

PATRICIA ZANOTELLI CAGLIARI

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO
NA OCORRÊNCIA DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

**EFFECT OF DOCOSAHEXAENOIC ACID SUPPLEMENTATION ON THE
OCURRENCE OF RETINOPATHY OF PREMATURITY**

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO
SOBRE LA PRESENCIA DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO**

JOINVILLE

2024

PATRÍCIA ZANOTELLI CAGLIARI

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO
NA OCORRÊNCIA DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

Tese de doutorado apresentada como
requisito final para obtenção
do título de Doutor em Saúde e
Meio Ambiente, na Universidade
da Região de Joinville. Orientador:
Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Co-orientadora: Profa. Dra. Silmara
Salette de Barros Silva Mastroeni

JOINVILLE

2024

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

C131e Cagliari, Patrícia Zanotelli
Efeito da suplementação de ácido docosahexaenóico na ocorrência da retinopatia da prematuridade / Patrícia Zanotelli Cagliari; orientador Dr. Marco Fabio Mastroeni; coorientadora Dra. Silmara Salete de Barros Silva Mastroeni. – Joinville: Univille, 2024.

86 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Retinopatia da prematuridade. 2. Ácido docosahexaenóico. 3. Prematuros. 4. Baixo peso ao nascer. I. Mastroeni, Marco Fabio (orient.). II. Mastroeni, Silmara Salete de Barros Silva Mastroeni. III. Título.

CDD 618.920977

Termo de Aprovação

“Efeito da Suplementação de Ácido Docosahexaenoico (DHA) na Incidência da Retinopatia da Prematuridade”.

por

Patrícia Zanotelli Cagliari

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Orientador (UNIVILLE)

Profª. Dra. Silmara Salette de Barros Silva Mastroeni
Coorientadora (UNIVILLE)

Profª. Dra. Nilva Simeren Bueno de Moraes
(UNIFESP)

Profª. Dra. Vera Lúcia Bosa
(UFRGS)

Prof. Dr. Gilmar Sidnei Erzinger
(UNIVILLE)

Tese julgada para a obtenção do título de Doutora em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Luciano Lorenzi
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 21 de novembro de 2024

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **José** (*in memoriam*) e **Cleci** pelo estímulo para nunca desistir frente aos desafios ao longo da vida. Seus ensinamentos são eternos!

Ao meu amado marido e companheiro nesta jornada de vida, **Tiago**, pela paciência, pelo constante estímulo e apoio em todos os momentos durante a realização deste trabalho. Sem você, eu nunca teria dado o primeiro passo para a realização este trabalho!

Aos meus abençoados filhos, **Lucas** e **Caio**, que souberam compreender os momentos de ausência. E que de uma forma muito especial estiveram comigo durante toda esta caminhada! Vocês são minha constante inspiração!

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e seus responsáveis que permitiram que este trabalho fosse desenvolvido, pela confiança neste projeto para que seus frutos possam trazer ainda mais benefícios para outros pacientes prematuros.

A toda a equipe médica, de enfermagem e multiprofissional da Unidade de Terapia Intensiva da Maternidade Darcy Vargas e do Hospital Materno Infantil Jeser Amarante Faria pelo interesse, colaboração e auxílio durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marco Fábio Mastroeni pela confiança em ter acreditado que esse tipo de estudo poderia ser realizado. Trabalho que, sem a sua participação, orientação e condução nunca teria sido efetuado. Agradeço a paciência, o ensino, as críticas e o auxílio em decifrar a bioquímica nos mínimos detalhes, pois só assim este trabalho pôde realmente ser estudado. Tenho certeza que sua orientação fez muita diferença na minha vida acadêmica!

A Profa Dra Silmara Salete de Barros Silva Mastroeni, pela orientação desde o início do projeto e pelas valiosas contribuições.

Aos acadêmicos dos cursos de enfermagem e de medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) que participaram do projeto “ROP” pelo incansável e árduo trabalho ao longo da realização deste projeto de pesquisa.

À minha família pelo constante apoio e suporte nestes anos de doutorado, que acreditaram no meu potencial para chegar até aqui.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

George Bernard Shaw

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da suplementação oral de ácido docosahexaenóico (DHA) na retinopatia da prematuridade (ROP) em pacientes prematuros com idade gestacional (IG) menor de 33 semanas e/ou com peso de nascimento (PN) menor ou igual a 1500g. Trata-se de um estudo clínico não-paralelo realizado em uma maternidade pública na cidade de Joinville/SC. Os pacientes foram classificados em dois grupos: grupo controle, o qual não recebeu suplementação de DHA (recrutados entre 1º de março/2020 a 8 de junho de 2021), e grupo suplementado com DHA (9 de junho/2021 a 31 de janeiro/2023). Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e biológicos dos pacientes. O risco relativo (RR) foi estimado utilizando-se análise de regressão de Cox tempo-dependente, tendo os dias de internação como medida de tempo e a idade gestacional como variável dependente. Entre 155 neonatos incluídos no estudo, 81 e 74 pertenciam aos grupos controle e DHA, respectivamente. Houve redução de 9,5% na incidência de ROP (de 41,9% no grupo controle para 32,4% no grupo DHA). O RR de ROP foi 57% menor no grupo DHA em comparação ao grupo controle, após ajuste para idade gestacional, peso ao nascer e dias de uso de oxigênio. No entanto, pacientes do grupo DHA e com ≥ 28 semanas apresentaram 90% menor risco de ROP (RR = 0,10; IC 95% 0,23-0,44; P = 0,002), após ajuste para as mesmas variáveis. Adicionalmente, houve maior prevalência de crianças nascidos ≥ 28 semanas que desenvolveram ROP no grupo controle em comparação ao grupo DHA (n = 13/53; 24,5% vs. n = 3/48; 2,3%; P = 0,012, respectivamente). Finalmente, houve maior prevalência (76,5%; n = 13/17) de mortes no grupo controle em comparação com o grupo DHA (23,5%; n = 4/17).

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade, pré-termo, ácido docosahexaenóico, idade gestacional, peso ao nascimento.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of oral docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on retinopathy of prematurity (ROP) in premature patients with a gestational age (GA) less than 33 weeks and/or with a birth weight (BW) less or equal to 1500g. This is a non-parallel clinical study carried out in a public maternity hospital in the city of Joinville/SC. Patients were classified into two groups: control group, which did not receive DHA supplementation (recruited between March 1st, 2020 and June 8th, 2021), and DHA group, supplemented with DHA (June 9th, 2021 and January 31st, 2023). Patients' sociodemographic clinical and biological data were collected. The relative risk (RR) was estimated using time-dependent Cox regression analysis, with days of hospitalization as a measure of time and gestational age as the dependent variable. Among 155 neonates included in the study, 81 and 74 belonged to the control and DHA groups, respectively. There was a 9.5% reduction in the incidence of ROP (from 41.9% in the control group to 32.4% in the DHA group). The RR of ROP was 57% lower in the DHA group compared to the control group, after adjustment for gestational age, birth weight and days of oxygen use. However, patients in the DHA group and with ≥ 28 weeks had a 90% lower risk of ROP (RR = 0.10; 95% CI 0.23-0.44; P = 0.002), after adjustment for the same variables. Additionally, there was a higher prevalence of children born ≥ 28 weeks who develop ROP in the control group compared to the DHA group (n = 13/53; 24.5% vs n = 3/48; 2.3%; P = 0.012, respectively). Finally, there was a higher prevalence (76.5; n = 13/17) of deaths in the control group compared to the DHA group (23.5%; n = 4/17).

Keywords: Retinopathy of prematurity, preterm, docosahexaenoic acids, gestational age, birth weight.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación oral con ácido docosahexaenóico (DHA) sobre la retinopatía del prematuro (ROP) en pacientes prematuros con una edad gestacional (EG) menor a 33 semanas y/o con un peso al nacer (PN) menor o igual a 1550g. Se trata de un estudio clínico no paralelo realizado en una maternidad pública de la ciudad de Joinville/SC. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: grupo control, que no recibió suplementación con DHA (reclutado entre el 1 de marzo de 2020 y el 8 de junio de 2021), y grupo suplementado con DHA (del 9 de junio de 2021 al 31 de enero de 2023). Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y biológicos de los pacientes. El riesgo relativo (RR) se estimó mediante análisis de regresión de Cox dependiente del tiempo, con los días de hospitalización como medida del tiempo y a edad gestacional como variable dependiente. Entre los 155 recién nacidos incluidos en el estudio, 81 y 74 pertenecían a los grupos de control y DHA, respectivamente. Hubo una reducción del 9,5% en la incidencia de ROP (del 41,9% en el grupo de control al 32,4% en el grupo de DHA). El RR de ROP fue un 57% menor en el grupo de DHA en comparación con el grupo de control, después del ajuste por edad gestacional, peso al nacer y días de uso de oxígeno. Sin embargo, los pacientes en el grupo de DHA con ≥ 28 semanas tuvieron un riesgo 90% menor de ROP (RR = 0,10; IC 95% 0,23-0,44; P = 0,002), Después del ajuste por las mismas variables. Además, hubo una mayor prevalencia de niños nacidos ≥ 28 semanas que desarrollaron ROP en el grupo de control en comparación con el grupo de DHA (n = 13/53; 24,5% vs. n = 3/48; 2,3%; P = 0,012, respectivamente). Finalmente, hubo una mayor prevalencia (76,5%; n = 13/17) de muertes en el grupo control en comparación con el grupo DHA (23,5%; n = 4/17).

Palabras-clave: Retinopatía del prematuro, prematuro, ácido docosahexaenóico, edad gestacional, peso al nacer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Composição de ácidos graxos no leite humano	26
Figura 2: Metabolismo dos ácidos graxos n-3 e n-6	28
Figura 3: Função dos ácidos graxos poli-insaturados na cascata inflamatória envolvida na imaturidade	30
Figura 4: Mapa para a localização da doença e zonas de envolvimento da retina na ROP	34
Figura 5: Alterações retinianas nas diferentes fases da ROP	34
Figura 6: Doença <i>plus</i>	35
Figura 7: Interdisciplinaridade na ROP	42
Figura 8: Fluxograma do estudo	45
Figura 9. Equação para o cálculo amostral	46
Figura 10: Cartão de identificação de incubadora da MDV com o selo indicando a participação no estudo	47
Figura 11: Frasco Mega DHA – Vitafor®	48
Figura 12: Informações nutricionais contidas no frasco de Mega DHA – Vitafor®	49
Figura 13: Composição do suplemento Mega DHA – Vitafor®	50
Figura 14: Protocolo para equipe assistencial	53
Figura 15: Oftalmoscópio binocular indireto	55
Figura 16: Lente condensadora de 28 dioptrias com dupla asfericidade ...	56
Figura 17: Blefarostato neonatal	56
Figura 18: Depressor escleral	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificações da ROP	32
Quadro 2: Doença pré-limiar e limiar da ROP	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Ácido araquidônico

BLH - Banco de leite humano

CPAP - *Continuous positive airway pressure*

COVID-19 - Síndrome da angústia respiratória causada pelo coronavírus tipo 2

DHA - Ácido docosahexaenóico

DP - Desvio padrão

EPA - Ácido ecosapentanóico

FDA - *Food and Drug Administration*

HJAF - Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante Faria

ICROP - Classificação internacional da retinopatia da prematuridade

IC - Intervalo de confiança

IG - Idade gestacional

IGPM - Idade gestacional pós-menstrual

IIQ - Intervalo inter-quartil

JOIDHA - The Joinville DHA Clinical Trial (JoiDHA Study)

MDV - Maternidade Darcy Vargas

PN - Peso ao nascimento

ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

ROP - Retinopatia da prematuridade

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UTINeo - Unidade de terapia intensiva neonatal

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

RESUMEN

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS

1 INTRODUÇÃO	15
2 HIPÓTESE	18
3 OBJETIVOS	19
3.1. Objetivo geral	19
3.2. Objetivos específicos	19
4 REVISÃO LITERATURA	20
4.1. Definição de prematuridade	20
4.1.1. Comorbidades associadas à prematuridade	20
4.2. Retinopatia da prematuridade	21
4.2.1. Patogênese	22
4.2.2. Principais causas da retinopatia da prematuridade	23
4.2.2.1. Uso do oxigênio	24
4.2.2.2. Prática Alimentar	24
4.2.2.3. Ácidos graxos poli-insaturados	26
4.2.2.4. Dosagem DHA	30
4.2.3. Classificação e estadiamento da ROP	31
4.2.4. Critérios e exame oftalmológico utilizados para a identificação dos pacientes em risco para retinopatia da prematuridade	36
4.2.5. Tratamento da retinopatia da prematuridade	37
4.2.5.1. Tratamento com fotocoagulação a laser	37
4.2.5.2. Tratamento com anti-angiogênicos	38

5 INTERDISCIPLINARIDADE	41
6 METODOLOGIA	43
6.1. Desenho e local do estudo	43
6.2. População do estudo	43
6.3. Cálculo amostral	45
6.4. Coleta de dados	46
6.4.1. Etapa I – Sem intervenção	46
6.4.2. Etapa II – Intervenção com DHA	46
6.4.3. DHA: Aquisição, concentração e análise	47
6.4.4. DHA: Formulação	51
6.4.5. DHA: Administração	51
6.5. Exame oftalmológico	54
6.6. Variáveis do estudo	57
6.7. Análise estatística	59
6.8. Aspectos éticos	60
6.9. Riscos e benefícios	61
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
7.1. Artigo publicado: “Oral DHA supplementation and retinopathy of prematurity: the Joinville DHA Clinical Trial.”	
7.2. Artigo submetido no periódico JAMA Pediatrics: “Oral docosahexaenoic acid supplementation and gestational age in retinopathy of prematurity.”	
8 CONCLUSÃO	63
9 PERSPECTIVAS PARA O FUTURO	64
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICES	76

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido	77
Apêndice B – Formulário para coleta de dados materno	78
Apêndice C – Instrumento de coleta de dados do recém-nascido e exame oftalmológico	79
Apêndice D – Comprovante de Submissão do artigo “Oral docosahexaenoic acid supplementation and gestational age in retinopathy of prematurity.” no periódico JAMA Pediatrics	80
ANEXOS	81
Anexo A – Relatório de Ensaio DHA	82
Anexo B – Relatório de Índice Crioscópico em Leite Humano	83
Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	84
Anexo D – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC.....	85

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida como o nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional, sendo um dos indicadores de qualidade em saúde, e a principal causa mundial de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade (WALANI, 2020). O número exato da prematuridade no mundo é incerto, pois o registro das informações pode variar entre os países, visto que muitos países subdesenvolvidos podem ter casos subnotificados ou não notificados. Em 2010, a taxa de nascimentos prematuros era de 9,8%, e em 2014 este número subiu para 10,6% (CHAWANPAIBOON et al., 2019). O Brasil apresenta uma taxa de prematuridade de 11,2% e está entre os dez países do mundo com maior número de prematuros, observando-se que o Brasil é um país de dimensões continentais. (BLENCOWE et al., 2013a).

Do ano de 1990 até 2019, foi observada uma importante redução na taxa de mortalidade neonatal no Brasil, de 25,33/1.000 nascidos vivos para 8,5/1.000 nascidos vivos. No entanto, esses números ainda são elevados quando comparados a outros países desenvolvidos (BERNARDINO et al., 2022; CHAWANPAIBOON et al., 2019).

Quanto menor a idade gestacional (IG) ao nascer, maior o risco das comorbidades e dificuldades enfrentadas por esses pacientes ao longo da vida. Mesmo com a melhora da tecnologia e dos recursos humanos envolvidos no manejo destas crianças, ainda há inúmeros desafios em relação aos cuidados com a prematuridade (MILLER et al., 2018). Com o aumento da incidência de recém-nascidos prematuros, surge também a necessidade de manejos mais efetivos para amenizar as comorbidades associadas. O paciente pré-termo apresenta maior risco para desenvolver complicações decorrentes da prematuridade, como dificuldades auditivas, displasia bronco-pulmonar, cardiopatias, comprometimento cognitivo, dificuldades no aprendizado, alterações comportamentais, déficit de atenção, distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão, e a retinopatia da prematuridade (ROP) (VERZONI; ZIN; BARBOSA, 2017).

A ROP é uma doença vasoproliferativa da retina e multifatorial que ocorre em recém-nascidos prematuros, sendo uma causa de cegueira evitável em crianças. Os fatores de risco mais conhecidos são o baixo peso ao nascer (PN) (inferior a 1.500 g), IG menor do que 32 semanas, uso de ventilação mecânica e realização de transfusão sanguínea (GUIMARÃES et al., 2017).

A presença da ROP também pode prejudicar o desenvolvimento do sistema visual e levar a alterações no campo visual, na sensibilidade ao contraste e no processo de acomodação-convergência (VERZONI; ZIN; BARBOSA, 2017). No Brasil, a prevalência da ROP varia entre 27,5% e 68,3% (CAGLIARI et al., 2019; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

Uma das formas de reduzir o desenvolvimento da ROP é proporcionar ganho de peso adequado às crianças prematuras e o uso de leite humano é a melhor opção para nutrição adequada (ONG; BELFORT, 2021). Pacientes prematuros que são alimentados com leite humano apresentam maior depósito de proteínas quando comparados aos que realizaram uso de fórmulas (CHETTA; SCHULZ; WAGNER, 2021). A amamentação exclusiva está relacionada ao ganho de peso ponderal adequado e qualquer quantidade de aleitamento materno é um fator protetor para ROP (FONSECA et al., 2018; ISAZA et al., 2013). No entanto, garantir leite da própria mãe é um grande desafio devido às dificuldades inerentes à condição da prematuridade e estimulação precoce da produção do leite pela mãe, entre outros (HELLSTRÖM et al., 2024; MANUAL TÉCNICO DA ATENÇÃO HUMANIZADA AO RECÉM-NASCIDO, 2017).

O leite humano é rico em ácidos graxos linolênico n-3 e linoléico n-6, que são os precursores dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. Entre os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa estão os ácidos docosahexaenóico (DHA), o ácido araquidônico (AA) e ecosapentanóico (EPA) que são os mais importantes para a criança e atuam de forma importante na neurogênese. Há evidências de que os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa atuem na diminuição da resposta imunológica e inflamatória relacionada à prematuridade, permitindo uma possível redução das morbidades associadas ao nascimento prematuro (LAPILLONNE; MOLTU, 2016).

O DHA tem um papel importante no desenvolvimento neurológico e retiniano (LAPILLONNE; MOLTU, 2016). Esse tipo de gordura é importante para a amplificação do processamento visual e está presente no desenvolvimento da visão, pois é encontrado em grande quantidade nos fotorreceptores e sua deficiência pode causar problemas oftalmológicos observados em humanos e modelos animais (BERNABE-GARCÍA et al., 2019; MOLLOY et al., 2012). Tanto o DHA como o AA são acumulados de forma rápida em torno das últimas dez semanas de gestação e nos meses iniciais da vida extrauterina (HARRIS; BAACK, 2015). Ao longo do desenvolvimento fetal, a placenta tem a capacidade de promover a mobilização de gordura materna permitindo que níveis adequados de DHA e AA cheguem ao feto (LAPILLONNE; MOLTU, 2016). Esse mecanismo protege o feto contra uma baixa concentração de ácidos graxos decorrente de uma dieta materna inadequada. Todo esse importante processo de depósito de gordura no feto acontece no último trimestre de gestação, período em que os pacientes prematuros já não estão mais no ventre materno (BERNABE-GARCÍA; VILLEGAS-SILVA; LÓPEZ-ALARCÓN, 2012).

Neste sentido, estudos que consigam avaliar o efeito de uma dieta suplementada com DHA no desenvolvimento da ROP podem contribuir substancialmente para compreender os benefícios para a criança ao longo da vida e proporcionar estratégias para a redução da ROP e suas comorbidades associadas à prematuridade.

2 HIPÓTESE

A suplementação oral de DHA em crianças nascidas com IG inferior a 33 semanas e/ou com PN inferior a 1.500 gramas reduz a incidência/severidade da ROP.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Avaliar o efeito da suplementação oral de DHA na ocorrência da ROP em pacientes prematuros e/ou com muito baixo peso ao nascer atendidos em uma maternidade pública de Joinville, SC.

3.2. Objetivos específicos:

- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico e biológico dos pacientes prematuros em risco para desenvolvimento da ROP.
- Classificar a ROP nos seus diversos estágios.
- Avaliar o efeito da suplementação oral de DHA na ocorrência/severidade da ROP.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Definição de prematuridade

A prematuridade é definida como o nascimento antes da trigésima sétima semana de gestação e é considerada um indicador de saúde de um país (OHUMA et al., 2023). É também a causa mais frequente de morte no período neonatal (do nascimento até o vigésimo oitavo dia de vida) e a segunda causa de morte em crianças menores de 5 anos de idade (WALANI, 2020). A prevalência da prematuridade no mundo é em torno de 10,6%, podendo variar de 5% a 18%, sendo menor em países desenvolvidos e maior em países com renda baixa e média (BLENCOWE et al., 2013a; WALANI, 2020).

Segundo Bernardino *et al* (2017), o Brasil conseguiu reduzir sensivelmente as taxas de mortalidade neonatal nos últimos 30 anos, no entanto, embora a redução da mortalidade tenha sido expressiva, a taxa de prematuridade no Brasil (11,2%) permanece acima da prevalência mundial (CHAWANPAIBOON et al., 2019). A prematuridade pode ser classificada conforme a idade gestacional de nascimento: pré-termo: menor do que 37 semanas (259 dias), pré-termo tardio (34 a 36 semanas), prematuro muito pré-termo (menor do que 32 semanas e 6 dias) e pré-termo extremo (menor do que 28 semanas) (OHUMA et al., 2023).

Os pacientes prematuros extremos correspondem a aproximadamente 20% de todos os nascimentos prematuros e são responsáveis pela maior parte da morbimortalidade infantil (SADOVSKY et al., 2018; WALANI, 2020). Pacientes pré-termo também podem ser classificados quanto ao peso de nascimento: baixo peso (menor do que 2500g, muito baixo peso (menor do que 1500g) e extremo baixo peso (menor do que 1000g) (WHO, 2008).

4.1.1. Comorbidades associadas à prematuridade

O paciente pré-termo apresenta risco aumentado para desenvolver diversas complicações decorrentes da prematuridade, como dificuldade auditiva

decorrente da maturação da via auditiva central, doença pulmonar crônica relacionada à prematuridade, cardiopatia, comprometimento cognitivo, dificuldades no aprendizado, alterações comportamentais, déficit de atenção, distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão e alterações visuais como a ROP (FREITAS et al., 2018; KIM et al., 2018; RECHIA et al., 2016; SADOVSKY et al., 2018).

4.2. Retinopatia da prematuridade

A ROP é uma doença vasoproliferativa, bifásica e de etiologia multifatorial, decorrente de um desenvolvimento imaturo da retina em recém nascidos prematuros, que pode retroceder espontaneamente, podendo deixar leves alterações cicatriciais ou sem deixar seqüela alguma (VERZONI; ZIN; BARBOSA, 2017) . Nos casos graves, a doença evolui da retinopatia proliferativa para o processo fibrótico cicatricial com conseqüente descolamento de retina, sendo este o último estágio da doença, evoluindo para cegueira irreversível (CHIANG et al., 2021).

Estima-se que cerca de 50.000 crianças no mundo estão cegas devido às seqüelas decorrentes da ROP (BLENCOWE et al., 2013b). Países onde a mortalidade infantil é maior do que 60/1.000 nascidos vivos, como na África subsaariana, não apresentam problemas com ROP, pois os pacientes prematuros não sobrevivem tempo suficiente para que a doença se manifeste (BLENCOWE et al., 2013b). No Brasil, a prevalência de ROP varia de 27,2% a 68,3% (CAGLIARI et al., 2019; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

Bonotto *et.al* (2007), observaram uma prevalência de ROP na cidade de Joinville/SC de 20% em estudo realizado entre 1992 e 1999. Os pacientes incluídos neste estudo possuíam peso ao nascer que variou de 600 a 2.970g e a idade gestacional, de 23 a 36 semanas. Entretanto, no momento em que este estudo foi realizado, os critérios de inclusão dos pacientes em risco para ROP ainda não haviam sido estabelecidos pela Proposta de diretrizes do exame e tratamento de ROP, que é o protocolo seguido atualmente pelos oftalmologistas

brasileiros (ZIN et al., 2007), o que poderia explicar esse valor de prevalência (20%) inferior aos observados durante o período de 2009 a 2015 (CAGLIARI et al., 2019) (68,3%) anos mais tarde, na mesma maternidade.

4.2.1. Patogênese da ROP

A ROP é definida como uma doença vasoproliferativa e a progressão da neovascularização que ocorre na ROP ainda não está completamente elucidada (ALDO BANCALARI; SCHADE, 2020; CHIANG et al., 2021). Este processo de desenvolvimento vascular ocorre em duas fases: vasculogênese e angiogênese. (SMITH; HARD; HELLSTRÖM, 2013).

Na vasculogênese, o complexo vascular, responsável pelo desenvolvimento dos vasos, é composto por células endoteliais, astrócitos, células da micróglia, pericitos e células do agrupamento vascular triplo (células contendo substância neuronal P – (SP), células contendo óxido nítrico sintetase e células amácrimas-like dopaminérgicas) (QUIMSON, 2015). Durante o período fetal, as células da micróglia e as células endoteliais invadem a retina e neste processo de vasculogênese há o envolvimento de proteínas ácido-fibrilares imunorreativas dos astrócitos. Os astrócitos são altamente sensíveis à hipóxia e estão associados à liberação de fatores angiogênicos. (SMITH; HARD; HELLSTRÖM, 2013).

A segunda etapa da vascularização retiniana é conhecida como angiogênese e é caracterizada pela formação dos neovasos que germinam dos vasos pré-existentes. Nesta fase, ocorre o aumento da densidade vascular, a vascularização periférica da retina superficial, a formação do plexo externo e dos capilares radiais peripapilares (HELLSTRÖM; SMITH; DAMMANN, 2013). O processo de angiogênese é regulado por um equilíbrio entre a ativação e inibição de fatores reguladores, como o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento *insulina-like* (CAVALLARO et al., 2014).

No período fetal, a hipóxia relativa estimula o fator indutor da hipóxia que regula a secreção do fator de crescimento endotelial vascular pelos astrócitos e

pelas células de Muller, promovendo a angiogênese (QUIMSON, 2015; SAPIEHA et al., 2011).

O sistema angiogênico é controlado pelo balanço entre ativação e inativação dos fatores regulatórios, que podem ou não estar relacionados ao oxigênio, assim o crescimento vascular normal é retardado após o nascimento prematuro, alterando o seu desenvolvimento adequado (CAVALLARO et al., 2014). A exposição prematura à hiperóxia relativa ao nascimento, de 30-35 mmHg intraútero para 50-80 mmHg no ambiente extrauterino, promove a supressão da formação do fator indutor da hipóxia- α e, conseqüentemente, do fator de crescimento endotelial vascular, sendo este último responsável por promover a obliteração dos capilares retinianos. Com a obliteração dos capilares, por sua vez, ocorre surgimento da retina avascular (HARTNETT; PENN, 2012). Na tentativa de suprir a demanda metabólica da retina avascular, o fator de crescimento endotelial vascular e a eritropoetina são produzidos para estimular a neovascularização retiniana. Adicionalmente, o fator de crescimento *insulina-like* atua como promotor dessa neovascularização, pois amplifica a ação do fator de crescimento endotelial vascular (SMITH; HARD; HELLSTRÖM, 2013).

4.2.2. Principais causas da ROP

Vários estudos tem demonstrado que o PN baixo, IG menor do que 33 sem (32 sem + 6 dias), uso de ventilação mecânica, realização de transfusão sanguínea e uso de surfactante estão associados ao um risco maior para desenvolvimento da ROP (CAGLIARI et al., 2019; CESTARI et al., 2021; DARLOW; GILBERT, 2019; ECKERT et al., 2012). No entanto, alguns fatores como o tipo de prática alimentar e suplementação com DHA têm merecido destaque (BERNABE-GARCÍA et al., 2019; CESTARI et al., 2021; HARRIS; BAACK, 2015; HELLSTRÖM et al., 2021).

4.2.2.1. Uso de oxigênio

A relação entre a ROP e o uso do oxigênio é bem descrita na literatura, quando foram observados os primeiros casos de cegueira infantil após exposição importante ao oxigênio (TERRY, 1942). No entanto, ainda não existe um nível seguro para o uso de oxigênio em pacientes prematuros de forma a reduzir o desenvolvimento da ROP, morbidade pulmonar, promover o aumento da sobrevida e do desenvolvimento cognitivo (SAUGSTAD, AUNE 2014).

Uma meta-análise, que avaliou o uso de níveis moderados de oxigênio nas primeiras semanas de vida dos prematuros, demonstrou uma redução de 52% no risco de desenvolver ROP, quando comparado aos pacientes que utilizaram altos níveis de oxigênio (BHARWANI et al., 2016). Outra meta-análise recente demonstrou que, devido à diversidade dos estudos em relação ao tipo de oxigênio e duração do seu uso, não foi possível estabelecer uma significância estatística em relação ao nível de oxigênio (CESTARI et al., 2021). Entretanto, um estudo holandês, corrobora com a hipótese da presença de ventilação mecânica como um fator de risco importante para o desenvolvimento de ROP em qualquer estágio (TRZCIONKOWSKA et al., 2021).

4.2.2.2. Prática alimentar

O leite materno é o melhor alimento que o paciente prematuro pode receber e a sua ausência está associada a diversos desfechos negativos à saúde do prematuro, como enterocolite necrotizante, alergias e outras situações atópicas, displasia broncopulmonar e ROP (EMBLETON et al., 2023; MILLER et al., 2018). Há evidências de que a exposição a qualquer quantidade de leite humano no primeiro mês de vida protege o prematuro do desenvolvimento de ROP e que os ácidos graxos poli-insaturados podem atuar no controle do processo inflamatório de forma a evitar ou diminuir o avanço de qualquer estágio da ROP (BHARWANI et al., 2016; MILLER et al., 2018).

O leite humano é uma combinação de macronutrientes (proteínas, lipídios e carboidratos), micronutrientes (minerais, vitaminas) e diversos componentes

bioativos como agentes anti-infecciosos e anti-inflamatórios, fatores de crescimento e pré-bióticos (BALLARD; MORROW, 2013). A lactação pode ser dividida em três fases: colostro, leite de transição e leite maduro. O colostro contém componentes imunobiológicos, lactoferrina, leucócitos e fatores de crescimento. O leite de transição acontece entre o 6º dia e o final da segunda semana pós-parto. Apenas após este período, o leite humano é considerado maduro (SANTIAGO et al., 2018).

A importância da presença dos lipídios no leite humano está descrita na literatura e o seu padrão é influenciado por fatores geográficos, duração de período de aleitamento e período do dia, assim como por fatores obstétricos (IG, características antropométricas e dieta materna) (FREITAS RF et al., 2019; SAMUEL et al., 2020). Observou-se também que as mães de meninos produzem leite com componente lipídico e energético mais rico do que as mães de meninas, indicando que um outro tipo de fator interfere na composição do leite materno (THAKKAR et al., 2013).

A concentração lipídica no colostro é baixa (1,8 a 2,9g/dL) e vai aumentando à medida que o leite de transição se instala (2,9 a 3,6 g/dL) até chegar na concentração de 3 a 4 g/dL no leite maduro, compondo cerca de 45 a 55% do total de calorias (FREITAS RF et al., 2019).

O leite materno é composto por ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados (FREITAS RF et al., 2019) (Figura 1). O leite materno é essencial para o recém-nascido prematuro, no entanto, evidências indicam que o uso de fórmula fortificada pode ser benéfico para auxiliar que a quantidade adequada de energia e proteína seja garantida ao paciente, quando o leite materno ou leite humano não estão disponíveis (BROWN; WALSH; MCGUIRE, 2019; QUIGLEY; EMBLETON; MCGUIRE, 2019). No entanto, deve ser feito todo o esforço possível para garantir que o paciente prematuro receba o leite materno e na falta deste, o leite humano.

Na Maternidade Darcy Vargas, a colostroterapia é incentivada desde o pós-parto imediato. A extração do leite materno (independente do momento de vida do paciente ou da hora do dia) é realizada à beira do leito na UTINEo e

oferecida imediatamente ao paciente. Na falta do leite materno, o leite humano proveniente do banco de leite humano da própria Maternidade Darcy Vargas é oferecido como opção. A Maternidade Darcy Vargas possui banco de leite próprio e todo o processo de análise e pasteurização do leite é realizado na própria instituição. O banco de leite humano da Maternidade Darcy Vargas é referência estadual e é autossuficiente.

Figura 1. Composição de ácidos graxos no leite humano

Composição de ácidos graxos no leite humano

Saturados

C8:0 (ácido caprílico)
C10:0 (ácido cáprico)
C12:0 (ácido láurico)
C14:0 (ácido mirístico)
C15:0 (ácido pentadecanóico)
C16:0 (ácido palmítico)
C17:0 (ácido margarico)
C18:0 (ácido esteárico)
C20:0 (ácido araquídico)
C22:0 (ácido beênico ou docosanóico)

Monoinsaturados

C14:1 (ácido miristoleico)
C16:1 (ácido palmitoleico)
C18:1 (ácido oleico)

Poli-insaturados

C18:2 (ácido linoléico)
C18:3 (ácido alfa-linolênico)

Fonte: Adaptado de (Freitas, 2019).

4.2.2.3. Ácidos graxos poli-insaturados

Os ácidos graxos poli-insaturados são ácidos carboxílicos de cadeias acíclicas longas de hidrocarbonetos, não polares, sem ramificações e possuem um papel importante nas membranas do sistema nervoso central, incluindo a retina (BERNABE-GARCÍA; VILLEGAS-SILVA; LÓPEZ-ALARCÓN, 2012). A

classificação é determinada pelo número de carbonos na cadeia, pelo número de ligações duplas e pela posição em que a primeira ligação ocupa na cadeia carbônica (LEONARD et al., 2004). A saturação dos ácidos graxos é definida pela presença ou não das ligações duplas (os ácidos graxos saturados são aqueles que não possuem ligações duplas, os monoinsaturados possuem uma ligação dupla e os poli-insaturados, mais de uma ligação dupla). Dependendo da posição que a primeira ligação dupla ocupa em relação ao carbono metilênico, os ácidos graxos podem ser classificados em dois grandes grupos: família n-6 e n-3 (LEONARD et al., 2004).

Os ácidos graxos poli-insaturados são obtidos por meio de uma dieta equilibrada ou sintetizados a partir dos ácidos graxos essenciais (ácido linoléico e ácido α -linolênico) através de um sistema enzimático de alongamento (enzima elongase) e dessaturação (enzima dessaturase) (BORGES et al., 2014; LEONARD et al., 2004) (Figura 2).

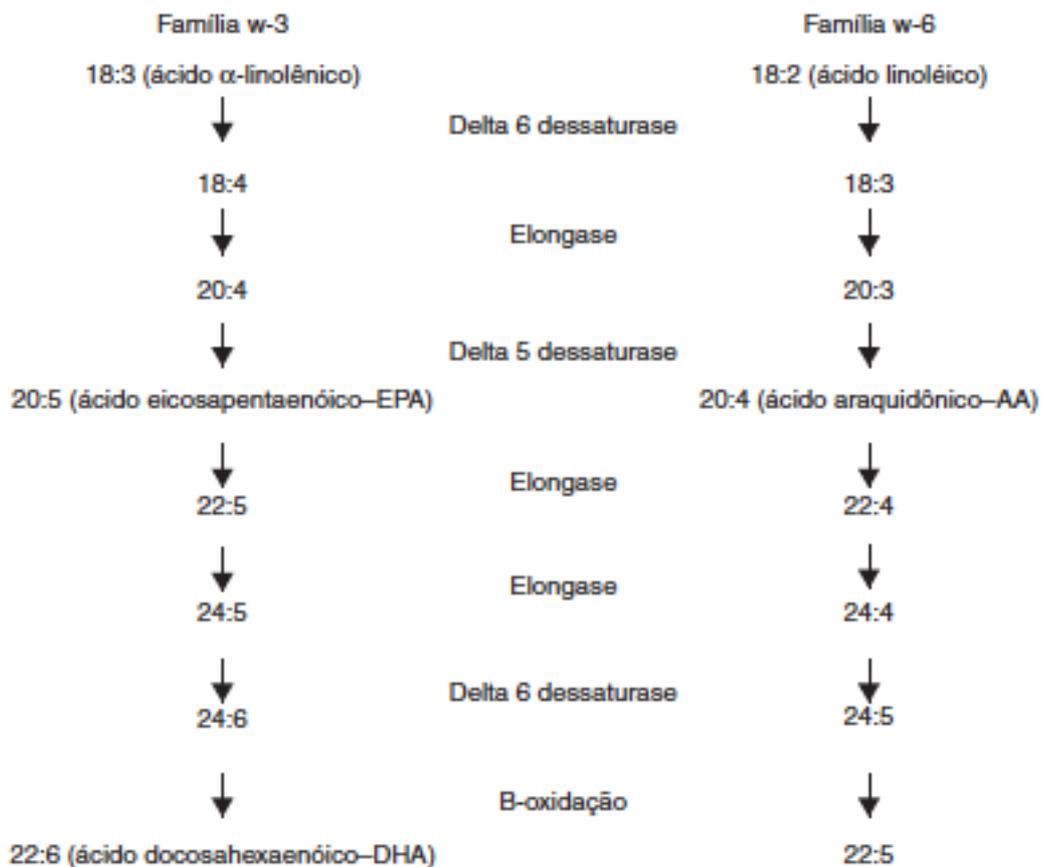
É durante o terceiro trimestre de gestação que ocorre o maior acúmulo de DHA, sendo que 80% deste acúmulo ocorre no tecido cerebral e no tecido adiposo, período em que os pacientes pré-termo não estão mais no ambiente fetal (LAPILLONNE; MOLTU, 2016). Assim, os pacientes prematuros conseguem sintetizar uma pequena concentração de DHA, mas não o suficiente para suprir a necessidade basal do seu desenvolvimento (LIEN EL, 2009).

O DHA tem um papel particularmente importante no desenvolvimento da visão, pois é encontrado em grande quantidade nos fotorreceptores e compõe cerca de 50-60% do segmento externo dos fotorreceptores apresentando assim a maior quantidade de DHA em relação às demais células do corpo (CONNOR et al., 2007; SMITHERS et al., 2008). Estudos demonstraram que sua deficiência pode causar problemas de visão em humanos e animais (BERNABE-GARCÍA; VILLEGAS-SILVA; LÓPEZ-ALARCÓN, 2012; NEURINGER et al., 1986; YANG et al., 2022).

A epoxidase hidrolase solúvel (sEH) é um metabólito do DHA podendo atuar na regulação da angiogênese das células murinas da retina e associado a

este metabólito, o ácido 19,2-di-hidrodocosapentaenoico (19,20-DHDP) também pode agir na angiogênese por meio da inibição da gama-secretase e da sinalização Notch (HU et al., 2014). E já há evidência que o 19,20-DHDP tem uma ação protetora contra a apoptose de astrócitos e o desenvolvimento da ROP (HU et al., 2019).

Figura 2. Metabolismo dos ácidos graxos n-3 e n-6.



Fonte: Borges et al, 2014.

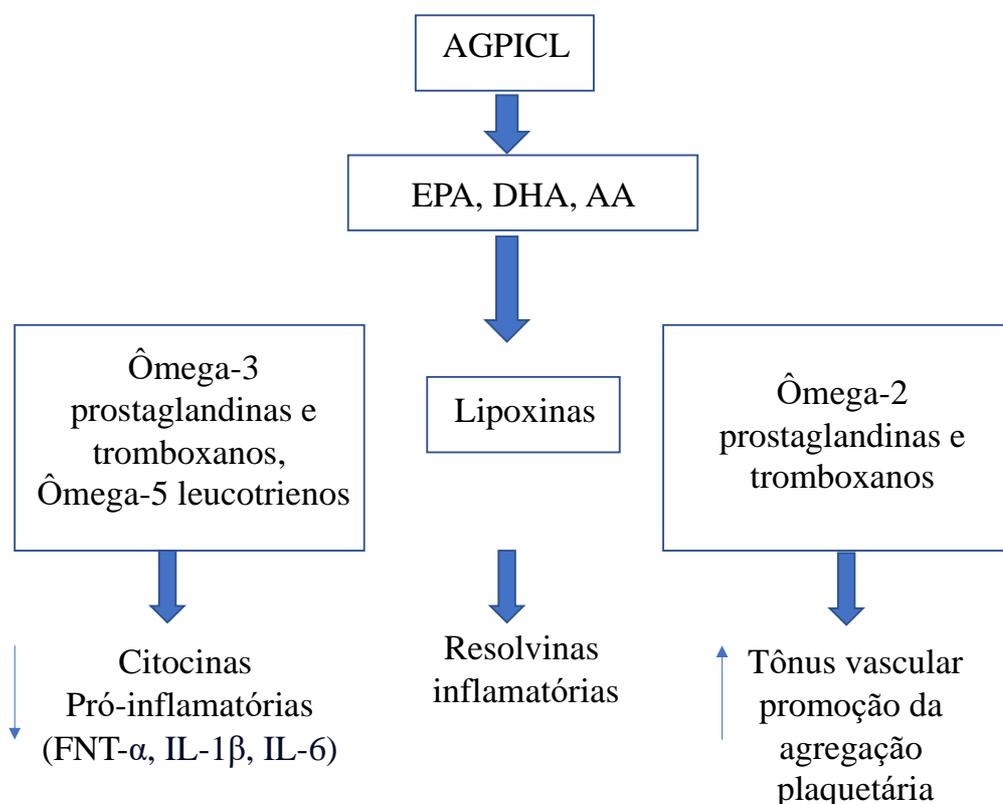
Os ácidos graxos poli-insaturados também estão envolvidos na melhora da imunidade, da resposta do sistema nervoso autônomo e são componentes significativos das membranas em todas as células do corpo sendo importantes para o desenvolvimento normal do cérebro, dos testículos e da retina (VALENZUELA RB. et al., 2013). Outros estudos demonstraram que o consumo

materno de ácidos graxos poli-insaturados pode prolongar o período gestacional, aumentar o peso, o comprimento e a circunferência da cabeça ao nascer, estimular a acuidade visual e a coordenação dos movimentos mãos-olhos, promover a resolução de problemas e o processamento de informações (CHRISTIAN et al., 2016).

Tanto DHA quanto o ácido eicosapentaenóico (EPA) são fundamentais no processo anti-inflamatório e no estresse oxidativo (BERNABE-GARCÍA et al., 2019) podendo atenuar a intensidade da cascata de eventos inflamatórios envolvidos na prematuridade (LAPILLONNE; MOLTU, 2016) (Figura 3).

Como na prematuridade há oferta de agentes oxidantes, a circulação retiniana é afetada e esse efeito deletério ocorre devido à peroxidação dos lipídeos mediada pelo oxigênio que aumenta as taxas de isoprostanos e de óxido nítrico (LAPILLONNE; MOLTU, 2016). A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados reduz a inflamação, a neovascularização e a obliteração dos vasos retinianos em modelos animais (CONNOR et al., 2007). No entanto, a presença de mediadores (*resolvins and protectins*) obtidos a partir da biossíntese de DHA e EPA exerce proteção da retina devido ao seu potencial anti-inflamatório e efeitos resolutivos da inflamação. E acredita-se que esses mediadores sintetizados pelos precursores do DHA e EPA apresentam características anti-inflamatórias mais intensas do que os próprios DHA e EPA (LI et al., 2020). No entanto, o desequilíbrio entre os agentes pró- e anti-inflamatórios pode prejudicar o desenvolvimento retiniano, visto que a perfusão retiniana fica comprometida em condições inflamatórias, como a prematuridade (DE LAS RIVAS RAMÍREZ et al., 2022; HTUN et al., 2021; TRZCIONKOWSKA et al., 2021).

Figura 3. Função dos ácidos graxos poli-insaturados na cascata inflamatória envolvida na imaturidade.



AGPICL: ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; EPA: ácido eicosapentaenóico; DHA: ácido docosahexaenóico; AA: ácido aracdônico; FNT: fator de necrose tumor; IL: interleucina.

Fonte: Adaptado de (Lapillone et al, 2016).

4.2.2.3.1. Dosagem de DHA

Não existe ainda uma dose diária de DHA preconizada para uso em crianças prematuras. Diversos pesquisadores têm utilizado doses diferentes em seus estudos, que variam de 40mg/kg/dia de DHA juntamente com 80mg/kg/dia de AA a 120mg/kg/dia de DHA associado a 240mg/kg/dia de AA com o objetivo de prevenir o aparecimento da ROP e reduzir as sequelas neurológicas decorrentes da prematuridade (BERNABE-GARCÍA et al., 2019; COLLINS et al., 2017; FROST et al., 2021). Além da dosagem, observa-se que a forma de administração do DHA também varia conforme o estudo (via oral, nutrição

parenteral ou via sonda enteral) (CAGLIARI et al., 2024; HELLSTRÖM et al., 2021; WENDEL et al., 2023).

4.2.3. Classificação e estadiamento da ROP

Em 1984, foi publicado pela primeira vez a Classificação Internacional da ROP (ICROP) (“An International Classification of Retinopathy of Prematurity”, [s.d.]) e, em 1987, esta classificação foi revisada (AABERG T et al., 1987). As determinações da Classificação Internacional de ROP auxiliaram no desenvolvimento de critérios que permitiram um melhor entendimento e a criação de projetos de triagem para detecção e tratamento desta importante doença (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005).

Na primeira classificação, em 1984, foram definidas a localização da zona retiniana envolvida, a extensão da retina envolvida por horas de relógio, o estágio ou severidade da retinopatia na interface da retina avascular e vascularizada (“An International Classification of Retinopathy of Prematurity”, [s.d.]).

Em 1987, o comitê internacional reuniu-se novamente para compreender melhor o desenvolvimento do descolamento de retina na ROP, e essa revisão dividiu o estadiamento 4 em dois subgrupos: A e B. O estadiamento 5 foi criado para definir o quadro mais grave da doença (AABERG T et al., 1987):

- Estadiamento 4A: descolamento parcial da retina que não afeta a região macular.
- Estadiamento 4B: descolamento parcial da retina que afeta a região macular.
- Estadiamento 5: descolamento total da retina complicado por proliferação de tecido fibroso ou retrolental.

Na edição de 2005, houve a definição do conceito de “doença *plus*”, que é caracterizada pela presença de vasos retinianos com sinais de dilatação

arteriolar e tortuosidade venosa e que em casos mais graves, pode haver ingurgitamento dos vasos irianos e consequente redução da midríase farmacológica e opacidade do vítreo (o conceito de *rush disease ou aggressive posterior ROP*) conforme descritos nos Quadros 1 e 2 (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005). A presença das alterações vasculares (doença *plus*) pode ser um indicador de doença ativa, ou seja, ROP em progressão e chance aumentada de evolução desfavorável (ZIN et al., 2007).

Em 2021, uma nova revisão em relação à classificação da ROP foi compilada na tentativa de estabelecer objetividade às descrições da doença, observando as novas tecnologias em relação aos exames de imagem e aos novos tratamentos disponíveis para a doença. A incorporação da zona II posterior, reconhecimento que a doença *plus* e doença *pré-plus* são uma evolução da retinopatia, adequação da terminologia A-ROP (ROP agressiva) em substituição ao termo ROP agressiva posterior e a observação da reativação da doença foram alguns critérios incorporados à nova classificação (CHIANG et al., 2021). Neste trabalho, foi utilizada a classificação de 2005, pois o mesmo já havia sido iniciado quando a nova publicação foi disponibilizada na literatura.

Quadro 1. Classificações da ROP, conforme Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade (ICROP) (1984,1987 e 2005).

Classificação	Situação
ROP 1	Presença de linha branca e plana que separa a retina vascular da retina avascular.
ROP 2	Presença de crista com altura e largura acima do plano da retina. Pode ter a presença de tufos de neovasos na superfície da retina que são chamados de <i>popcorn*</i> .
ROP 3	Presença de proliferação fibrovascular, a partir da crista, saindo do plano da retina. Esse estadiamento foi subdividido, a partir de 2005, dependendo da extensão da proliferação fibrovascular que alcança o vítreo em: ROP 3 LEVE ROP 3 MODERADA ROP 3 GRAVE, <i>threshold disease</i> ou doença limiar (termo utilizado desde 1984).
ROP 4	Presença de descolamento de retina subtotal. ROP 4A: descolamento de retina não afeta a mácula. ROP 4B: descolamento de retina que afeta a mácula.
ROP 5	DR total. Em geral, o descolamento é em forma de funil. Este pode ser classificado como aberto ou fechado.

ROP AGRESSIVA POSTERIOR (<i>Rush Disease</i>)	Forma muito grave de progressão rápida da doença localizada no polo posterior, que não segue um padrão de evolução por estadiamentos.
DOENÇA PLUS (<i>Plus Disease</i>)	Tortuosidade arterial, dilatação venosa, ingurgitamento dos vasos irianos, rigidez pupilar, turvação vítrea demonstrando isquemia importante da retina e possibilidade de progressão da ROP.

* *Popcorn*: tufos neovasculares já em esclerose (involução da patologia)

Fonte: (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005)

Quadro 2. Doença pré-limiar e limiar da ROP, conforme a Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade (ICROP) (1984,1987 e 2005).

Classificação	Situação
DOENÇA PRÉ-LIMIAR (<i>Prethreshold disease</i>)	ROP TIPO 1 Zona I - Estadiamentos 1, 2, ou 3 com doença <i>plus</i> ou estadiamento 3 sem doença <i>plus</i> . Zona II - Estadiamento 2 ou 3 com doença <i>plus</i> .
DOENÇA PRÉ-LIMIAR (<i>Prethreshold disease</i>)	ROP TIPO 2 Zona I - Estadiamento 1 ou 2 sem doença <i>plus</i> . Zona II - Estadiamento 3 sem doença <i>plus</i> .
DOENÇA LIMIAR (<i>Threshold disease</i>)	Presença de ROP 3 em 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas interrompidas em zona 1 ou 2, na presença de doença <i>plus</i> .

Fonte: (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005)

A Classificação Internacional da ROP é determinada de acordo com sua gravidade, localização (zonas I-III), extensão em horas (1-12 h), estadiamento (1-5) e presença ou não de doença *plus* (Figura 4). (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005).

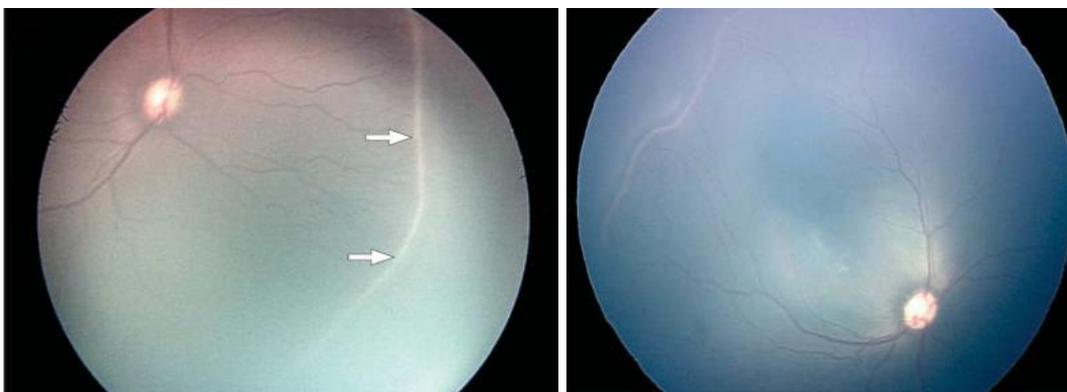
Figura 4. Mapa para a localização da doença e zonas de envolvimento da retina.



Fonte: (ZIN et al., 2007)

Os diversos estágios da ROP com a respectiva alteração observada ao exame de mapeamento de retina estão ilustrados na Figura 5. A tortuosidade vascular importante atingindo o polo posterior até a periferia retiniana, característico da doença *plus* está indicada na Figura 6.

Figura 5. Alterações retinianas nas diferentes fases da ROP

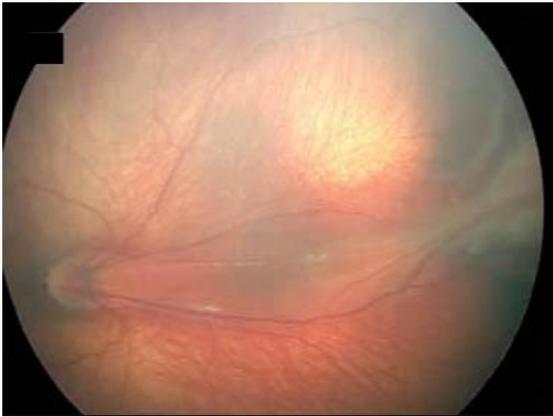


A

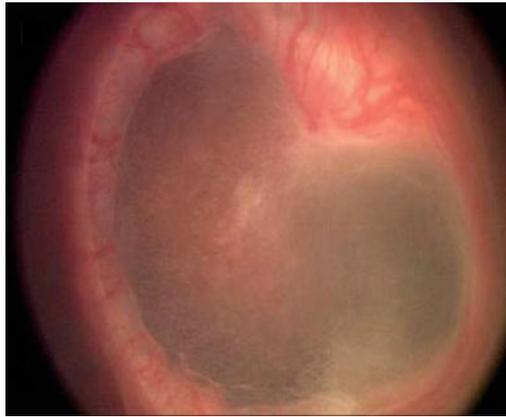
B



C



D



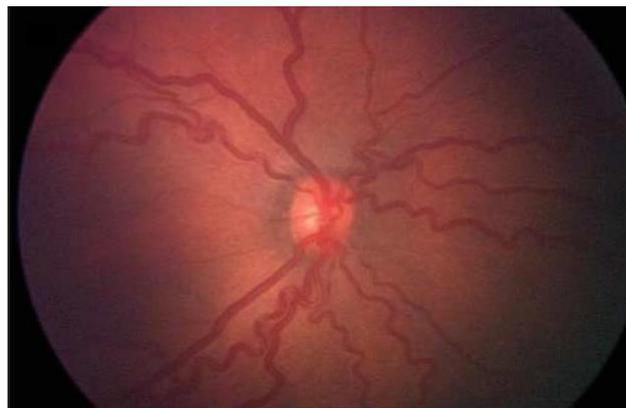
E

F

A) ROP 1 - Zona II, interrupção dos vasos na periferia retiniana, área de isquemia periférica, tortuosidades e dilatações no calibre dos vasos periféricos. B) ROP 2 em zona II. C) ROP 3 - Zona II, atentar para linha de demarcação espessa (elevada e fora do plano da retina). Presença de doença *plus* da periferia ao polo posterior. D) ROP 4A - Cicatricial E) ROP 4B - Presença de descolamento parcial de retina com comprometimento foveal e provocando a formação de prega falciforme. F) ROP 5 - Descolamento total de retina.

Fonte: (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005)

Figura 6. Doença *Plus*



Fonte: (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005)

4.2.4. Critérios e exame oftalmológico utilizados para a identificação dos pacientes em risco para o desenvolvimento da ROP

No Brasil, a avaliação oftalmológica deve ser realizada nos pacientes que preenchem os critérios utilizados para a identificação do risco para o desenvolvimento da ROP, que são peso ao nascer inferior a 1.500 g e/ou idade gestacional menor do que 32 semanas (32 semanas e 6 dias), conforme Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de ROP (ZIN et al., 2007). No entanto, aqueles pacientes que apresentam sepse, necessidade de realizar transfusões sanguíneas, uso de eritropoietina, uso de ventilação mecânica e que tenham tido um baixo ganho de peso ponderal no período pós-natal também devem entrar no protocolo de triagem, mesmo que não contemplem os critérios da idade gestacional e baixo peso ao nascer (PINHEIRO et al., 2009).

O primeiro exame oftalmológico deve ser realizado entre a IG 31 e 33 pós-menstrual, ou entre a quarta e sexta semanas de vida do paciente. Os exames subsequentes deverão ser realizados conforme os achados do primeiro exame (QUIMSON, 2015). A triagem para ROP deve ser realizada por meio do mapeamento de retina, utilizando-se oftalmoscópio binocular indireto com auxílio da lente de 28 dioptrias e conduzida por um profissional capacitado (FORTES FILHO et al., 2007).

Para a midríase pupilar, utiliza-se o colírio de tropicamida 0,5% e fenilefrina 2,5% diluídos no mesmo frasco (ZIN et al., 2007). Instila-se 1 gota em cada olho com intervalo de 5 minutos, por 3 vezes, cerca de 40 minutos antes do exame. Em alguns casos, o uso de blefarostato para auxiliar a abertura palpebral dos pacientes é necessário e há situações em que o depressor escleral pode ser usado para auxiliar na visualização da periferia da retina (FORTES FILHO et al., 2007).

Com o avanço da tecnologia, a sobrevivência de pacientes prematuros tem aumentado consideravelmente, surgindo a necessidade de cuidados

oftalmológicos mais efetivos. A cegueira permanente pode ser prevenida por meio da triagem oftalmológica adequada realizada em unidades de terapia intensiva neonatais por profissionais capacitados para identificar a doença e indicar o tratamento no momento exato (GRAZIANO, 2002)

4.2.5. Tratamento da ROP

O tratamento, quando indicado, deve ser realizado com a finalidade de tentar evitar o descolamento de retina e conseqüentemente a cegueira irreversível (QUINN et al., 2010). A fotocoagulação a laser e o uso de antiangiogênicos são métodos de tratamentos para ROP.

4.2.5.1. Tratamento com fotocoagulação a laser

O tratamento com fotocoagulação a laser deve ser iniciado em até 72 horas após o diagnóstico, de acordo com a zona de estadiamento e segundo as diretrizes brasileiras do exame e tratamento de ROP (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005; ZIN et al., 2007).

- a) Zona I: qualquer estadiamento com doença plus;
- b) Zona I: estadiamento 3 sem doença plus;
- c) Zona II: estadiamentos 2 ou 3 com doença plus.

Recomenda-se a ablação da retina periférica avascular com laser diodo por apresentar menos complicações transoperatórias e sequelas a longo prazo em comparação à técnica de crioterapia (CONNOLLY et al., 2002). A ablação é realizada por meio da aplicação do laser utilizando-se oftalmoscópio binocular indireto e deve ser realizada em 360°, anteriormente à linha de demarcação ou crista retiniana (HARTNETT; PENN, 2012; QUINN et al., 2010), preferencialmente antes de 37 semanas de idade pós-menstrual. O objetivo do

tratamento é reduzir o estímulo para o desenvolvimento de neovasos retinianos através da destruição da retina avascular pelo laser diodo. (SHAH, 2016).

Apesar de ser considerado o melhor tratamento para a doença, a fotocoagulação a laser apresenta sequelas que incluem cicatrizes retinianas, alta miopia (acima de 3,00 dioptrias) e redução do campo visual periférico. Cerca de 20% dos pacientes tratados apresentam necessidade de retratamento devido à agressividade da doença (MINTZ-HITTNER, 2012; STAHL; GÖPEL, 2015). Os pacientes que apresentaram ROP, tendo sido submetidos a fotocoagulação ou não, podem desenvolver estrabismo, ambliopia e erros refrativos (principalmente a alta miopia), e necessitam de acompanhamento oftalmológico ambulatorial periódico (BONOTTO; MOREIRA; BORTOLOTTI, 2013).

4.2.5.2. Tratamento com anti-angiogênicos

A ação do fator de crescimento endotelial vascular está relacionada com a angiogênese e com o desenvolvimento da ROP. Os níveis do fator de crescimento endotelial no humor vítreo são relacionados ao grau de neovascularização retiniana e encontram-se aumentados nos pacientes prematuros (MINTZ-HITTNER, 2012).

A primeira droga anti-fator de crescimento endotelial vascular aprovada pelo órgão americano *Food and Drug Administration* (FDA) foi o pegaptanibe para Doença Macular Relacionada a Idade, na forma neovascular. O bevacizumabe (uso *off-label*) foi a primeira droga utilizada para o uso em ROP, a partir de 2007 (MINTZ-HITTNER, 2012; STAHL et al., 2019).

Outro fármaco que atua no fator de crescimento endotelial vascular utilizado para o tratamento da ROP é o ranibizumabe. Vários estudos estão empenhados em tentar identificar a melhor droga intravítreo para o tratamento da ROP. Parece haver alta taxa de recorrência após tratamento com bevacizumabe (ISAAC; TEHRANI; MIRESKANDARI, 2016). Entretanto, alguns pesquisadores revelaram não existir diferença entre os resultados do tratamento

comparando o uso de bevacizumabe e ranibizumabe (YI et al., 2016). Foi observado um decréscimo dos níveis plasmáticos do fator de crescimento endotelial sete dias após a aplicação de ranibizumabe quando comparado ao uso de bevacizumabe. E nesse mesmo estudo, no grupo tratado com bevacizumabe, o fator de crescimento endotelial vascular pode ser detectado por até após duas semanas após a aplicação intravítrea, sugerindo efeito sistêmico mais prolongado que o ranibizumabe (YI et al., 2016).

Considerando que o fator de crescimento endotelial vascular está relacionado ao desenvolvimento dos órgãos vitais, são necessários mais estudos para avaliar os efeitos dose-resposta a longo prazo (HARTNETT, 2014). Neste sentido, o anti-fator de crescimento endotelial vascular deve ser reservado para casos especiais (SHAH, 2016). Mesmo assim, o anti-fator de crescimento endotelial vascular pode ser considerado uma terapia adjuvante em pacientes tratados com fotocoagulação a laser ou com vitrectomia posterior via pars-plana (MINTZ-HITTNER, 2012; SHAH, 2016). O uso de anti-fator de crescimento endotelial vascular como monoterapia apresentou redução dos erros de refração (miopia, hipermetropia e astigmatismo), mas não reduziu o risco de descolamento de retina nem da recorrência de ROP (SANKAR MJ 2018). E quando associado a fotocoagulação a laser, o uso de anti-fator de crescimento endotelial vascular pode reduzir o risco de descolamento de retina e a recorrência de ROP no entanto, seu uso deve permanecer restrito (SANKAR MJ 2018).

Assim, ainda não é possível estabelecer qual o tratamento mais eficaz e com menor possibilidade de sequelas a longo prazo, pois os resultados ainda demonstram divergências. O estudo RAINBOW, que fez seguimento dos pacientes por um período de 24 semanas, concluiu que o uso de 0,2 mg de ranibizumabe pode ser superior à aplicação de laser com discretos desfechos oculares desfavoráveis quando comparados a fotocoagulação (STAHL et al., 2019).

Ainda não há segurança para o uso de anti-VEGF sozinho (independentemente de qual fármaco foi utilizado) ou do uso de anti-VEGF

associado ao uso de fotocoagulação para ablação da retina avascular devido aos efeitos sistêmicos a longo prazo que os antiangiogênicos podem desencadear em um organismo prematuro em desenvolvimento (MOZETIC et al., 2021). A comunidade científica está empenhada em buscar opções seguras para o tratamento da ROP e alcançar o melhor desfecho anatômico e funcional possível. No entanto, apesar das novas perspectivas de tratamento, a realização de fotocoagulação a laser diodo continua sendo o tratamento padrão-ouro para a ROP (ZIN et al., 2007).

O uso de injeção intravítrea de antiangiogênicos não está disponível nem na Maternidade Darcy Vargas nem no Hospital Infantil Dr Jessor Amarante Faria. O tratamento disponível para ROP no Hospital Infantil Dr Jessor Amarante Faria é a realização de fotocoagulação a laser (Opto®, São Carlos, SP, Brasil).

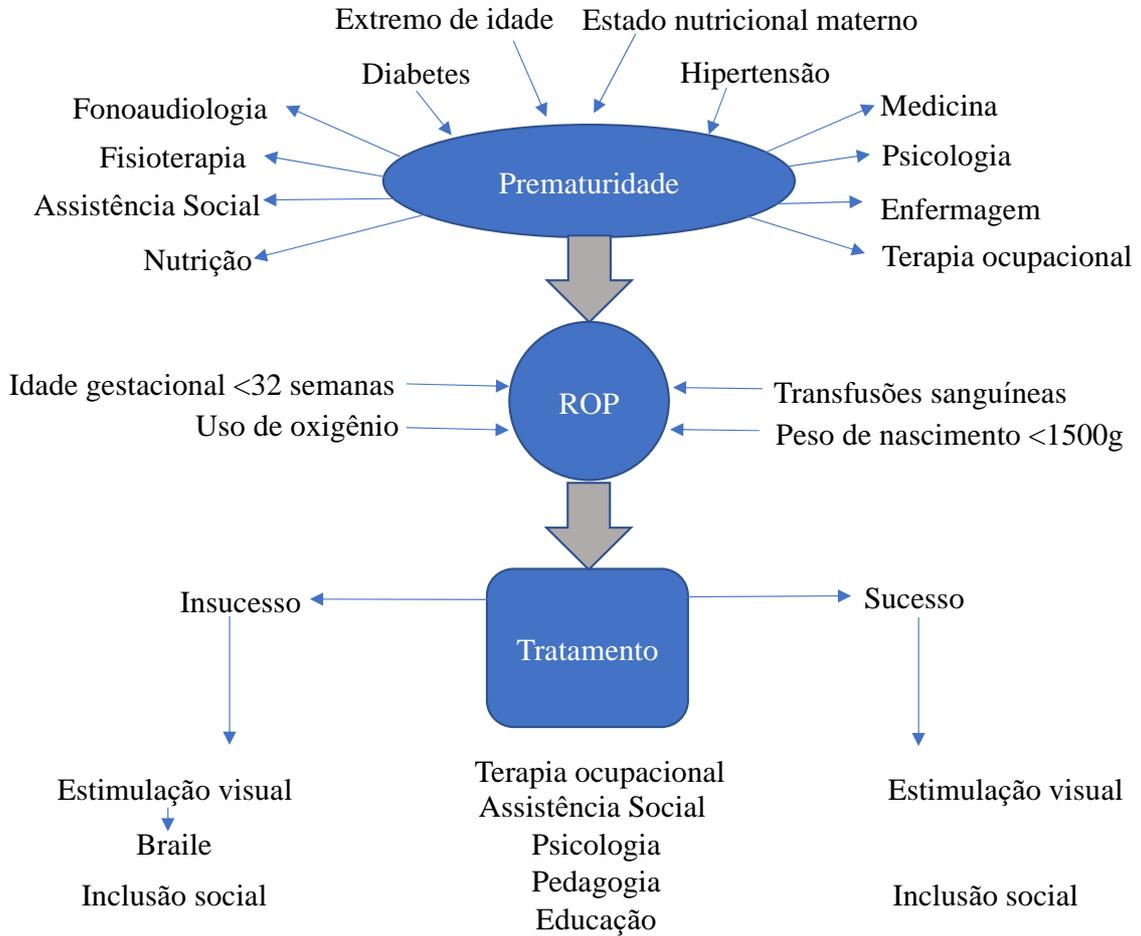
5 INTERDISCIPLINARIDADE

A prematuridade é uma condição que exige atenção de diversas equipes da área da saúde (Fig. 7). O cuidado com essa condição inicia antes mesmo da criança nascer com a realização de um pré-natal de boa qualidade para evitar o nascimento prematuro. Observação aprimorada do estado nutricional materno, presença de doenças infecciosas ou de doenças sistêmicas como diabetes mellitus, hipertensão, obesidade e da condição socioeconômica da gestante podem ser fatores importantes a serem considerados na tentativa de evitar o trabalho de parto prematuro e/ou postergá-lo o máximo possível para impedir o nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional.

Não desenvolvendo ROP nem cegueira, o paciente continuará um percurso adequado e sem os prejuízos do desenvolvimento cognitivo/neuronal podendo ser incluído na escola e no mercado de trabalho. Adicionalmente, as áreas da educação infantil e pedagogia também devem ser incluídas no círculo de cuidado do paciente prematuro, assim como os profissionais da educação formal. Com a maior sobrevivência dos pacientes prematuros, a necessidade do conhecimento de atividades que potencializem suas aptidões é fundamental para proporcionar uma inclusão adequada na sociedade.

Adicionalmente, isso reflete de forma importante na dinâmica familiar e na economia do país, visto que não haverá necessidade de um cuidador para acompanhar esse indivíduo ao longo da vida, caso ficasse cego.

Figura 7. Interdisciplinaridade na ROP



Fonte: A autora

6 METODOLOGIA

6.1. Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, de intervenção, não paralelo, alinhado a um estudo maior denominado “Efeito da suplementação de ácido docosahexaenóico na incidência da retinopatia da prematuridade – The Joinville DHA Clinical Trial (JoiDHA Study). O estudo JoiDHA foi iniciado em março de 2020 na Maternidade Darcy Vargas (MDV), na cidade de Joinville, Santa Catarina, com crianças prematuras e muito prematuras.

A MDV presta assistência em saúde exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Possui 35 leitos para atender recém-nascidos (distribuídos entre cuidados intensivos, cuidados intermediários e enfermaria Canguru) e é referência estadual para a gestação de alto risco e cuidado neonatal. Além de possuir o Título de Hospital Amigo da Criança, a MDV é considerada o berço da Humanização em Santa Catarina e uma das cinco instituições hospitalares do Brasil a receber o Prêmio Dr. Pinotti Hospital Amigo da Mulher. Atualmente, a MDV possui o Banco de Leite Humano (BLH) e o Método Canguru reconhecidos como centros de referência estadual para Santa Catarina pelo Ministério da Saúde (MANUAL TÉCNICO DA ATENÇÃO HUMANIZADA AO RECÉM-NASCIDO, 2017). No caso de transferência hospitalar, a instituição de referência foi o Hospital Infantil Dr. Jessor Amarante Faria em Joinville, SC. Os pacientes com necessidade de intervenções cirúrgicas precoces apresentando malformações congênitas, perfuração intestinal, ânus imperfurado, atresia de esôfago, comunicação intraventricular associado à hidrocefalia e indicação de tratamento para ROP com fotocoagulação a laser foram elegíveis para transferência hospitalar.

6.2. População do estudo

A população do estudo foi composta por gestantes atendidas na MDV e seus filhos, nascidos muito prematuros e que obedecerem aos critérios de inclusão e exclusão (Figura 8).

Foram incluídas no estudo:

Todas as mulheres:

- Com idade igual ou superior a 18 anos, segundo a data de nascimento.
- Que tiveram seu parto realizado na MDV no período do estudo.
- Sem as doenças infectocontagiosas sífilis, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, toxoplasmose, hepatites e COVID-19.
- Que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Todas as crianças:

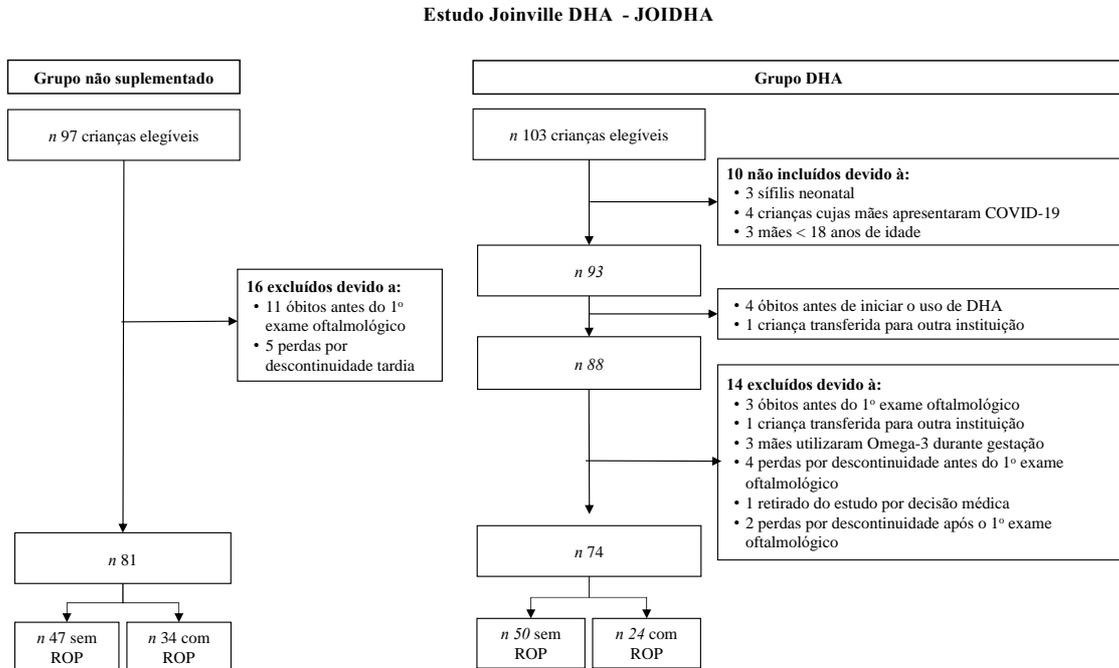
- Com idade gestacional inferior a 33 semanas e/ou peso ao nascimento inferior ou igual a 1500 gramas.
- Internadas na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTINeo) da MDV.
- Que sobreviveram desde o exame oftalmológico inicial, realizado:
 - entre a quarta e a sexta semanas de vida;
 - até a 52ª semana de idade gestacional pós-menstrual ou com vascularização completa da retina periférica.

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos:

- Com algum tipo de malformação ocular congênita que pudesse interferir ou confundir o diagnóstico de ROP.
- Que foram a óbito antes da realização do primeiro exame oftalmológico.
- Transferidos para outra instituição (que não o Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante Faria) antes da realização do primeiro exame oftalmológico.
- Cujas mães tenham realizado suplementação com ômega-3 durante o período gestacional.
- Com prontuários sem informações completas sobre as variáveis a serem estudadas.

O fluxograma do estudo está descrito na Figura 8.

Figura 8: Fluxograma Estudo Joinville DHA – JOIDHA.



Fonte: A autora

6.3. Cálculo Amostral

O cálculo amostral foi realizado utilizando o software G*Power (versão 3.1.9.6) pela proporção do teste exato de Fischer, duas caudas e para grupos independentes. Considerando a prevalência da ROP de 40% (AMÉLIA et al., 2011; GONÇALVES et al., 2014), um intervalo de confiança de 95%, um erro alfa de 5%, um poder de 80% e perda de 10%, o número estimado de pacientes seria de 90 pacientes em cada grupo (grupo não suplementado e grupo com DHA) (Figura 9).

Figura 9. Equação para o cálculo amostral.

$$\text{Tamanho da amostra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

6.4. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em duas etapas. Etapa 1: Sem intervenção (pacientes que nasceram entre 01 de março de 2020 e 08 de junho de 2021); Etapa 2: Intervenção com DHA (pacientes que nasceram entre 09 de junho de 2021 e 31 de agosto de 2022).

6.4.1. Etapa I – Sem intervenção

A Etapa I foi realizada com os pacientes nascidos no período de 01 de março de 2020 a 08 de junho de 2021, utilizando-se dados secundários de prontuários obtidos do sistema Micromed[®] da MDV, e do sistema Tasy[®] do HJAF. Os dados foram coletados com o auxílio de um formulário impresso específico para o registro de informações socioeconômicas, demográficas, antropométricas, clínicas, ginecológicas, obstétricas e ambulatoriais da mãe e da criança (Apêndices B e C). Após o registro impresso das informações, as mesmas foram digitadas em uma planilha do software Excel Microsoft[®] Office, atualização 2022.

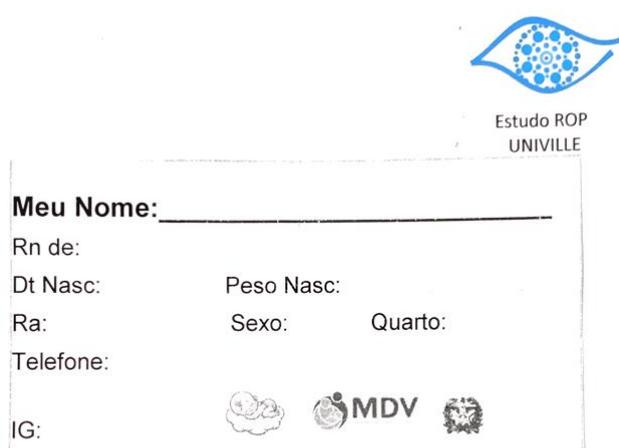
6.4.2. Etapa II – Intervenção com DHA

A Etapa II iniciou em 09 de junho de 2021 e foi finalizada em 31 de janeiro de 2023. Nessa etapa, as mães foram abordadas em sua primeira visita à UTINeo da MDV por um dos integrantes da equipe do estudo ROP (alunos dos cursos de medicina e de enfermagem da Universidade da Região de Joinville - Univille, uma médica e uma enfermeira). Na oportunidade, as mães ou responsáveis foram orientados sobre os objetivos do estudo, suas etapas,

detalhes dos procedimentos e, então, convidadas a participar do estudo. Quando consentido a participação no estudo, foi solicitado à mãe/responsável pela criança a assinatura do TCLE, em duas vias, uma entregue à mãe/responsável e outra que ficou em posse da equipe. Após o aceite da mãe/responsável em participar do estudo, o cartão de identificação da incubadora do RN incluído recebeu um selo indicativo de que o paciente estava participando do estudo (Figura 10).

Após a assinatura do TCLE, as mães ou responsáveis eram convidados a responder as mesmas informações coletadas na Etapa I (Apêndices B - C).

Figura 10. Cartão de identificação da incubadora com o selo indicando a participação no estudo.



Estudo ROP
UNIVILLE

Meu Nome: _____

Rn de: _____

Dt Nasc: _____ Peso Nasc: _____

Ra: _____ Sexo: _____ Quarto: _____

Telefone: _____

IG: _____

Fonte: A autora

6.4.3. DHA: Aquisição, concentração e análise

O DHA (Mega DHA 120 cápsulas Vitafor[®], 10% EPA e 50% DHA; Figuras 11 e 12) utilizado na intervenção foi comprado pela Farmácia de Manipulação Poção Terapêutica (CNPJ 80441215/0001-87) – Avenida Getúlio Vargas 968 – Bairro Anita Garibaldi. Joinville – SC, CEP 89202-002, diretamente da empresa que o produz e comercializa, Vitafor[®] (CNPJ 07.455.576/0001-92) - Estrada

Doutor Celso Charuri, 405 – Bairro Jundiaquara, Abraçoiaba da Serra – SP, CEP 18190-000. O lote utilizado foi o mesmo para todo o período do estudo (lote T1050A 18H2317836). A compra do DHA e o serviço de formulação das amostras utilizadas no estudo foram custeados com recursos do próprio Estudo ROP, adquiridos via Fundo de Apoio à Pesquisa – Univille (Edital 06/2019).

Figura 11. Frasco Mega DHA



Fonte: Vitafor®

Figura 12. Informações nutricionais contidas no frasco de Mega DHA®

MEGA DHA

Informações Nutricionais		
Porção de 3g (3 cápsulas)		
	Quantidade por porção	% VD (*)
Valor energético	27kcal - 113kJ	2
Gorduras Totais, das quais:	3,0g	5
Gorduras Saturadas	0g	0
Gorduras Trans	0g	**
Gorduras Monoinsaturadas	0,4g	**
Gorduras Poliinsaturadas, das quais:	1,8g	**
EPA	0,3g	**
DHA	1,5g	**
Colesterol	0mg	0
Não contém quantidades significativas de carboidratos, proteínas, fibra alimentar e sódio.		

(*) % Valores Diários de referência com base em uma dieta de 2.000kcal ou 8.400kJ. Seus valores podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. ** Valores Diários não estabelecidos.

Fonte: Vitafor®

Após a compra do DHA, uma amostra do mesmo lote utilizado no estudo foi encaminhada para análise no Laboratório de Análises do Departamento de Ciências e Tecnologia de Alimentos – LABCAL, Universidade Federal de Santa Catarina. O resultado da análise revelou concentração de DHA de 57,03%, de 13,5% de AA (Figura 13, Anexo A). A concentração de DHA em cada gota ofertada ao paciente foi de 66,3% e de 15,7% de AA.

Figura 13. Composição suplemento DHA.

Observações Gerais: Fabricado por: Vitafor - Lote: T1050A 18H2317346

RESULTADOS DE ENSAIOS

DATA DE INÍCIO DO(S) ENSAIO(S): 22/07/2020	DATA DE TÉRMINO DO(S) ENSAIO(S): 28/07/2020
FÍSICO-QUÍMICA	Analista: Jorge Domingos de Sousa - CRQ/SC 13201919
Perfil de ácidos graxos	-
Ácido Araquidônico (C20:4n6)	13,50 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Docosahexadienóico (C22:6n3c)-ômega 3	57,03 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Eicosapentaenóico (C20:5n3c)	11,64 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Eicosenóico (C20:1)	0,60 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Elaídico (C18:1n- 9t)	1,79 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Esteárico (C18:0)	0,44 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Heneicosanóico (C21:0)	0,45 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Linolêico (C18:2n 6t)	0,20 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Palmitolêico (C16:1)	0,51 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácido Palmítico (C16:0)	0,63 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)
Ácidos graxos não identificados	13,18 g/100g (Método: AOAC, n° 996.06)

Fonte: Laboratório de Análises do Departamento de Ciências e Tecnologia de Alimentos – LABCAL, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

O DHA foi administrado isoladamente (sem estar associado a nenhum outro item de prescrição médica) e imediatamente antes da alimentação. A análise crioscópica das amostras de “DHA + leite humano” e “DHA + leite humano + fortificante do leite humano” foi realizada para estimar-se o valor da osmolaridade do DHA isolado, misturado ao leite materno ou misturado ao fortificante do leite humano.

O laudo do ensaio de índice crioscópico (Anexo B) revelou não haver diferença no ponto de congelamento entre as amostras analisadas, demonstrando que o DHA ministrado individualmente, em conjunto com o leite humano ou com a fórmula do fortificante do leite humano apresentou a mesma osmolaridade.

6.4.4. DHA: Formulação

Após análise do DHA, o conteúdo original das cápsulas foi extraído e transferido para frascos plásticos do tipo conta-gotas de volume de 10 ml, devidamente rotulados contendo número do lote e sua validade, conteúdo, volume, posologia, data do fracionamento e data da validade do fracionamento. Todo o procedimento de formulação do DHA foi realizado pela empresa Poção Terapêutica obedecendo-se a rigorosos critérios de manuseio e armazenamento do produto. Após a formulação, os frascos foram transportados e mantidos na MDV até o término do estudo.

6.4.5. DHA: Administração

Durante os primeiros quatro meses do estudo, 31 pacientes receberam o DHA nas primeiras 48 horas de vida. Nesses meses, o DHA foi administrado isoladamente (sem estar associado a nenhum outro item de prescrição médica) e imediatamente antes da alimentação conforme rotina da UTI Neonatal diariamente às 14:00, pela técnica de enfermagem responsável pelo paciente. A administração do DHA foi realizada via oral, em gotas oleosas sublinguais segundo o peso da criança (1 gota/kg), por meio do frasco conta-gotas, independente do volume de dieta que estava sendo ofertada. Os pacientes receberam a dose conforme o peso no início da suplementação: < 1.000,0 g = 1 gota (66,3 mg DHA); 1.000 a < 2.000,0 g = 2 gotas (132,6 mg DHA); 2.000 a < 3.000,0 g = 3 gotas (198,9 mg DHA); 3.000 a < 4.000,0 g = 4 gotas (265,2 mg DHA); 4.000 a < 5.000,0 g = 5 gotas (331,5 mg DHA); 5.000 a < 6.000,0 g = 6 gotas (397,8 mg DHA).

Quando a dieta era interrompida por decisão da equipe da neonatologia, a suplementação também era descontinuada. O DHA era reiniciado no mesmo momento em que a dieta era restabelecida. A equipe da UTINeo era a responsável por interromper e reiniciar o DHA.

No quarto mês de estudo, a equipe de neonatologia da MDV observou o efeito de alterações do trato gastrointestinal na forma de distensão abdominal,

resíduo bilioso e sangramento nas fezes em quatro pacientes que estavam recebendo o DHA. Ainda que esses sinais gastrointestinais não estejam necessariamente associados à suplementação com DHA, optou-se em interromper o estudo durante cinco semanas. A partir de então, procedeu-se a administração do mesmo DHA, utilizando-se o mesmo procedimento que nos primeiros quatro meses do estudo. No entanto, sua administração foi iniciada no dia em que o paciente atingia a dieta plena (100,0 ml de leite/kg/dia). Todos os integrantes da equipe de enfermagem (enfermeiros e técnicos) da MDV e do HJAF receberam treinamento necessário para a administração do DHA nos pacientes (Figura 14).

Figura 14. Protocolo para equipe assistencial



Estudo ROP UNIVILLE

Efeito da suplementação de ácido graxo DHA (ácido docosahexaenóico)
na incidência da retinopatia da prematuridade (ROP).

O que é?	Estudo longitudinal de intervenção que envolve a administração oral de ácido docosahexaenóico (DHA) em recém-nascidos prematuros com peso $\leq 1.500\text{g}$ e/ou < 33 semanas de gestação.
Para que serve?	O DHA é um ácido graxo poli-insaturado de cadeia longa e derivado do Ômega-3. O objetivo do estudo é suprir a deficiência de DHA em pacientes prematuros extremos.
Como deve ser administrado ao paciente?	Gotas via oral 1x/dia
Efeitos colaterais?	Baixo risco de diarreia. Se houver presença de diarreia, suspender uso de DHA. Após término da diarreia, reiniciar o uso de DHA.
Por que usar?	Reduzir a ocorrência de retinopatia da prematuridade e, desta forma, reduzir as chances do desenvolvimento de cegueira ainda na fase infantil.
Qual paciente deve utilizar?	Recém-nascido prematuro IG <33 sem e/ou PN ≤ 1500 gr
Qual dose usar?	Peso do paciente (<u>em gramas</u>) $< 999,9$: administrar 1 gota/dia $1000 - 1999,9$: administrar 2 gotas/dia $2000 - 2999,9$: administrar 3 gotas/dia $3000 - 3999,9$: administrar 4 gotas/dia $4000 - 4999,9$: administrar 5 gotas/dia
Resultados esperados?	Primário: Redução da incidência de retinopatia, principalmente a forma grave. Secundário: Melhora do desenvolvimento neuropsicomotor.
Responsáveis	Profa. Dra. Patrícia Zanutelli Cagliari Prof. Dr. Marco F Mastroeni
Contato	(47) 984195733 - Patrícia (47) 999782590 - Marco

Fonte: A autora

No momento da alta, a mãe ou responsável da criança recebeu o mesmo frasco contendo o DHA utilizado pela criança durante sua internação para continuar seu uso em domicílio. O responsável pela criança foi orientado a administrar o mesmo esquema de dose peso-dependente que estava sendo realizado durante a internação. A cada visita ambulatorial da criança na MDV, aproximadamente a cada 15 dias, a mãe trazia o frasco contendo o DHA utilizado. Nesta visita também eram obtidas as medidas antropométricas da criança (peso, estatura e perímetro cefálico) para ajuste da dose.

O paciente teve acompanhamento oftalmológico no ambulatório da MDV e a suplementação foi mantida até a completa vascularização da retina periférica, ou seja, resolução da doença, observada ao exame oftalmológico. Após o término de acompanhamento oftalmológico do paciente e uso do DHA, o frasco contendo o DHA foi recolhido pela equipe e pesado para a identificação do volume utilizado desde o início do estudo. Durante todo o período do estudo a suplementação com DHA foi gratuita ao paciente.

6.5. Exame oftalmológico

O primeiro exame oftalmológico foi realizado entre a 31^a e 33^a semanas de idade gestacional pós-menstrual, ou entre a 4^a e 6^a semanas de vida e seguindo rotina já existente na UTINeo da MDV e do HJAF. Os exames subsequentes foram realizados conforme o estadiamento da doença do último exame, podendo variar desde semanalmente até a cada 30 dias (QUIMSON, 2015; ZIN et al., 2007).

A triagem para ROP foi realizada pela pesquisadora principal, que é uma profissional capacitada e por meio do mapeamento de retina, entre a 4^a e 6^a semanas de vida do paciente (ZIN et al., 2007). A dilatação das pupilas foi realizada com o uso do colírio de fenilefrina 2,5% e tropicamida 0,5% (drogas combinadas no mesmo frasco), com a instilação de uma gota em cada olho, intervalo de 5 minutos, com três repetições e cerca de 40 minutos antes do exame (ZIN et al., 2007). O mapeamento de retina foi realizado utilizando-se oftalmoscópio binocular indireto com luz amarela (Eyeteq[®], São Carlos, SP,

Brasil) (Figura 15), lente condensadora de 28 dioptrias com dupla asfericidade (Volk[®], Mentor, OH, USA) (Figura 16). Para pacientes com fenda palpebral pequena ou com edema importante, utilizou-se um blefarostato neonatal (Steel Inox[®], Engenheiro Coelho, SP, Brasil) (Figura 17) para a abertura palpebral, e o depressor escleral (Steel Inox[®], Engenheiro Coelho, SP, Brasil) (Figura 18) para auxiliar na visualização da periferia da retina. Todos os pacientes foram examinados pela mesma profissional durante todo o estudo, tanto no período de internação como no acompanhamento ambulatorial (pesquisadora principal).

Para os pacientes agitados ou com sinais de dor, foi utilizada uma solução de glicose via oral na concentração de 25% para amenizar o desconforto causado pelo exame oftalmológico (COSTA et al., 2013). Quando necessário, a instilação de colírio anestésico cloridrato de proparacaína 0,5% imediatamente antes do exame oftalmológico foi efetuada para reduzir o desconforto ocular (ZIN et al., 2007).

Figura 15. Oftalmoscópio binocular indireto (Eyete[®]) com luz amarela.



Fonte: A autora

Figura 16. Lente condensadora de 28 dioptrias com dupla asfericidade (Volk®).



Fonte: A autora

Figura 17. Blefarostato neonatal (Steel Inox®)



Fonte: A autora

Figura 18. Depressor escleral (Steel Inox®)



Fonte: A autora

6.6. Variáveis do estudo

Para este estudo as seguintes variáveis preditoras e desfechos foram investigados:

Variáveis preditoras:

- Materna: Idade; data de nascimento; escolaridade (anos de estudo); se trabalha fora de casa (sim/não); renda familiar (em reais); número total gestações; número de abortos; via de parto (vaginal/cesárea); parto gemelar (sim/não); ultrassonografia (data da realização); altura uterina na última aferição; uso de medicação durante a gestação (sim/não); uso de corticóide pré-natal (sim/não) e número de doses; uso de suplemento na gestação (sim/não) e qual suplemento; presença de doença diagnosticada (sim/não) e há quanto tempo (anos); tabagismo prévio à gestação/na gestação (sim/não) e número de cigarros/dia; uso de drogas ilícitas prévio à gestação/na gestação (sim/não), qual tipo de droga ilícita e há quanto tempo (anos); uso de álcool na gestação (sim/não); volume de álcool consumido e há quanto tempo (meses); estatura e peso pré-gestacional; estatura e peso na internação; estatura e peso imediatamente após o parto (até 48 h pós-parto).
- Criança: peso ao nascimento; comprimento ao nascimento, perímetro cefálico ao nascimento e estado nutricional ao nascer; idade gestacional; sexo; índice de Apgar no 1º e no 5º minuto; motivo do parto prematuro; transferência para outra instituição (sim/não) e qual instituição; idade gestacional pós-menstrual da transferência; tipo de prática alimentar (dias de cada tipo de prática alimentar – leite humano ou leite materno ordenhado, leite humano + fortificante do leite humano, fórmula infantil, nutrição parenteral, colostroterapia, jejum, leite humano hipercalórico, leite humano + triglicerídeos de cadeia média); transfusão sanguínea (sim/não); reanimação ao nascer (sim/não); intubação orotraqueal (sim/não) e dias de uso; ventilação não invasiva (sim/não) e dias de uso; pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) (sim/não) e dias de uso; cateter nasal tipo óculos (sim/não) e dias de uso; oxigênio na incubadora (sim/não) e dias de uso; uso

de indometacina (sim/não); uso de surfactante (sim/não); presença de sepse (sim/não, precoce/tardia, presumida/confirmada, critérios clínicos/laboratoriais e dias de uso de antibiótico); meningite (sim/não); hipertensão intracraniana (sim/não); hemorragia intraventricular (sim/não e grau da hemorragia – I, II, III e IV); persistência de canal arterial (sim/não e repercussão sistêmica); enterocolite (sim/não e necessidade de intervenção cirúrgica); uso de insulina (sim/não); uso de corticóide (sim/não); idade gestacional pós-menstrual e peso e comprimento na alta hospitalar; número de exames oftalmológicos realizados; realização de fotocoagulação (sim/não); número de exames realizados até a alta ambulatorial e suplementação com DHA (sim/não); aferição de peso, comprimento e perímetro cefálico em cada avaliação oftalmológica (durante a internação e nos retornos ambulatoriais).

Após a alta hospitalar, a criança continuou o acompanhamento no ambulatório de alto risco da MDV.

Desfechos:

- ocorrência de ROP em qualquer estadiamento (sim/não).
- desenvolvimento da ROP segundo o estadiamento.
- ocorrência de ROP em qualquer estadiamento (sim/não) segundo a necessidade de tratamento (sim/não).

As definições de ROP limiar e ROP pré-limiar do tipo 1 são descritas nos quadros 1 e 2. Para este estudo, foi definido como ROP grave quando a criança apresentou os estadiamentos 3 *plus*, 4 e 5, com necessidade de tratamento (HELLSTRÖM; SMITH; DAMMANN, 2013; ZIN et al., 2007). Como a classificação atual de estadiamento da ROP foi publicada em outubro de 2021 (ICROP 2021), para este estudo foi utilizada a classificação anterior (ICROP 2005) em virtude de o estudo ter iniciado em 2020 (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED., 2005).

6.7. Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados criado no programa Excel (Microsoft® Office 2010), e analisados no programa IBM SPSS *Statistics for Macintosh, Version 29.0*. Foram calculadas medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas e distribuição de frequência para as variáveis categóricas. Para avaliar a existência de associação entre as variáveis preditoras da mãe e da criança (características socioeconômicas, demográficas, antropométricas, clínicas, obstétricas, ginecológica, suplementação com DHA, aleitamento e demais variáveis biológicas) com a variável desfecho da criança (com ROP e sem ROP), foram utilizados os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário.

Para a comparação estatística entre duas médias foi utilizado o teste “t” de *Student* para amostras independentes, admitindo-se distribuição normal dos dados. Nos casos de ausência de normalidade, a comparação de medianas foi realizada utilizando-se o teste *Mann-Whitney*. A normalidade foi verificada utilizando-se o teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Para analisar o efeito das diferentes variáveis preditoras da mãe e da criança nos desfechos investigados foram calculados os *Odds Ratio* (OR) e os intervalos de confiança de 95% utilizando-se análises de regressão logística e de Poisson, esta última para análise longitudinal. Na análise não ajustadas foram estimados os efeitos brutos de cada fator de risco. Análises ajustadas para diferentes covariáveis foram realizadas até obter-se o melhor modelo que estime o efeito dos diversos preditores nos desfechos estudados. A regressão de Cox tempo-dependente foi utilizada para estimar o risco relativo (RR) tendo os dias de internação como variável temporal e a idade gestacional como variável de ajuste dependente.

A qualidade dos ajustes dos modelos foi avaliada utilizando-se o valor de -2 Log-likelihood, com valores menores indicando melhores ajustes. O fator de inflação da variância (VIF) foi utilizado para avaliar a colinearidade entre as variáveis independentes. Todos os testes foram considerados significativos

quando $p < 0,05$.

6.8. Aspectos éticos

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt e recebeu parecer aprovado para a sua execução (3.946.015 de 03/2020). Em setembro de 2020 e outubro de 2021, o projeto recebeu adequações metodológicas cujas emendas também foram aprovadas pelo mesmo comitê (pareceres 4.259.558 de setembro/2020 e 5.063.253 de outubro/2021). No parecer 5.721.758 de outubro/2022 ocorreu a última adequação do projeto (para ajuste do nome do estudo), que consta como aprovado (Anexo C). O estudo seguiu as normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O pesquisador declara que utilizou o “Termo de Utilização de Dados da Maternidade Darcy Vargas” de forma a garantir o comprometimento e a confidencialidade dos dados.

Não há qualquer conflito de interesses com as empresas Vitafor® e Poção Terapêutica. Optou-se em adquirir o DHA da empresa Vitafor® em função de sua reconhecida qualidade no mercado, e pela elevada concentração de DHA presente em suas cápsulas, quando comparado com outras marcas nacionais. A empresa Poção Terapêutica foi selecionada para formular o produto em função de sua competência técnica e científica para a formulação do DHA, somada a sua disponibilidade em realizar o serviço.

Após o período de cinco anos, os dados impressos serão inutilizados por picotamento e posteriormente reciclados. Os dados serão preservados mantendo-se o anonimato da identidade dos envolvidos, e ficarão armazenados na instituição proponente sob responsabilidade do coordenador do estudo.

O Estudo Joinville DHA Clinical Trial (JoiDHA Study) foi registrado no *Internacional Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* da Organização Mundial da Saúde, sob número U1111-1278-8790. Também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) e sob o número RBR-523wzcb. (Anexo D).

6.9. Riscos e benefícios

A dose utilizada nesta proposta segue concentração da dose semelhante à utilizada em outros estudos, e é considerada segura a recém-nascidos de qualquer peso (BERNABE-GARCÍA et al., 2019; LIEN EL, 2009). Ainda assim, quando houve qualquer sintoma adverso e associado ao uso do DHA a suplementação foi interrompida imediatamente. Em qualquer situação o paciente recebeu todo o suporte da equipe da neonatologia da MDV.

Como benefícios, estudos têm demonstrado que o DHA contribui de forma significativa para o desenvolvimento adequado do tecido retiniano e para a prevenção do aparecimento da retinopatia da prematuridade (BERNABE-GARCÍA; VILLEGAS-SILVA; LÓPEZ-ALARCÓN, 2012; HARRIS; BAACK, 2015; PIVODIC et al., 2022; WENDEL et al., 2023).

Em termos de saúde pública, os dados deste estudo serão úteis para a elaboração de diretrizes e estratégias direcionadas a evitar desfechos clínicos desfavoráveis em crianças nascidas prematuras e maior qualidade de vida futura.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville/UNIVILLE, o capítulo Resultados e Discussão foi apresentado no formato de artigos científicos:

1. Cagliari PZ, Hoeller VRF, Kanzler ÉLR, Carraro MCM, Corrêa ZGD, Blazius G, Marghetti PG, Lenz GB, Mastroeni SSBS, Mastroeni MF. Oral DHA supplementation and retinopathy of prematurity: the Joinville DHA Clinical Trial. *Br J Nutr.* 2024;132(3):341-350.

Em função do prazo de embargo exigido pela revista, o artigo não pode ser anexado a tese, mas encontra-se disponível para download em: doi: 10.1017/S0007114524001120.



2. Cagliari PZ, Hoeller VRF, Mastroeni SSBS, Mastroeni MF. Oral docosahexaenoic acid supplementation and gestational age in retinopathy of prematurity. *Jama Pediatrics.* **Artigo submetido em Janeiro de 2025 (Anexo D).**

Devido ao sigilo exigido durante o processo de avaliação por pares, a versão de submissão do artigo não pode ser disponibilizada na tese até o aceite final da revista.

8 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a suplementação via oral com gotas oleosas de DHA na concentração de 66.3mg/kg/dia não foi associada à redução da ocorrência ou severidade da ROP em pacientes prematuros. Na regressão logística, observou-se que PCA e uso de corticóide neonatal estão associados a ROP em ambos os grupos. No grupo com DHA, apenas o surfactante foi significativo. E após ajuste para importantes covariáveis, PCA e uso de corticóide neonatal permaneceram significativos no grupo não suplementado. No grupo suplementado, o uso de surfactante continuou associado a ROP. No entanto, quando analisamos o tempo de uso de oxigênio, baixo PN, uso de DHA em grupos $IG \geq 28$ versus $IG < 28$ semanas, observa-se que houve uma redução importante do risco relativo para desenvolver ROP no grupo de pacientes maiores do que 28 semanas, que receberam DHA e tiveram suporte ventilatório. Observa-se que os pacientes prematuros extermos se comportam de forma diversa dos pacientes muito prematuros em relação à suplementação de DHA, dias de uso de oxigênio, PN e ROP. Como a prematuridade é uma condição complexa e multifatorial assim como a ROP, mais estudos precisam ser desenvolvidos para mitigarmos os efeitos desta condição.

9 PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

A prematuridade é uma condição desafiadora para o paciente, para a família, para o serviço de saúde e para a sociedade. Com o avanço dos recursos humanos e tecnológicos, pacientes cada vez mais prematuros tem sobrevivido em países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Aliada a este aumento da sobrevivência surgem as comorbidades relacionadas à prematuridade, sendo a ROP uma importante condição, visto suas graves sequelas.

Frente aos resultados deste projeto de pesquisa, observa-se ainda muitas lacunas a serem esclarecidas entre a ocorrência da ROP e sua associação com os diversos cenários presentes na prematuridade. Os pacientes prematuros apresentam condições complexas que interagem com diversos fatores maternos, ambientais, clínicos, genéticos e nutricionais, principalmente os prematuros extremos e muito prematuros. E todos os profissionais que atendem os pacientes prematuros devem estar atentos aos cuidados específicos da prematuridade.

Muito já se evoluiu em relação à redução da ocorrência e severidade da ROP e pesquisadores tem trabalho instavelmente para mitigar os efeitos da prematuridade na ROP, no entanto, ainda há muito por fazer. Os estudos relacionados ao uso da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa em pacientes prematuros têm demonstrado resultados divergentes. As diferenças entre os resultados podem ser devido à dose administrada, ao tipo de fonte e à forma de apresentação do ácido graxo, interações bioquímicas com outros medicamentos e à própria condição de imaturidade do paciente como um todo.

Assim, continuaremos a pesquisar qual a melhor maneira de realizar a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e compreender com mais precisão como a imaturidade dos sistemas pode afetar esta intervenção, pois acreditamos que há muito a oferecer para o paciente prematuro e para a sociedade.

10. REFERÊNCIAS

An International Classification of Retinopathy of Prematurity. The Classification of Retinal Detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 1987 Jul;105(7):906-12. Erratum in: Arch Ophthalmol. 1987 Nov;105(11):1498. PMID:3606449.

Bancalari M A, Schade, R. Retinopathy of the premature: Update in screening and treatment. Rev Chil de Pediatr. 2020 Feb;91(1):122-130. doi: 10.32641/rchped.v91i1.1079. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32730423

Tomé VA, Vieira JF, Oliveira LB, Pinto R de M, Abdallah VO. Study of retinopathy of prematurity in a university hospital. Arq Bras Oftalmol. 2011 Jul-Aug;74(4):279-82. doi: 10.1590/s0004-27492011000400010. PMID: 22068856.

An International Classification of Retinopathy of Prematurity. The committee for the Classification of Retinopathy. Arch Ophthalmol. 1984 Aug;102(8):1130-4. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030908011. PMID: 6547831.

Ballard, O.; Morrow, AL. Human Milk Composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am. 2013 Feb;60(1):49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002. PMID: 23178060; PMCID: PMC3586783.

Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, Calder PC, Rodríguez-Cruz M, Maldonado-Hernández J, Macías-Loaiza D, López-Alarcón M, Inda-Icaza P, Cruz-Reynoso L. Enteral Docosahexaenoic Acid and Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019 Sep;43(7): 874–882. doi: 10.1002/jpen.1497. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30614004.

Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, Calder PC, Rodríguez-Cruz M, Maldonado-Hernández J, Macías-Loaiza D, López-Alarcón M, Inda-Icaza P, Cruz-Reynoso L. Docosahexaenoic acid in neonates: Do they receive enough to reach their needs? Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 2012.

Bernardino FBS, Gonçalves TM, Pereira TID, Xavier JS, Freitas BHBM, Gaíva MAM. Trends in neonatal mortality in Brazil from 2007 to 2017. Cien Saude Colet. 2022 Feb;27(2):567-578. doi: 10.1590/1413-81232022272.41192020. Epub 2021 Jan 28. PMID: 35137813.

Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: A significant update. J Perinatol. 2016 Nov;36(11):913-920. doi: 10.1038/jp.2016.98. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27416321.

Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24625129; PMCID: PMC3828585.

Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 Dec; 74, Suppl 1(Suppl 1):35-49. doi: 10.1038/pr.2013.205. PMID: 24366462; PMCID: PMC3873709.

Bonotto LB, Moreira AT, Bortolotto CM. Características estruturais maculares de olhos de pré-escolares nascidos prematuros: análise por tomografia de coerência óptica e oftalmoscopia binocular indireta [Structural features of macular eyes of preschoolers born preterm: analysis by optical coherence tomography, and indirect ophthalmoscopy]. *Arq Bras de Oftalmol*. 2013 Mar-Apr;76(2):98-104. doi: 10.1590/s0004-27492013000200009. PMID: 23828470.

Borges MC, Santos Fde M, Telles RW, Correia MI, Lanna CC. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos? Polyunsaturated omega-3 fatty acids and Systemic Lupus Erythematosus: What do we know? *Rev Bras de Reumatol*. 2014 Nov-Dec;54(6):459-66. doi: 10.1016/j.rbr.2013.12.002. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25445629.

Brown JVE, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019 Aug 12;8(8): CD002972. doi: 10.1002/14651858.CD002972.pub3. PMID: 31452191; PMCID: PMC6710607.

Cagliari PZ, Lucas VC, Borba IC, Leandro DMK, Gascho CL, Veras TN, Silva JC, Fortes Filho JB. Validation of ROPScore to predict retinopathy of prematurity among very low birth weight preterm infants in a southern Brazilian population. *Arq Bras Oftalmol*. 2019 Sep 12;82(6):476-480. doi: 10.5935/0004-2749.20190093. PMID: 31531543.

Cagliari PZ, Hoeller VRF, Kanzler ÉLR, Carraro MCM, Corrêa ZGD, Blazius G, Marghetti PG, Lenz GB, Mastroeni SSBS, Mastroeni MF. Oral docosahexaenoic acid supplementation and retinopathy of prematurity: The Joinville DHA Clinical Trial. *Br. J. Nutr*. 2024 Aug 14;132(3):341-350. doi: 10.1017/S0007114524001120. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38826072.

Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, Padrini L, Araimo G, Fumagalli M, Groppo M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: An update of previous and recent

knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014 Feb;92(1):2-20. doi: 10.1111/aos.12049. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23617889.

Cestari YLF, Lima MAC, Rezende ML, Fonseca LM. Risk factors for retinopathy of prematurity: a systematic review. *Rev Bras Oftalmol.* 2021;80(6): e0052. doi:10.37039198220210052.

Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Jan;7(1):e37-346. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389451; PMCID: PMC6293055.

Chetta KE, Schulz EV, Wagner CL. Outcomes improved with human milk intake in preterm and full-term infants. *Semin Perinatol.* 2021 Mar;45(2):151384. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151384. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33494913.

Chiang, M. F. et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*, v. 128, n. 10, p. e51–e68, 2021.

Christian LM, Blair LM, Porter K, Lower M, Cole RM, Belury MA. Polyunsaturated fatty acid (PUFA) status in pregnant women: Associations with sleep quality, inflammation, and length of gestation. *PLoS ONE.* 2016 Feb9;11(2):e0148752:e0148752. doi: 10.1371/journal.pone.0148752. PMID: 26859301; PMCID: PMC4747600.

Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, Thio M, Simmer K, Rajadurai VS, Travadi J, Berry MJ, Liley HG, Opie GF, Tan K, Lui K, Morris SA, Stack J, Stark MJ, Chua MC, Jayagobi PA, Holberton J, Bolisetty S, Callander IR, Harris DL, Gibson RA. Docosahexaenoic acid and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1245-1255. doi: 10.1056/NEJMoa1611942. PMID: 28355511.

Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology.* 2002 May;109(5):936-41. doi: 10.1016/s0161-6420(01)01015-6. PMID: 11986101.

Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LEH. Increased dietary intake of ω -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007 Jul;13(7):868-873. doi: 10.1038/nm1591. Epub 2007 Jun 24. PMID: 17589522; PMCID: PMC4491412.

Costa MC, Eckert GU, Fortes BG, Fortes Filho JB, Silveira RC, Procianoy RS. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):199-204. doi: 10.6061/clinics/2013(02)oa13. PMID: 23525316; PMCID: PMC3584268.

Darlow BA, Gilbert C. Retinopathy of prematurity – a world update. *Semin Perinatol*. 2019 Oct;43(6):315-316. doi: 10.1053/j.semperi.2019.05.001. Epub 2019 May 10. PMID: 31151777.

De Las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F, Pérez Frías FJ, Sánchez Tamayo T. Risk factors associated with Retinopathy of Prematurity development and progression. *Sci Rep*. 2022 Dec 20;12(1):21977. doi: 10.1038/s41598-022-26229-4. PMID: 36539470; PMCID: PMC9767907.

Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)*. 2012 Mar;26(3):400-6. doi: 10.1038/eye.2011.334. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22193874; PMCID: PMC3298990.

Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsa L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):248-268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36705703.

Lien EL. Toxicology and safety of DHA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009 Aug-Sep;81(2-3):125-32. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.004. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501496.

Freitas RF, Macedo M de S, Lessa A do C, Ferras VP, Soares NO, Martins BEV, et al.. Composition in fatty acids of mature milk of nursing mothers. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2019 Sep;19(4):817-25. doi:10.1590/180693042019000400005.

Fonseca L.T, Senna DC, Eckert GU, Silveira RC, Procianoy RS. Association between human breast milk and retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2018 Apr;81(2):102-109. doi: 10.5935/0004-2749.20180024. PMID: 29846422.

Fortes Filho JB, Barros CK, Costa MC da, Procianoy RS. Resultados de um programa de prevenção da cegueira pela retinopatia da prematuridade na Região Sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)* 2007 May;83(3):209-16. doi: 10.1590/S0021-75572007000400005.

Freitas AM, Mörschbacher R, Thorell MR, Rhoden EL. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: A retrospective cohort study. *Int J Retina*. 2018 May 31;4:20. doi: 10.1186/s40942-018-0125-z. PMID: 29881640; PMCID: PMC5984384.

Frost BL, Patel AL, Robinson DT, Berseth CL, Cooper T, Caplan M. Randomized Controlled Trial of Early Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Enteral Supplementation in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2021 May;232-23-30.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.037. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33358843.

Gonçalves E, Nasser LS, Martelli DR, Alkmim IR, Mourão TV, Caldeira AP, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo MED J*. 2014;132(2):85-91. doi: 10.1590/1516-3180.2014.1322544.

Graziano RM. Ophthalmological examination in newborns: a necessary routine. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 May-Jun;78(3):187-8. PMID: 14647771.

Guimarães EAA, Vieira CS, Nunes FDD, Januário G de C, Oliveira VC de, Tibúrcio JD. Prevalência e fatores associados à prematuridade em Divinópolis, Minas Gerais, 2008-2011: análise do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017 Jan 26(1):91-98. doi: 10.5123/s1679-49742017000100010.

Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains: Bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J Perinatol*. 2015 Jan;35(1):1-7. doi: 10.1038/jp.2014.195. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25357095; PMCID: PMC4281288.

Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor antagonist therapy for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2014 Dec;41(4):925-43. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.011. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25459781; PMCID: PMC4254506.

Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2515-26. doi: 10.1056/NEJMra1208129. PMID: 23268666; PMCID: PMC3695731.

Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, Vanpee M, Sjöbom U, Hellgren G, Hallberg B, Domellöf M, Klevebro S, Hellström W, Andersson M, Lund AM, Löfqvist C, Elfvin A, Sävman K, Hansen-Pupp I, Hård AL, Smith LEH, Ley D. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2021 Apr 1;175(4):359–367. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5653. PMID: 33523106; PMCID: PMC7851754.

Hellström A, Kermorvant-Duchemin E, Johnson M, Sáenz de Pipaón M, Smith LE, Hård AL; ESPR Nutrition council members. Nutritional interventions to prevent retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2024. Sep;96(4):905-911. doi: 10.1038/s41390-024-03208-1. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38684884; PMCID: PMC11502481.

Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23782686; PMCID: PMC4389630.

Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, Jobe AH, Ryan RM. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2021 Aug;41(8):1783-1796. doi: 10.1038/s41372-021-01083-w. Epub 2021 May 19. PMID: 34012057; PMCID: PMC8133053.

Hu J, Popp R, Frömel T, Ehling M, Awwad K, Adams RH, Hammes HP, Fleming I. Müller glia cells regulate notch signaling and retinal angiogenesis via the generation of 19,20-dihydroxydocosapentaenoic acid. *J Exp Med*. 2014 Feb 10;211(2):281-95. doi: 10.1084/jem.20131494. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24446488; PMCID: PMC3920554.

Hu J, Bibli SI, Wittig J, Zukunft S, Lin J, Hammes HP, Popp R, Fleming I. Soluble epoxide hydrolase promotes astrocyte survival in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest*. 2019 Dec 2;129(12):5204-5218. doi: 10.1172/JCI123835. PMID: 31479425; PMCID: PMC6877309

International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):991-9. doi: 10.1001/archopht.123.7.991. PMID: 16009843.

Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye (Lond)*. 2016 Mar;30(3):333-41. doi: 10.1038/eye.2015.289. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26869159; PMCID: PMC4791711.

Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of Retinopathy of Prematurity and Risk Factors Among Premature Infants at a Neonatal Intensive Care Unit in Canada. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013 Jan-Feb;50(1):27-32. doi: 10.3928/01913913-20121127-02. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23205771.

Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018 Sep-Oct;63(5) :618-637. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29679617; PMCID: PMC6089661.

Lapillonne A, Moltu SJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids and clinical outcomes of preterm infants. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 1:35-44. doi: 10.1159/000448265. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27842316.

Leonard AE, Pereira SL, Sprecher H, Huang YS. Elongation of long-chain fatty acids. *Prog in Lipid Res.* 2004 Jan;43(1):36-54. doi: 10.1016/s0163-7827(03)00040-7. PMID: 14636670.

Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J).* 2006 Jan-Feb;82(1):27-32. doi: 10.2223/JPED.1433. PMID: 16532144.

LI, C. et al. Role of Resolvins in the Inflammatory Resolution of Neurological Diseases. *Frontiers in Pharmacology* Frontiers Media S.A., , 8 maio 2020.

Manual Técnico da Atenção Humanizada ao Recém-Nascido, Método Caguru. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Brasília-DF 2017.

Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018 May 31;10(6):707. doi: 10.3390/nu10060707. PMID: 29857555; PMCID: PMC6024377.

Mintz-Hittner H. A. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Sep-Oct;22(5):685-6. doi: 10.5301/ejo.5000176. PMID: 22669847.

Molloy C, Doyle LW, Makrides M, Anderson PJ. Docosahexaenoic acid and visual functioning in preterm infants: A review. *Neuropsychol Rev.* 2012 Dec;22(4): 425-37. doi: 10.1007/s11065-012-9216-z. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23065239.

Mozetic V, Cruz MFS da, Cruz NFS da, Polizelli MU, Moraes NSB de. Analysis of Cochrane Systematic Reviews about retinopathy of prematurity. *Rev Bras Oftalmol.* 2021 Jan;80(1):42-8. doi: 10.5935/0034-7280.20210008.

Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal ω 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Jun;83(11):4021-5. doi: 10.1073/pnas.83.11.4021. PMID: 3459166; PMCID: PMC323657.

Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, Okwaraji YB, Mahanani WR, Johansson EW, Lavin T, Fernandez DE, Domínguez GG, de Costa A, Cresswell JA, Krasevec J, Lawn JE, Blencowe H, Requejo J, Moran AC. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2023 Oct 7;402(10409):1261-1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4. Erratum in: *Lancet.* 2024 Feb 17;403(10427):618. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00267-8. PMID: 37805217.

Ong ML, Belfort MB. Preterm infant nutrition and growth with a human milk diet. *Semin Perinatol.* 2021 Mar;45(2):151383. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151383. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33451852.

Pinheiro AM, Silva WA, Bessa CG, Cunha HM, Ferreira MA, Gomes AH. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in University Hospital Onofre Lopes, Natal (RN)-Brazil]. *Arq Bras Oftalmol.* 2009 Jul-Aug;72(4):451-6. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27492009000400005. PMID: 19820782.

Pivodic A, Johansson H, Smith LE, Löfqvist C, Albertsson-Wikland K, Nilsson S, Hellström A. Evaluation of the Retinopathy of Prematurity Activity Scale (ROP-ActS) in a randomised controlled trial aiming for prevention of severe ROP: A substudy of the Mega Donna Mega trial. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022 Apr 8;7(1):e000923. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000923. PMID: 35495419; PMCID: PMC8996016.

Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2019 Jul 19;7(7):CD002971. doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub5. doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub6. PMID: 31322731; PMCID: PMC6640412.

Quimson SK. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis and current treatment options. *Neonatal Netw.* 2015;34(5):284-7. doi: 10.1891/0730-0832.34.5.284. PMID: 26802829.

Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chin Med J (Engl).* 2010 Oct;123(20):2929-37. PMID: 21034609.

Rechia IC, Oliveira LD, Crestani AH, Biaggio EP, Souza AP. Effects of prematurity on language acquisition and auditory maturation: A systematic review. *Codas.* 2016 Nov-Dec;28(6):843-854. Portuguese, English. doi: 10.1590/2317-1782/20162015218. PMID: 28001276.

Valenzuela RB, Morales JP, Sanhueza JC, Valenzuela AB. Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial a nivel cerebral. *Rev Chil Nutr.* 2013 40(4):383–390.

Sadovsky ADI, Matijasevich A, Santos IS, Barros FC, Miranda AE, Silveira MF. Socioeconomic inequality in preterm birth in four Brazilian birth cohort studies. *J Pediatr (Rio J).* 2018 Jan-Feb;94(1):15-22. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.02.003. Epub 2017 May 30. PMID: 28572019.

Samuel TM, Zhou Q, Giuffrida F, Munblit D, Verhasselt V, Thakkar SK. Nutritional and Non-nutritional Composition of Human Milk Is Modulated by Maternal, Infant, and Methodological Factors. *Front Nutr.* 2020 Sep 16;7:576133. doi: 10.3389/fnut.2020.576133. PMID: 33117843; PMCID: PMC7557356.

Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 8;1(1):CD009734. doi: 10.1002/14651858.CD009734.pub3. PMID: 29308602; PMCID: PMC6491066.

Santiago LTC, Meira Júnior JD, Freitas NA, Kurokawa CS, Rugolo LMSS. COLOSTRUM FAT AND ENERGY CONTENT: EFFECT OF GESTATIONAL AGE AND FETAL GROWTH. *Rev Paul Pediatr*. 2018 Jul-Sep;36(3):286-291. doi: 10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00006. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29995137; PMCID: PMC6202904.

Sapieha P, Stahl A, Chen J, Seaward MR, Willett KL, Krah NM, Dennison RJ, Connor KM, Aderman CM, Liclican E, Carughi A, Perelman D, Kanaoka Y, Sangiovanni JP, Gronert K, Smith LE. 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Sci Transl Med*. 2011 Feb 9;3(69):69ra12. doi: 10.1126/scitranslmed.3001571. PMID: 21307302; PMCID: PMC3711031.

Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55-63. doi: 10.1159/000356561. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24247112..

Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016 Feb 8;5(1):35-46. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.35. PMID: 26862500; PMCID: PMC4737691.

Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol*. 2013 Jun;40(2):201-14. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.002. PMID: 23719305; PMCID: PMC3673697.

Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):1049-56. doi: 10.1093/ajcn/88.4.1049. PMID: 18842793.

Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, Li J, Liew M, Maier R, Zhu Q, Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522845.

Stahl A, Göpel W. Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Oct 23;112(43):730-5. doi: 10.3238/arztebl.2015.0730. PMID: 26568177; PMCID: PMC4647313.

Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases—Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:262-84. PMID: 16693285; PMCID: PMC1315050.

Thakkar SK, Giuffrida F, Cristina CH, De Castro CA, Mukherjee R, Tran LA, Steenhout P, Lee le Y, Destailats F. Dynamics of human milk nutrient composition of women from Singapore with a special focus on lipids. *Am J Hum Biol.* 2013 Nov-Dec;25(6):770-9. doi: 10.1002/ajhb.22446. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24105777.

Trzcionkowska K, Groenendaal F, Andriessen P, Dijk PH, van den Dungen FAM, van Hillegersberg JL, Koole S, Kornelisse RF, van Westering-Kroon E, von Lindern JS, Meijssen CB, Schuerman FABA, Steiner K, van Tuyl MWG, Witlox RSGM, Schalijs-Delfos NE, Termote JUM. Risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands: A comparison of two cohorts. *Neonatology.* 2021;118(4):462-469. doi: 10.1159/000517247. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34293743.

Verzoni D. da S, Zin A, Barbosa ADM. Causes of visual impairment and blindness in children at Instituto Benjamin Constant Blind School, Rio de Janeiro. *Rev Bras Oftalmol* 2017 May;76(3):138–143.

Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):31-33. doi: 10.1002/ijgo.13195. PMID: 32524596.

Wendel K, Aas MF, Gunnarsdottir G, Rossholt ME, Bratlie M, Nordvik T, Landsend ECS, Fugelseth D, Domellöf M, Pripp AH, Stiris T, Moltu SJ. Effect of arachidonic and docosahexaenoic acid supplementation on respiratory outcomes and neonatal morbidities in preterm infants. *Clin Nutr.* 2023 Jan;42(1):22-28. doi: 10.1016/j.clnu.2022.11.012. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36473425.

WHO. World Health Organization. Born too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva:WHO; 2012.

Yang R, Ding H, Shan J, Li X, Zhang J, Liu G, Zheng H, Su Y, Yao H, Qi K.. Association of fish oil containing lipid emulsions with retinopathy of prematurity: a retrospective observational study. *BMC Pediatr.* 2022 Mar 2;22(1):113. doi: 10.1186/s12887-022-03174-9. PMID: 35236316; PMCID: PMC8889774.

Yi Z, Su Y, Zhou Y, Zheng H, Ye M, Xu Y, Chen C. Effects of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Chinese Infants. *Curr Eye Res.* 2016 Aug;41(8):1092-1097. doi: 10.3109/02713683.2015.1084643. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580816.

Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, Moraes N; Brazilian Society of Pediatrics, Brazilian Council of Ophthalmology and Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007 Sep-Oct;70(5):875-83. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27492007000500028. PMID: 18157319.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

APÊNDICE B

Formulário para a coleta de dados materno

APÊNCIDE C

Instrumento de Coleta de Dados do Recém-Nascido e Exame Oftalmológico

APÊNCIDE D

**Comprovante de Submissão do artigo “Oral docosahexaenoicc acid
supplementation and gestational age in retinopathy of prematurity.”
no periódico JAMA Pediatrics**

ANEXOS

ANEXO A
Relatório de Ensaio DHA

ANEXO B

Relatório de Índice Crioscópico em Leite Humano

ANEXO C

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO D

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBEC

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 29/01/2025.

1. Identificação do material bibliográfico: (X) Tese () Dissertação () Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Patrícia Zanutelli Cagliari

Orientador: Prof. Dr. Marco Fábio Mastroeni

Coorientador: Profa. Dra. Silmara Salete de Barros Silva Mastroeni

Data de Defesa: 21/11/2024

Título: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO NA OCORRÊNCIA DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville - UNIVILE

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (X) Sim () Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.

Joinville. 29 de janeiro de 2025.



Patrícia Zanutelli Cagliari

