W.; STENSON, Ben J. Retinopathy of prematurity and the oxygen conundrum: lessons learned from recent randomized trials. **Clinics in perinatology**, v. 40, n. 2, p. 229-240, 2013.

GANTZ, Marie G. et al. Achieved oxygen saturations and retinopathy of prematurity in extreme preterms. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 105, n. 2, p. 138-144, 2020.

HARTNETT, M. Elizabeth et al. Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. **Retina**, v. 24, n. 5, p. 753-757, 2004.

HELLSTROM, Ann et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 10, p. 5804-5808, 2001.

INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATUREITY et al. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. **Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 123, n. 7, p. 991-999, 2005.

KIM, Sang Jin et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. **Survey of ophthalmology**, v. 63, n. 5, p. 618-637, 2018.

LIARTH, Josilene de Carvalho Soares et al. Laser de diodo no tratamento da retinopatia da prematuridade. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 64, p. 411-413, 2001.

LUI, Kei et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2018.

MANJA, Veena; LAKSHMINRUSIMHA, Satyan; COOK, Deborah J. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **JAMA pediatrics**, v. 169, n. 4, p. 332-340, 2015.

OEI, Ju Lee et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 103, n. 5, p. F446-F454, 2018.

PASTRO, Joziana; TOSO, Beatriz Rosana Gonçalves de Oliveira. Influência do oxigênio no desenvolvimento de retinopatia da prematuridade. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, p. 592-599, 2019.

ROCHA, Maria Nice Araujo Moraes et al. Prevalência de doenças oculares e causas de comprometimento visual em crianças atendidas em um Centro de Referência em Oftalmologia do centro-oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 73, p. 225-229, 2014.

SAUGSTAD, Ola Didrik; AUNE, Dagfinn. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. **Neonatology**, v. 105, n. 1, p. 55-63, 2014.

SISWANTO, Johanes Edy et al. How to prevent ROP in preterm infants in Indonesia?. **Health science reports**, v. 4, n. 1, p. e219, 2021.

SMITH, Lois E.; HARD, Anna-Lena; HELLSTRÖM, Ann. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. **Clinics in perinatology**, v. 40, n. 2, p. 201-214, 2013.

SOLA, A.; CHOW, L.; ROGIDO, M. Retinopathy of prematurity and oxygen therapy: a changing relationship. **An Pediatr (Barc)**, v. 62, n. 1, p. 48-63, 2005.

THEISS, Mara Barreto; GRUMANN JÚNIOR, Astor; RODRIGUES, Marise Regina Wiethorn. Epidemiologic profile of preterm infants with retinopathy of prematurity in the Dr. Homero de Miranda Gomes Regional Hospital in São José. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, p. 109-114, 2016.

ZIN, Andrea et al. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, p. 875-883, 2007.