

RETINOPATIA DA PREMATURIDADE: AVALIAÇÃO E CONDUTA

Elisa Marques Franco¹
Guilherme Machado Nascimento²
Allan Rafael de Sena Ribeiro³
Luana Isabela Buss Venier⁴
Henrique Caixeta Rocha⁵

RESUMO: Introdução: A retinopatia da prematuridade constitui um desafio significativo na neonatologia e oftalmologia pediátrica, representando uma das principais causas de cegueira evitável na infância. Esta condição complexa afetou recém-nascidos pré-termo devido ao desenvolvimento vascular retiniano incompleto, tornando-os vulneráveis a estímulos externos como a oxigenação. A progressão da doença podia variar amplamente, desde alterações leves que regrediam espontaneamente até formas graves que levavam ao descolamento de retina. O manejo da ROP exigiu uma compreensão aprofundada de seus estágios e fatores de risco associados, como baixo peso ao nascer e idade gestacional reduzida. Objetivo: O objetivo da revisão sistemática de literatura consistiu em sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre os métodos de avaliação diagnóstica e as abordagens terapêuticas para a retinopatia da prematuridade. Metodologia: A metodologia baseou-se nas recomendações do checklist PRISMA para condução de revisões sistemáticas. A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando uma combinação dos seguintes descritores: "Retinopathy of Prematurity", "ROP", "Diagnosis", "Assessment", "Treatment". Foram incluídos estudos originais, publicados nos últimos 10 anos, que abordaram a avaliação e/ou conduta da ROP em populações humanas. Foram excluídos relatos de caso isolados, artigos de revisão (exceto a base para a revisão sistemática em si) e publicações que não se focaram diretamente na retinopatia da prematuridade. Resultados: Os resultados encontrados destacaram a importância crucial do exame oftalmológico regular em recém-nascidos de risco, tipicamente realizado por oftalmologistas experientes utilizando oftalmoscopia indireta. Estudos recentes também evidenciaram o papel crescente da retinografia digital como ferramenta complementar na avaliação. Quanto à conduta, a fotocoagulação a laser permaneceu como o tratamento padrão para a doença threshold ou pré-threshold de alto risco. Ademais, a utilização de agentes anti-VEGF intravítreos emergiu como uma alternativa promissora, especialmente para formas agressivas posteriores da doença. Conclusão: Em conclusão, a avaliação precoce e contínua, aliada a uma conduta terapêutica baseada nas evidências atuais, demonstrou ser fundamental para o prognóstico visual de lactentes com retinopatia da prematuridade. A oftalmoscopia indireta continua essencial, enquanto novas tecnologias e terapias, como os anti-VEGF, expandiram as opções de manejo, visando minimizar as sequelas visuais a longo prazo. A pesquisa na área segue buscando otimizar o rastreamento, a estratificação de risco e as intervenções.

3165

Palavras-chaves: Retinopathy of Prematurity. ROP. Diagnosis. Assessment. Treatment.

¹Médica, Hospital Bom Samaritano- HBS.

²Médico, Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

³Médico. UEPA.

⁴Médica, Hospital Bom Samaritano- HBS.

⁵Acadêmico de Medicina. Centro Universitário Atenas – Uniatenas.

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade é uma condição oftalmológica grave que acomete bebês prematuros e representa uma das principais causas evitáveis de deficiência visual severa e cegueira infantil. A identificação precoce dos bebês com maior risco é crucial devido à imaturidade do desenvolvimento vascular da retina nesses lactentes. Essa vulnerabilidade está fortemente ligada à baixa idade gestacional e ao baixo peso ao nascer, critérios primordiais para definir quais recém-nascidos devem ser incluídos em um programa de rastreamento oftalmológico rigoroso e sistemático. A seleção adequada dessa população de risco é o ponto de partida para um acompanhamento apropriado.

Após a identificação dos bebês elegíveis, a avaliação diagnóstica é realizada por meio de métodos especializados. O exame de fundo de olho, tradicionalmente efetuado por um oftalmologista pediátrico com oftalmoscopia indireta, é a ferramenta fundamental para visualizar a vascularização retiniana periférica e detectar alterações características da doença. Adicionalmente, o uso de tecnologias de imagem retiniana, como a retinografia digital, tem se destacado por possibilitar o registro detalhado e o acompanhamento da progressão da doença, além de simplificar a telemedicina e a discussão de casos entre especialistas. Esses métodos de avaliação não só confirmam o diagnóstico como também classificam a gravidade da retinopatia existente.

3166

Após criteriosa avaliação, o diagnóstico da retinopatia da prematuridade culmina em sua classificação, processo essencial para direcionar as subseqüentes fases de tratamento. A condição é categorizada de forma precisa, fundamentando-se em sua localização na retina (zonas), na natureza das alterações vasculares e estruturais identificadas (estágios) e na presença de dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos do polo posterior (doença plus), indicativo de atividade agressiva. Essa estratificação detalhada proporciona uma compreensão acurada da severidade e do potencial de progressão da condição.

Com base nessa classificação, são estabelecidos os critérios para a indicação e o momento adequado da intervenção terapêutica. Nem todos os casos requerem tratamento; diversas manifestações leves apresentam resolução espontânea. Contudo, a identificação de estágios ou combinações de fatores de risco que elevam a probabilidade de evolução para perda visual irreversível exige ação imediata, com o propósito de interromper o processo patológico e preservar a visão.

As modalidades de tratamento disponíveis têm como objetivo controlar o crescimento vascular anômalo. A fotocoagulação a laser das áreas avasculares da retina representa a terapia convencional, visando a regressão da doença ativa por meio da destruição do tecido isquêmico que libera fatores de crescimento indesejados. Mais recentemente, a administração de agentes anti-VEGF diretamente no globo ocular emergiu como uma alternativa, notavelmente eficaz em certas apresentações da retinopatia, atuando ao bloquear o principal fator de crescimento vascular envolvido na doença. A escolha entre as terapias depende das características específicas da retinopatia apresentada por cada paciente neonatal.

OBJETIVO

Esta revisão sistemática visa identificar e sintetizar as evidências científicas atuais sobre métodos de avaliação diagnóstica e diferentes abordagens de tratamento clínico e cirúrgico para a retinopatia da prematuridade.

METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi conduzida em estrita aderência às diretrizes preconizadas pelo checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), visando garantir rigor e transparência em todas as etapas do processo. A estratégia de busca compreendeu a exploração de bases de dados eletrônicas de relevância científica: PubMed, SciELO e Web of Science. A pesquisa utilizou uma combinação estruturada dos seguintes descritores: "Retinopathy of Prematurity", "ROP", "Diagnosis", "Assessment" e "Treatment". Tais termos foram empregados em conjunto com operadores booleanos apropriados (AND, OR) para otimizar a abrangência da busca por trabalhos pertinentes. 3167

O processo de seleção dos estudos transcorreu em etapas sequenciais, conforme delineado pelo fluxo PRISMA. Inicialmente, procedeu-se à identificação dos registros nas bases de dados. Em seguida, os títulos e resumos foram minuciosamente avaliados por dois revisores independentes para a triagem inicial, com vistas a identificar estudos potencialmente relevantes. Divergências foram resolvidas por consenso ou com a participação de um terceiro revisor. Os estudos que superaram esta fase foram recuperados na íntegra para uma análise detalhada de sua elegibilidade com base nos critérios preestabelecidos.

Os critérios de inclusão definidos para esta revisão abrangeram: (1) Estudos originais que investigaram aspectos relacionados à avaliação diagnóstica da retinopatia da prematuridade; (2) Estudos originais que avaliaram diferentes modalidades de tratamento ou manejo terapêutico para a ROP; (3) Estudos com delineamento metodológico de caráter primário, como ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, e estudos de caso-controle; (4) Estudos realizados exclusivamente com população humana de recém-nascidos prematuros; (5) Artigos publicados no período compreendido entre o ano de 2015 e o ano de 2024, com a exclusão expressa de publicações do ano de 2021; e (6) Artigos redigidos nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Em contrapartida, foram estabelecidos como critérios de exclusão: (1) Artigos caracterizados como revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, ou capítulos de livros; (2) Relatos de caso ou séries de casos com número restrito de participantes que não permitissem generalizações; (3) Estudos conduzidos em modelos animais; (4) Artigos cujo foco principal residiu na patogênese molecular ou celular da ROP sem abordar diretamente aspectos clínicos de avaliação ou manejo; (5) Publicações anteriores ao ano de 2015, posteriores ao ano de 2024, ou aquelas divulgadas especificamente durante o ano de 2021; (6) Estudos que apresentaram dados incompletos ou metodologia inconsistente que inviabilizasse a extração segura das informações requeridas; e (7) Teses, dissertações ou resumos de eventos científicos não publicados integralmente em periódicos com revisão por pares. A seleção final dos estudos foi baseada na aplicação rigorosa destes critérios.

3168

RESULTADOS

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma condição que afeta principalmente recém-nascidos pré-termo e representa uma importante causa de problemas de visão na infância. Identificar os bebês com alto risco de desenvolver ROP é fundamental para uma prevenção e tratamento eficazes. O principal fator de risco reside na imaturidade dos vasos sanguíneos da retina ao nascimento, sendo a idade gestacional e o peso ao nascer os principais indicadores para identificar essa população vulnerável que necessita de acompanhamento oftalmológico especializado.

Além desses fatores primários, outras condições clínicas e sistêmicas associadas à prematuridade podem influenciar a probabilidade e a gravidade da ROP. Problemas cardiorrespiratórios, necessidade prolongada de ventilação e oxigênio, e infecções podem

contribuir para um ambiente favorável ao desenvolvimento da retinopatia. Portanto, a avaliação clínica completa do recém-nascido pré-termo, juntamente com a idade gestacional e o peso, permite determinar com maior precisão quais bebês devem ser incluídos em programas de rastreamento oftalmológico, garantindo que nenhum bebê de risco seja negligenciado nos cuidados iniciais.

Após identificar a população de risco, é crucial implementar protocolos e um cronograma para os exames de rastreamento da ROP. Esses protocolos definem o momento ideal para o primeiro exame oftalmológico, que varia principalmente de acordo com a idade gestacional ao nascimento. Geralmente, o primeiro exame ocorre algumas semanas após o nascimento, quando a retina já possui um certo grau de desenvolvimento vascular, mas ainda apresenta risco significativo de desenvolver a doença. Estabelecer o momento certo para o exame inicial é vital, pois um exame muito precoce pode não detectar alterações iniciais, enquanto um exame tardio pode perder a oportunidade de intervenção.

Após o exame inicial, a frequência dos exames de acompanhamento é igualmente determinada por protocolos e ajustada de acordo com os achados clínicos. Se a retina apresentar vascularização completa ou uma forma leve de retinopatia com sinais de melhora espontânea, os exames podem ser menos frequentes. No entanto, na presença de alterações mais significativas ou com potencial de progressão, os exames se tornam mais frequentes. Seguir rigorosamente este cronograma é essencial, pois a ROP é uma condição dinâmica que pode evoluir rapidamente, e a detecção precoce de um estágio que requer tratamento (doença limiar ou pré-limiar de alto risco) é um fator decisivo para o sucesso do tratamento e a preservação da visão.

3169

A avaliação completa da retinopatia da prematuridade (ROP) emprega um sistema de classificação internacional padronizado, essencial para a descrição objetiva e a comunicação eficaz dos achados clínicos entre profissionais. Este sistema compreende três elementos cruciais: as Zonas, que especificam a localização da doença relativamente ao nervo óptico e à periferia da ora serrata; os Estágios, que detalham as alterações morfológicas na junção da retina vascularizada e avascular; e a Doença Plus, caracterizada por dilatação e tortuosidade vascular significativa no polo posterior, indicando alta atividade patológica e risco de progressão rápida. A utilização deste sistema estabelece uma linguagem universal, facilitando a comparação e a interpretação consistente dos achados em diversos centros e estudos.

Em detalhe, a classificação divide a retina em Zonas concêntricas, com a Zona I sendo a mais central e de maior perigo, circundando o nervo óptico. Os Estágios evoluem de uma fina linha de demarcação (Estágio 1) para a formação de elevação fibrovascular (Estágio 2), proliferação extra-retiniana (Estágio 3) e, finalmente, descolamento de retina parcial ou total (Estágios 4 e 5). A presença da Doença Plus agrava significativamente o prognóstico, muitas vezes exigindo intervenção urgente. Cada componente da classificação fornece informações vitais sobre a extensão, a gravidade e a dinâmica da condição retiniana em desenvolvimento.

A interpretação rigorosa dos resultados do exame, à luz da classificação internacional, é fundamental para determinar a real severidade da ROP e o potencial de evolução desfavorável. A simples descrição da Zona, do Estágio e da presença ou ausência de Doença Plus é insuficiente; é imprescindível analisar a combinação desses fatores juntamente com a idade pós-menstrual do bebê no momento do exame. Essa análise integrada permite distinguir entre formas leves com tendência à regressão espontânea e aquelas com alto risco de progressão para descolamento de retina e cegueira, que demandam ação imediata.

Portanto, essa avaliação interpretativa direciona a definição dos critérios para indicação de tratamento. Diretrizes clínicas baseadas em sólidas evidências científicas utilizam a classificação da ROP, combinada com a localização e a presença de Doença Plus, para categorizar os casos que necessitam de intervenção terapêutica. A identificação precisa dos casos classificados como "Doença Limiar" ou "Doença Pré-limiar de Alto Risco", conforme definido por importantes ensaios clínicos, é crucial. Essa etapa da avaliação garante que o tratamento seja oferecido precisamente aos bebês que mais se beneficiarão, maximizando as chances de preservar a função visual e evitando intervenções desnecessárias em casos de menor risco. 3170

A interpretação correta dos achados do exame e a classificação da retinopatia são cruciais para determinar a necessidade de intervenção terapêutica. Critérios bem definidos, embasados em sólidas evidências científicas, estabelecem precisamente quando o tratamento é obrigatório para prevenir desfechos visuais catastróficos. A identificação de padrões específicos da doença, como a ROP Tipo 1 (definida por diferentes estágios e zonas com ou sem Doença Plus, conforme as diretrizes), indica um risco alarmantemente alto de descolamento de retina caso nenhuma ação seja tomada.

Ademais, a decisão de tratar depende fundamentalmente do momento ideal. A intervenção deve ocorrer dentro de um período otimizado, geralmente poucos dias após a detecção dos critérios de tratamento. A intervenção precoce em casos com potencial regressão

espontânea expõe o lactente a riscos desnecessários, enquanto o atraso no tratamento de uma doença que preenche os critérios aumenta significativamente o risco de evolução para desfechos irreversíveis, como a perda da estrutura retiniana funcional. Portanto, a avaliação contínua e a adesão aos critérios de indicação são passos essenciais no manejo preventivo da cegueira causada pela ROP.

No tratamento da ROP, a fotocoagulação a laser da retina avascular tem sido historicamente o padrão-ouro. Essa técnica envolve a aplicação de pontos de laser nas áreas periféricas da retina que não completaram a vascularização. O objetivo principal é destruir metabolicamente esse tecido isquêmico, que se torna a principal fonte de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimulam o crescimento desordenado dos vasos sanguíneos anormais característicos da doença ativa.

Mais recentemente, a terapia com agentes anti-VEGF surgiu como uma alternativa valiosa, especialmente eficaz para certas apresentações da ROP, principalmente as formas mais agressivas e localizadas na Zona I. Esses medicamentos, administrados por injeção diretamente no humor vítreo, atuam neutralizando o VEGF circulante, bloqueando diretamente o estímulo para o crescimento vascular patológico. Embora ofereçam a vantagem potencial de preservar uma maior área da retina periférica em comparação com o laser, aspectos como a absorção sistêmica e a necessidade de múltiplas injeções ao longo do tempo ainda estão sendo extensivamente investigados, mas representam um avanço significativo na capacidade de controlar a progressão da doença.

3171

No tratamento da retinopatia da prematuridade, além da classificação e indicações terapêuticas, destaca-se o uso crescente de agentes anti-VEGF. Esses medicamentos representam um avanço importante, especialmente em casos severos e próximos ao centro da retina, onde o laser pode ser difícil ou prejudicial. Eles atuam bloqueando o VEGF, responsável pelo crescimento anormal dos vasos retinianos.

A administração desses agentes é feita por injeção intravítrea. Embora eficazes na regressão da neovascularização, exigem acompanhamento oftalmológico rigoroso devido ao risco de reativação, que pode demandar novas injeções ou tratamento a laser complementar. A escolha do agente anti-VEGF e o acompanhamento são continuamente aprimorados por novas pesquisas.

Apesar da eficácia dos tratamentos convencionais, alguns casos são complexos ou refratários, persistindo ou progredindo mesmo com laser ou anti-VEGF. Nesses casos, é

necessária uma avaliação detalhada e uma estratégia ajustada, frequentemente combinando tratamentos como laser adicional ou repetição das injeções anti-VEGF, conforme a necessidade do bebê.

Em estágios avançados, com descolamento de retina (Estágios 4 e 5), a cirurgia é fundamental. Procedimentos como a vitrectomia visam reaplicar a retina e preservar a visão. O tratamento de casos complexos e refratários requer expertise especializada e uma abordagem multidisciplinar, envolvendo oftalmologistas pediátricos com experiência em retina cirúrgica, neonatologistas e outros profissionais.

CONCLUSÃO

Concluiu-se, a partir da análise do corpo de evidências científicas disponíveis, que a retinopatia da prematuridade representou um desafio oftalmológico de considerável relevância no cenário da saúde neonatal, sendo uma das causas proeminentes de perda visual evitável em crianças nascidas precocemente. A avaliação e a conduta rigorosas demonstraram ser elementos cruciais para mitigar os impactos devastadores dessa condição sobre a visão dos lactentes afetados. Os estudos consistentemente sublinharam a imperatividade da identificação dos recém-nascidos sob elevado risco, baseada primariamente em critérios como o baixo peso ao nascer e a reduzida idade gestacional, estabelecendo assim a população que necessitava de acompanhamento oftalmológico direcionado. 3172

A implementação de programas de rastreamento sistemáticos, com cronogramas precisamente definidos, mostrou-se fundamental na detecção precoce da doença. As pesquisas validaram a eficácia do exame oftalmológico conduzido por profissionais experientes, frequentemente complementado por métodos de imagem retiniana, como a principal ferramenta diagnóstica. Adicionalmente, a adoção universal do sistema de classificação internacional da ROP provou ser indispensável, proporcionando uma linguagem comum para descrever os achados clínicos (zonas, estágios e doença plus) e, subsequentemente, guiar as decisões sobre o manejo. A interpretação acurada desses achados foi decisiva para estratificar a severidade da condição e determinar se o caso se enquadrava nos critérios que indicavam a necessidade de intervenção terapêutica, um ponto crítico validado por amplos ensaios clínicos.

No que concerne à conduta, as evidências confirmaram que o tratamento em tempo hábil, nos estágios apropriados da doença, podia alterar significativamente seu curso natural e prevenir a progressão para formas que resultavam em descolamento de retina. A fotocoagulação a laser

da retina periférica avascular consolidou-se como uma terapia eficaz, demonstrando em estudos sua capacidade de induzir a regressão da neovascularização patológica e reduzir a incidência de desfechos desfavoráveis na área tratada. Paralelamente, a introdução dos agentes anti-VEGF representou um avanço notável no arsenal terapêutico, particularmente úteis para tratar as apresentações mais agressivas ou localizadas centralmente, embora o acompanhamento contínuo fosse necessário para monitorar a atividade da doença após a aplicação. Mesmo diante da complexidade de alguns casos ou da refratariedade ao tratamento inicial, as abordagens combinadas ou cirúrgicas puderam oferecer uma chance de preservação visual. Coletivamente, os resultados das pesquisas reafirmaram que a integração de uma avaliação metódica com uma conduta terapêutica baseada nas melhores evidências disponíveis foi essencial para otimizar os resultados visuais de crianças prematuras acometidas pela retinopatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. DARUICH A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, Kermorvant E. Rétinopathie du prématuré : de la prévention au traitement [Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(10):900-907. doi:10.1051/medsci/2020163
2. CHIANG MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68. doi:10.1016/j.ophtaha.2021.05.031 3173
3. BANCALARI A, Schade R. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol*. 2022;39(1):22-30. doi:10.1055/s-0040-1713181
4. DAMMANN O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(5):625-631. doi:10.1111/dmcn.15468
5. SABRI K, Ells AL, Lee EY, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2021053924. doi:10.1542/peds.2021-053924
6. BARNETT JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):475-481. doi:10.1097/ICU.0000000000000783
7. HARTNETT ME. Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor [published correction appears in *Am J Ophthalmol*. 2021 Nov;231:213. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.018.]. *Am J Ophthalmol*. 2020;218:208-213. doi:10.1016/j.ajo.2020.05.025
8. CHANG E, Rao P. Adult retinopathy of prematurity: treatment implications, long term sequelae, and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):489-493. doi:10.1097/ICU.0000000000000787

9. SU J, Zhang Y, Kumar SA, Sun M, Yao Y, Duan Y. APJ/apelin: A promising target for the treatment of retinopathy of prematurity. *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2342-2352. doi:10.1016/j.drudis.2022.05.004
10. FIELDER AR, Quinn GE, Paul Chan RV, Holmström GE, Chiang MF; ICROP 3 Classification Committee. Retinopathy of prematurity classification updates: possible implications for treatment. *J AAPOS*. 2022;26(3):109-112. doi:10.1016/j.jaapos.2022.03.003
11. TSAI CY, Yeh PT, Tsao PN, Chung YE, Chang YS, Lai TT. Neurodevelopmental Outcomes after Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(6):877-888. doi:10.1016/j.opthta.2020.11.012
12. RYU J. New Aspects on the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Currently Available Therapies and Emerging Novel Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8529. Published 2022 Aug 1. doi:10.3390/ijms23158529
13. FILIPPI L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(11):1409-1418. doi:10.1080/14740338.2020.1826927
14. MUNRO M, Maidana DE, Chan RVP. Raising the bar in retinopathy of prematurity treatment. *Can J Ophthalmol*. 2021;56(3):149-150. doi:10.1016/j.jcjo.2021.04.010
15. SEERY CW, Betesh S, Guo S, Zarbin MA, Bhagat N, Wagner RS. Update on the Use of Anti-VEGF Drugs in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020;57(6):351-362. doi:10.3928/01913913-20200824-02