

Ghid privind Screeningul și tratamentul retinopatiei de prematuritate

**COLECȚIA GHIDURI CLINICE PENTRU NEONATOLOGIE
Ghidul 16/Revizia 0
10.08.2025**

Grupul de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) ghidul sau fragmentul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale, (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie ghidul sau fragmente din acestea, să informeze Asociația de Neonatologie din România și (c) Asociația de Neonatologie din România să fie menționată ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerea sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1232/2011 privind aprobarea ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea neonatologie, publicat în Monitorul Oficial Nr. 586 bis din 18 august 2011.

Precizări

Ghidurile clinice pentru Neonatologie sunt elaborate cu scopul de a ajuta personalul medical să ia decizii privind îngrijirea nou-născuților. Acestea prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate (literatură de specialitate) recomandate a fi luate în considerare de către medicii neonatologi și pediatri și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea tuturor nou-născuților.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului sau, în cazul nou-născutului, a părinților, precum și resursele, caracteristicile specifice și limitările instituțiilor medicale. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scop diagnostic, terapeutic sau pentru urmărire, sau în scopul efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțelor clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al nou-născutului în funcție de particularitățile acestuia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informațiile conținute în ghid să fie corecte, redactate cu acuratețe și susținute de dovezi. Date fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, autorii nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la tema propusă și abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, recomandările se bazează pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, acestea nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator. Ghidurile clinice, spre deosebire de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru o singură modalitate de diagnostic, management, tratament sau urmărire a unui caz sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a nou-născutului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare în funcție de circumstanțele individuale și opțiunea părinților nou-născutului, precum și de resursele și limitările specifice ale instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice incorectitudine, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate ca urmare a utilizării sau aplicării lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nicio recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile organizațiilor care sprijină elaborarea ghidurilor clinice de neonatologie.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa www.neonatologia.ro

Cuprins:

1.	Introducere	7
2.	Scop	8
3.	Metodologia de elaborare 3.1. Etapele procesului de elaborare 3.2. Principii 3.3. Data reviziei	8 8 9 9
4.	Structură	9
5.	Definiții	9
6.	Prevenire 6.1. Intervenții prenatale 6.2. Aspecte generale 6.3. Oxigenoterapia 6.4. Recuperarea ponderală și suportul nutrițional 6.5. Administrarea de glucoză și/sau insulină 6.6. Infecțiile perinatale 6.7. Hiperbilirubinemia 6.8. Anemia și transfuziile de sânge 6.9. Trombocitopenia 6.10. Administrarea de antioxidanți 6.11. Administrarea de inhibitori de ciclo-oxigenază (Cox) 6.12. Administrarea de propranolol 6.13. Administrarea de vitamina D 6.14. Administrarea postnatală de steroizi 6.15. Alte intervenții preventive	1 1 1 1 1 2 1 3 1 3 1 4 1 4 1 4 1 5 1 5 1 6 1 6 1 6 1 7 1 7
7.	Diagnosticul diferențial al ROP	1 7
8.	Screeningul ROP	1 8

	8.1. Criteriile de screening	1
	8.2. Procesul de screening	8
	8.2.1. Inițierea screeningului	1
	8
	8.2.2. Examinările de control	1
	8.2.3. Finalizarea screeningului	8
	8.2.4. Amânarea screeningului	1
	9
	8.2.5. Screeningul la copiii externați sau transferați între unități	1
	9
	8.3. Examinarea oftalmologică	1
	8.3.1. Pregătirea și îngrijirea nou-născutului în timpul examinării	9
	2
	8.3.2. Tehnica de screening	0
	2
	8.3.3. Sterilizarea instrumentarului	0
	2
	8.3.4. Înregistrarea rezultatului screeningului	0
	2
	8.3.5. Informarea părinților despre rezultatul screeningului	1
	2
	8.3.6. Alte metode de evaluare screening și monitorizare după screening	2
	2
	2
	2
	2
	2
	2
	3
9.	Tratamentul ROP	2
	3
	9.1. Indicațiile tratamentului ROP	2
	3
	9.1.1. Criterii de tratament	2
	3
	9.1.2. Momentul efectuării tratamentului	2
	4
	9.1.3. Informarea părinților despre necesitatea tratamentului	2
	4
	9.2. Tratamentul ROP	2
	4
	9.2.1. Alegerea metodei de tratament	2
	4
	9.2.2. Protocolul de laser-terapie	2
	6
	9.2.3. Protocolul de administrare de agenți anti-VEGF	2
	7
	9.2.4. Oxigenoterapia	2
	8
	9.2.5. Protocolul de analgesedare/anestezie generală pentru fotocoagulare laser	2
	8
	9.2.6. Locul efectuării tratamentului	2
	9
10	Monitorizarea oftalmologică	2
.	9

	10.1. Monitorizarea oftalmologică după tratament	2 9
	10.2. Monitorizarea oftalmologică pe termen lung	2 9
11	Aspecte administrative	3 0
12	Bibliografie	3 2
13	Anexe	4 1
	11.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens	4 2
	11.2. Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor	4 4
	11.3. Anexa 3. Fazele apariției ROP	4 4
	11.4. Anexa 4. Clasificarea ROP bazată pe Clasificarea Internațională a ROP (ICROP3)	4 5
	11.5. Anexa 5. Complicații și sechele ale ROP	4 9
	11.6. Anexa 6. Categoriile de nou-născuți cu risc la care se recomandă screening oftalmologic	4 9
	11.7. Anexa 7. Alți factori de risc pentru apariția ROP	5 0
	11.8. Anexa 8. Diagnostic diferențial al ROP	5 0
	11.9. Anexa 9. Fișa de monitorizare a nou-născutului cu retinopatie de Prematuritate	5 1
	11.10. Anexa 10. Informații despre ROP pentru părinți – model	5 1
	11.11. Anexa 11. Protocol de examinare oftalmologică în screening-ul ROP	5 2
	11.12. Anexa 12. Informații și consimțământ informat pentru tratamentul ROP – Model	5 2
	A. Laser terapie	5 2
	B. Administrare de agenți anti-VEGF	5 4
	C. Comparatie între laser-terapie și administrarea de agenți anti-VEGF	5 5
	11.13. Anexa 13. Rezultate comparative ale agenților anti-VEGF și laser-terapie în ROP	5 6 5
	11.14. Anexa 14. Protocol de laser-terapie în ROP	7 5
	11.15. Anexa 15. Protocol de administrare de agenți anti-VEGF în ROP	7 5
	11.16. Anexa 16. Protocol de analgosedare în laser-terapie	8 5 8

11.17. Anexa 17. Centre de screening ROP	5
.....	8
11.18. Anexa 18. Centre de tratament ROP	5
.....	9
11.19. Anexa 19. Evaluarea rapidă a momentului inițial al screening-ului ROP în	5
funcție de vârsta de gestație, vârsta postmenstruală și vârsta cronologică	9
.....	5
11.20. Anexa 20. Vârsta de gestație și greutatea la naștere a nou-născuților prematuri diagnosticați cu forme severe de ROP în 2018 în România	9
.....	6
11.21. Anexa 21. Minifarmacopee	2
.....	6
11.22. Anexa 22. Algoritm de screening ROP	3
.....	
11.23. Anexa 23. Algoritm de tratament ROP	
.....	

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Asociația de Neonatologie din România

Prof. Univ. Dr. Manuela Cucerea

Președinte – Prof. Univ. Dr. Manuela Cucerea

Vicepreședinți – Prof. Univ. Dr. Maria Livia Ognean

Conf. Univ. Dr. Cătălin Cîrstoveanu

Secretar – Conf. Univ. Dr. Andreea Avasiloaiei

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator

Prof. Univ. Dr. Maria Stamatina

Scriitori

**Dr. Elena Cristina Nițulescu
Prof. Dr. Maria Livia Ognean
As. Univ. Dr. Monica Surdu**

Membri

**Dr. Ileana Vătavu
Dr. Florina Stoica
Dr. Narcis Berlea
Dr. Claudia Ștefănuț**

Mulțumiri

Mulțumiri experților care au evaluat ghidul:

**Prof. Univ. Dr. Simona Nicoară
Dr. Constanța Nascutzy**

Mulțumim Agenției Internaționale de Prevenire a Orbirii (IAPB) și Dr. Cristina Elena Nițulescu pentru inițiativa proiectului “Planificarea și implementarea programelor de prevenire a orbirii cauzată de retinopatia de prematuritate” și Fundației Medicor pentru sprijinul acordat în elaborarea și buna desfășurare a acestui proiect.

Mulțumim Prof. Univ. Dr. Maria Livia Ognean pentru coordonarea și integrarea activităților de dezvoltare a Ghidurilor Clinice pentru Neonatologie.

Mulțumim Fundației CRED pentru suportul tehnic acordat pentru buna desfășurare a activităților de dezvoltare a Ghidurilor Clinice pentru Neonatologie și organizarea întâlnirilor de consens.

Abrevieri

ROP - retinopatia de prematuritate

VG – vârstă de gestație

VEGF – (vascular endothelial growth factor) - factorul de creștere a endoteliului vascular

GN – greutate la naștere

VC – vârstă corectată

VPM – vârstă postmenstruală

VCr – vârstă cronologică

CRYO-ROP - Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study - studiul despre crioterapie în ROP

ETROP - Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial - studiul clinic randomizat despre tratamentul timpuriu al ROP

SpO₂ – saturația periferică în oxigen

FiO₂ – concentrația de oxigen inspirată

PaO₂ – presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial

DBP - displazie bronho-pulmonară

EUN - enterocolită ulcero-necrotică

IGF-1 – (insulin-like growth factor 1) – factorul de creștere de tip insulină

HIV – hemoragie intraventriculară

Epo – eritropoietină

LPV – leucomalacie periventriculară

PCA – persistența canalului arterial

FC – frecvență cardiacă

FR – frecvență respiratorie

TA – presiune arterială

FO – fund de ochi

SD-OCT – (spectral digital – optical coherence tomography) – tomografie în coerență optică în spectrul digital

ICROP - International Classification of Retinopathy of Prematurity - clasificarea internațională a ROP

1. Introducere

Retinopatia de prematuritate (ROP) este una dintre cele mai frecvente cauze de deficiențe de vedere ale copilului, o afecțiune care poate fi prevenită și tratată^[1,2]. Datele Global Health Data Exchange au estimat că în anul 2019 ROP a produs afectare moderată a vederii în 49100 cazuri, afectare severă a vederii în 27500 cazuri și orbire în 25.000 cazuri^[3]. În esență, ROP este o afecțiune de dezvoltare cu un tablou clinic care se modifică pe durata perioadelor neonatală și postneonatală și al cărei substrat patologic este afectarea procesului de vascularizație retiniană în diferite moduri în momente diferite din timp. Clinic, în ROP predomină dezvoltarea anormală vasculară a retinei^[2]. Majoritatea copiilor născuți prematur dezvoltă un grad mediu sau minor de ROP care se vindecă spontan^[4-6]. Unii prematuri pot dezvolta forme severe care, netratate, pot duce la deficiențe majore de vedere inclusiv orbire, motiv pentru care toți copiii cu risc trebuie să beneficieze de screeningul ROP^[5-8]. Pe lângă pierderea vederii, ROP poate determina și alte tulburări vizuale, respectiv reducerea sensibilității de contrast, afectarea câmpului vizual, defecte ale vederii cromatice, strabism, vicii de refracție, ambliopie^[4,6,7,9].

În neonatologie se poate vorbi de 3 “epidemii” ale ROP. Prima “epidemie” a apărut între anii 1940-1950, datorită utilizării nemonitorizate a oxigenului în tratamentul detresei respiratorii la prematuri, ROP fiind atunci cea mai importantă cauză de orbire la copii în țările dezvoltate^[2,4,6,10]. Cel de-al doilea val a apărut în anii '70, odată cu apariția unităților de terapie intensivă neonatală, perioadă în care ROP a fost controlată prin îmbunătățirea îngrijirilor neonatale și prin introducerea tratamentului prin crioterapie și ulterior laserterapie^[4,6,11,12]. Îmbunătățirea standardelor de îngrijire neonatală în ultimele 2 decenii și în țările mediu dezvoltate și creșterea ratei de supraviețuire a prematurilor au dus la apariția celei de-a treia “epidemie” în aceste țări^[4,10,12,13].

În cazurile de ROP severă care apar la prematuri cu vârste de gestație (VG) mai mari, adesea asociat terapiei cu concentrații mari de oxigen, prima fază a ROP cuprinde nu doar oprirea creșterii vasculare fiziologice ci și regresia vascularizației retiniene inițiale, acest tip de ROP fiind numit și "ROP a prematurilor mari". Urmează faza a doua a ROP, caracterizată de reluarea creșterii fiziologice vasculare și vascularizarea retiniană în formele ușoare de ROP, în timp ce în formele severe faza a doua a bolii este caracterizată de creștere aberantă și dezordonată a vascularizației retiniene și vitreene^[1,14].

Țările mediu dezvoltate au cea mai mare incidență a ROP din lume, 75% din cazurile de ROP provenind din aceste zone, întrucât doar 40% din unități au programe de screening pentru ROP implementate și funcționale^[14]. Studiile arată că incidența și severitatea ROP cresc cu scăderea VG și a greutateii la naștere (GN)^[2,7,8,15,16]. Incidența formelor severe de ROP, precum și VG și GN la care apar acestea, variază de la țară la țară, fiind influențate de standardul îngrijirilor neonatale și de existența unui program eficient de screening și tratament al ROP^[7,15,17]. Din aceste motive este obligatorie existența și implementarea unui Ghid Național pentru screeningul și tratamentul ROP^[7,13,17].

Prevenția primară a ROP se referă la reducerea ratei nașterilor premature, îmbunătățirea îngrijirilor ante-, intra- și postnatale, prin respectarea regionalizării maternităților și a protocoalelor de îngrijire neonatală^[15]. Prevenția secundară se realizează prin Programul de screening și tratament al ROP, scopul acestuia fiind screeningul corect și la timp al tuturor copiilor cu risc pentru forme severe de ROP care necesită tratament imediat, întrucât tratamentul efectuat la timp duce la regresia bolii în peste 95% din cazuri^[8,18]. Terapia laser a ROP a devenit standard începând din anii 1990, administrarea intravitreană de agenți împotriva factorului de creștere a endoteliului vascular – VEGF (agenți anti-VEGF) fiind inițiată începând din 2007. Mai multe medicamente anti-VEGF sunt astăzi disponibile, aprobate și tot mai frecvent utilizate^[1,2,19,20]. Trebuie menționat faptul că pot exista copii cu evoluție nefavorabilă în ciuda screeningului și tratamentului corect efectuate^[7,8].

Programul Național de Screening și Tratament al Retinopatiei de Prematuritate în România a fost înființat în anul 2002 la Institutul pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” București de către Ministerul Sănătății, iar din anul 2004 acest program a fost implementat și în alte centre din țară. Centrele ROP au luat ființă în maternitățile de nivel 3, la care sunt arondate și maternitățile de nivel 2 și 1, conform legislației privind regionalizarea asistenței materno-infantile.

Ghidul de screening și tratament al ROP este conceput la nivel național. Acesta precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului ROP care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele clinice, acestea fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivelele de dovezi științifice, tăria afirmațiilor, gradul de recomandare. Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2. Scop

Scopul acestui ghid este de a standardiza screeningul și tratamentul ROP în România. Acest ghid este realizat pentru utilizarea pe teritoriul României, criteriile de screening fiind diferite de la țară la țară^[7,12,15-18].

Prezentul ghid se adresează personalului de specialitate – neonatologie și oftalmologie - dar și personalului medical din alte specialități (pediatrie, medicină de familie, terapie intensivă pediatrică, medicină de urgență, chirurgie pediatrică, neurologie pediatrică etc.), care pot avea în îngrijire copii născuți prematur.

Prezentul ghid este elaborat pentru atingerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității asistenței medicale
- aducerea în actualitate a unei probleme de mare impact asupra sănătății nou-născuților
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice legate de această temă
- integrarea unor servicii de nursing
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează clinicianul din punct de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitate între serviciile oferite de medici și asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- permite armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internaționale.

Se prevede ca acest ghid să fie adoptat pe plan local și regional.

3. Metodologia de elaborare

3.1. Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru neonatologie, Asociația de Neonatologie din România a organizat în 28 martie 2009 la București o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru neonatologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost aprobate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru neonatologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE).

În data de 26 septembrie 2009, în cadrul Conferinței Naționale de Neonatologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate și aprobate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost ales un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese. Scriitorii ghidurilor au fost contactați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate neonatologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea și formatarea primei versiuni din punct de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri, a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat, după caz, comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate, punct cu punct, în cadrul unor Întâlniri de Consens care au avut loc la București în 02.05.2018 și 06.10.2018 și la Iași în perioada 20-23.09.2018, în cadrul proiectului "Planificarea și implementarea programelor de prevenire a orbirii cauzată de retinopatia de prematuritate", implementat în România de către Ministerul Sănătății în colaborare cu Societatea Română de Oftalmologie și Asociația de Neonatologie din România, cu sprijinul Agenției Internaționale de Prevenire a Orbirii (IAPB) și al Fundației CRED - Centrul Româno-Elvețian pentru Dezvoltarea Sistemului de Sănătate. Ultimele întâlniri de consens asupra recomandărilor și conținutului ghidului au avut loc online în perioada februarie-octombrie 2020, decembrie 2021-ianuarie 2022, noiembrie 2023; au urmat discuții în cadrul Școlii de Iarnă din februarie 2024 și ulterior, online, în decembrie 2024-ianuarie 2025. Participanții la Întâlnirile de Consens sunt prezentați în Anexa 1. Ghidul a fost dezbătut punct cu punct și a fost aprobat prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Neonatologie a Ministerului Sănătății și Asociația de Neonatologie din România.

Ghidul a fost aprobat de către Ministerul Sănătății prin Ordinul nr.

3.2. Principii

Ghidul clinic „Screeningul și tratamentul retinopatiei de prematuritate” a fost conceput cu respectarea Principiilor de elaborare a ghidurilor clinice pentru neonatologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor clinice pentru neonatologie și de Asociația de Neonatologie din România.

Grupul tehnic de elaborare a ghidurilor a căutat și selecționat, în scopul elaborării recomandărilor și argumentărilor aferente, cele mai importante și mai actuale dovezi științifice (meta-analize, revizii sistematice, studii controlate randomizate, studii controlate, studii de cohortă, studii retrospective și analitice, cărți, monografii). În acest scop au fost folosite pentru căutarea informațiilor următoarele surse de date: Cochrane Library, Medline, OldMedline, Embase utilizând cuvintele cheie semnificative pentru subiectul ghidului.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3. Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2028 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4. Structura

Acest ghid este structurat în subcapitole:

- definiții și descrierea ROP
- prevenirea ROP
- diagnostic diferențial
- screening
- tratament
- monitorizare pe termen scurt și lung
- aspecte administrative
- bibliografie
- anexe.

5. Definiții

Standard	Nou-născutul prematur este nou-născutul cu VG sub 37 de săptămâni (259 sau mai puține zile de sarcină) ^[19,20] .	C
Standard	Vârsta corectată (VC) reprezintă vârsta copilului calculată de la data probabilă a nașterii ^[20] .	C
Standard	Vârsta postmenstruală (VPM) a unui nou-născut (copil) este definită ca perioada de timp scursă de la prima zi a ultimului ciclu menstrual și până la naștere (vârsta de gestație) plus perioada de timp scursă de la naștere (vârsta cronologică) ^[20] .	C
Standard	Vârsta cronologică (VCr) a unui nou-născut este reprezentată de vârsta în zile scursă de la naștere ^[20] .	C
Standard	Retinopatia de prematuritate (ROP) este o afecțiune vasoproliferativă multifactorială care afectează retina imatură a copiilor născuți prematur (Anexa 3) ^[7,11] .	C
Standard	Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este o proteină sintetizată de către celule cu rol în reglarea angiogenenezei în timpul vieții fetale ^[21] .	C
Standard	Angiogeneza reprezintă procesul de formare a unor noi vase de sânge din vasele de sânge preexistente ^[21] .	C
Standard	Zonele retinei sunt definite din punct de vedere practic, pentru a descrie starea vascularizării retinei, ca diviziuni concentrice centrate pe discul optic (zona I central, zona II mediu și zona III periferic) ^[22] . (Anexa 4)	C
Standard	ROP cicatricial definește prezența de cicatrici retiniene reziduale (acestea au potențial de dezlipire retiniană tardivă) ^[23,24] .	C
Standard	Retinopatia de prematuritate 0 este un termen folosit de mulți autori pentru a descrie retina avasculară (Anexa 4) ^[15] .	C
Standard	Termenul de vascularizație incompletă - cu specificarea zonei evaluate – descrie absența ROP și se recomandă a fi utilizat în locul sintagmelor "absența ROP" sau "retina imatură" folosite de mulți autori pentru retinopatie de prematuritate stadiul 0 (Anexa 4) ^[22] .	C
Standard	Retinopatia de prematuritate prag este un termen definit de către studiul CRYO-ROP și semnifică prezența anomaliilor vasculare corespunzătoare ROP stadiul 3 pe o suprafață de minim 5 ore de ceas consecutive sau 8 ore cumulative în zona I sau II în prezența bolii plus (Anexa 4) ^[22] .	C
Standard	Retinopatia de prematuritate pre-prag este un termen definit de către studiul ETROP, folosit pentru a descrie ROP mai puțin agresivă decât ROP prag, subîmpărțită în ROP tip I și ROP tip II (Anexa 4) ^[15] .	C

Standard	Retinopatia de prematuritate tip I definește tipurile de ROP care necesită tratament și cuprinde (Anexa 4): - ROP cu boală plus în orice stadiu în zona I - ROP fără boală plus, stadiul 3 în zona I - ROP cu boală plus, stadiul 2 sau 3 în zona II ^[15,16] .	C
Standard	Retinopatia de prematuritate tip II definește tipurile de ROP care necesită monitorizare atentă și cuprinde (Anexa 4): - ROP fără boală plus, stadiul 1 sau 2 în zona I - ROP fără boală plus, stadiul 3 în zona II ^[15,16] .	C
Standard	Boala (ROP) plus presupune prezența dilatării și tortuozității severe a vaselor sangvine situate în zona I (Anexa 4) ^[15,22,25] .	C
Standard	Boala (ROP) preplus definește dilatări și tortuozități vasculare retiniene anormale dar insuficiente pentru a fi clasificate ca boală plus (Anexa 4) ^[15,22,25] .	C
Standard	Retinopatia de prematuritate agresivă (numită inițial și posterioară) este o formă rapid progresivă de ROP situată posterior în zona I sau II și care necesită tratament imediat (Anexa 4) ^[15,22,25] .	C
Standard	Formele medii sau minore de ROP sunt cele care se vindecă fără tratament, respectiv stadiile 1 sau 2 (Anexa 3) ^[6,7] .	C
Standard	Formele severe de ROP sunt considerate stadiile 3, 4 și 5, cu sau fără factor plus (Anexa 3) ^[22] .	C
Standard	Termenul de "leziune în V" descrie avansarea leziunilor ROP pe distanța a 1-2 ore de ceas spre o zonă mai posterioară și stadiul ROP trebuie descris în acest caz prin cea mai posterioară zonă de vascularizație retiniană folosind calificativul „leziune în V” (de ex. ROP zona I secundară leziunii în V) (Anexa 4) ^[22,25] .	C
Standard	Regresia ROP fără tratament descrie involuția și rezoluția ROP, precum și a sechelelor sale, putând fi completă sau incompletă (cu persistența de anomalii retiniene) ^[22] și se definește prin prezența unuia dintre următoarele: absența semnelor de agravare cu reducerea factorului plus, schimbarea culorii crestei de la roz la alb, avansarea vaselor de sânge peste linia de demarcație către periferia retinei, înlocuirea leziunilor de ROP active prin țesut cicatricial ^[9] .	C
Standard	Regresia ROP post tratament, laserterapie sau administrare anti-VEGF, se definește prin următoarele: reducerea factorului plus, involuția tunicii vasculosa, o mai bună dilatare a pupilei, îmbunătățirea clarității mediilor, resorbția hemoragiilor retiniene și, în cazul administrării anti-VEGF, avansarea vaselor de sânge către periferia retinei ^[22] .	C
Standard	Recidiva ROP după tratament cu anti-VEGF intraocular este definită prin apariția factorului plus și a neovascularizației la nivelul crestei inițiale sau la nivelul zonei de avansare a vaselor retiniene, precum și progresia lentă a vaselor retiniene către periferie (Anexa 4) ^[26] .	C
Standard	Sechelele pe termen lung ale ROP definesc complicațiile și modificările apărute pe termen lung la copiii născuți prematur care au prezentat ROP, tratat sau netratat (Anexa 4, 5) ^[22] .	C
Standard	Midriaza medicamentoasă reprezintă dilatarea farmacologică a pupilei în scop diagnostic sau terapeutic ^[27] .	C
Standard	Anizometropia reprezintă orice diferență dintre echivalentul sferic al refracției al celor doi ochi ^[27] .	C
Standard	Echivalentul sferic al refracției reprezintă suma algebrică între valoarea sferei și jumătate din valoarea astigmatismului ^[27] .	C
Standard	Miopia reprezintă starea refractivă a ochiului în care razele de lumină converg într-un punct din fața retinei din cauza unei puteri optice mai mari ^[27] .	C
Standard	Ambliopia reprezintă reducerea acuității vizuale determinată de deprivare sau tulburarea vederii binoculare, fără o leziune structurală decelabilă a ochiului sau căilor vizuale, dar care poate fi ameliorată sau vindecată prin tratament corect instituit ^[27] .	C
Standard	Strabismul reprezintă pierderea paralelismului globilor oculari ^[27] .	C

6. Prevenirea ROP

6.1. Intervenții prenatale

Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog/pediatru, ca parte a echipei perinatale, să colaboreze cu medicul obstetrician în vederea transferului gravidei cu amenințare de naștere prematură într-o maternitate de nivel III cu experiență în îngrijirea prematurilor cu GN foarte mică și în tratamentul sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant, conform legislației în vigoare privind regionalizarea asistenței materno-infantile.	C
Argumentare	Maternitatea de grad III dispune de echipamentul, medicația specifice, experiența și echipa de specialiști necesare stabilizării și tratamentului postnatal optim al prematurului ^[28,29] .	IV
Argumentare	Prematurii născuți la VG ≤33 săptămâni au risc mai mare pentru ROP atunci când se nasc în maternități fără experiență și/sau competență în îngrijirea acestei categorii de prematurii ^[30] .	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog/pediatru să colaboreze cu medicul obstetrician în vederea administrării de corticoizi antenatal tuturor gravidelor cu risc de naștere prematură înainte de 35 de săptămâni de gestație.	B
Argumentare	Administrarea profilactică prenatală de corticosteroizi în cazul iminenței de naștere prematură s-a asociat cu reducerea incidenței ROP de orice grad și a ROP severe ^[12,15,29,31] .	IIa
Recomandare	După expulzie/extracție se recomandă ca medicul neonatolog/pediatru, în colaborare cu medicul obstetrician, să întârzie clamparea cordonului ombilical timp de cel puțin 60 secunde.	A
Argumentare	Clamparea întârziată a cordonului ombilical se asociază cu reducerea incidenței anemiei și a nevoii de transfuzii pentru corectarea anemiei ^[23] , putând reduce astfel, indirect, riscul de ROP ^[12,31-33] .	Ia IIa
Recomandare	Se recomandă ca medicul și asistenta să ia toate măsurile necesare pentru a preveni hipotermia la prematurii în timpul stabilizării la sala de naștere și pe durata transportului neonatal.	A
Argumentare	Prematurii cu temperatura la internare cuprinsă între 36,5 și 37,2°C au prezentat cea mai mică rată a unui scor compozit de morbiditate ce a inclus și ROP ^[23,31,33,34] .	Ia IIb
Standard	6.2. Aspecte generale Medicul și asistenta din secția de neonatologie trebuie să cunoască categoriile de prematurii cu risc pentru ROP (Anexa 6) și factorii de risc pentru apariția ROP (Anexa 7).	A
Argumentare	Cunoașterea categoriilor de prematurii cu risc pentru ROP și a principalilor factori de risc permite ajustarea îngrijirii și terapiilor aplicate pentru reducerea incidenței și severității bolii ^[2,7,15,35-37] . Un nivel crescut de suspiciune permite o identificare mai bună a prematurilor cu risc de ROP ^[16,38] .	Ia III IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să respecte recomandările de resuscitare și stabilizare la naștere cuprinse în ghidurile de Reanimare neonatală și Managementul sindromului de detresă respiratorie neonatală prin deficit de surfactant.	C
Argumentare	Resuscitarea și stabilizarea corectă a prematurului cresc șansele de supraviețuire și reduc riscul de complicații pe termen scurt și lung, inclusiv riscul de ROP ^[12,29,30] .	IV
Standard	6.3. Oxigenoterapia Medicul și asistenta trebuie să administreze oxigen respectând recomandările Ghidurilor Naționale de Neonatologie – Oxigenoterapia la nou-născut, Managementul sindromului de detresă respiratorie prin deficit de surfactant și Reanimarea neonatală.	A
Argumentare	Oxigenul este un medicament care poate avea și efecte adverse ^[29,39] . Hipoxia retiniană prelungită dereglează secreția VEGF, ceea ce poate duce la creșterea anormală a vaselor sangvine retiniene (neovascularizație) ^[15] . Efectele adverse ale oxigenoterapiei sunt determinate de concentrația crescută, administrarea prelungită și fluctuațiile oxigenării tisulare ce apar ca urmare a administrării necontrolate a oxigenului, inclusiv imediat după naștere ^[12,23,31,40,41] . Valori percutane ale presiunii parțiale a oxigenului (PaO ₂) ≥80 mmHg dublează riscul de ROP la fiecare 12 ore ^[31,41] .	III IV
Argumentare	La prematurii, administrarea de oxigen poate avea efecte negative la nivel pulmonar, ocular și cerebral (Anexa 3) ^[42] . Administrarea necontrolată de	III IV

	oxigen și monitorizarea deficitară a administrării oxigenului reprezintă factori de risc importanți pentru apariția ROP ^[29] .	
Argumentare	În cazul prematurilor cu greutate mică și foarte mică la naștere valorile mari ale saturației periferice a oxigenului (SpO ₂) se asociază cu efecte adverse nedorite în ceea ce privește creșterea și dezvoltarea ^[43] . Administrarea restrictivă de oxigen reduce incidența și severitatea ROP, dar crește rata de mortalitate ^[15,31,43-47] . Valori reduse ale SpO ₂ cresc riscul de hipoxie și leziuni tisulare hipoxic-ischemice ^[44,46] .	Ia Ib IV
Argumentare	Monitorizarea riguroasă a concentrației oxigenului administrat (FiO ₂) reduce incidența și severitatea complicațiilor oxigenoterapie ^[43-45] .	Ia
Standard	Medicul și asistenta trebuie să evite episoadele de hiperoxie și hipoxie folosind continuu pulsoximetria și menținând SpO ₂ între 90% și 94% și PaO ₂ între 50-80 mmHg la prematurii care necesită oxigenoterapie inclusiv prin setarea limitelor de alarmă ale pulsoximetrului la 89 și 95%.	A
Argumentare	La prematuri, menținerea SpO ₂ la aceste valori reduce efectele negative ale hiperoxiei - ROP, displazie bronho-pulmonară (DBP), injurie cerebrală, enterocolită ulceronecrotică (EUN) - și hipoxiei – creșterea morbidității și mortalității ^[4,29,31,41,44,46-48] .	Ib III IV
Opțiune	Medicul și asistenta pot opta pentru controlul automat al FiO ₂ pentru menținerea țintei dorite a SpO ₂ în cazul prematurilor aflați pe suport respirator non-invaziv și invaziv.	A
Argumentare	Controlul automat al FiO ₂ permite menținerea țintelor dorite ale SpO ₂ reducând hipoxemia la prematurii aflați pe suport respirator non-invaziv și invaziv ^[49-51] .	Ib IIb
Standard	Medicul și asistenta trebuie să evite fluctuațiile oxigenării prematurilor.	B
Argumentare	Fluctuațiile oxigenării cresc riscul de ROP ^[2,23,46] . După vârsta postnatală de 6 săptămâni episoadele de desaturare (scăderi ale SpO ₂ sub 80% timp de peste 10 secunde) reprezintă un important factor de risc pentru ROP sever indiferent de VG, rasă, sex ^[52] . La fel, hipoxia intermitentă dar de durată (SpO ₂ sub 80% cu durată de peste 1 minut) crește riscul de deces, dizabilități și ROP sever care necesită tratament ^[53] .	Ia IIa IIb III
Argumentare	Episoadele grupate de hipoxie (precum cele din desaturările repetate fără timp minim de recuperare între episoade), comparativ cu episoadele dispersate de hipoxie (cu perioade de timp cu recuperare), determină forme severe de retinopatie indusă de oxigen cu accentuarea hemoragiilor retiniene, importante tortuozități și zone de neovascularizație retiniană, caracteristice ROP plus pe modele animale de ROP ^[54] .	III
Standard	Medicul trebuie să ia în considerare cafeina drept metilxantina ideală pentru tratamentul apneei prematurului.	A
Argumentare	Apneea prematurului reprezintă un model de hipoxie intermitentă și constituie un factor de risc pentru ROP, inclusiv ROP severă ^[54] . Administrarea de cafeină versus placebo s-a asociat cu reducerea ratei mortalității, dizabilităților și ROP severă ^[41,55] .	Ia III
Standard	Medicul trebuie să ia în considerare strategii de limitare a duratei de suport respirator invaziv și non-invaziv la prematuri.	
Argumentare	Suportul respirator prelungit – invaziv și non-invaziv – peste 7 zile reprezintă un factor de risc important și independent pentru ROP severă și întârzie dezvoltarea vasculară retiniană și involuția ROP ^[23,35,56,57] . Fiecare zi în plus de ventilație mecanică crește riscul de ROP cu 8,1% ^[57] .	III IV
Standard	6.4. Recuperarea ponderală și suportul nutrițional Medicul trebuie să inițieze și să prescrie alimentația parenterală a nou-născutului prematur respectând recomandările Ghidurilor Naționale de Neonatologie – Alimentația parenterală a nou-născutului la termen bolnav, Alimentația parenterală a nou-născutului prematur, Alimentația enterală a nou-născutului prematur.	A
Argumentare	Inițierea precoce a alimentației parenterale în funcție de VG și GN și de patologia nou-născutului prematur determină o creștere ponderală mai bună comparativ cu inițierea tardivă și avansarea lentă a nutriției parenterale ^[58,59] . Optimizarea aportului caloric și nutrițional se asociază cu rate mai reduse de ROP ^[60,61] . Nutriția parenterală agresivă reduce riscul de ROP dar nu	Ia III IV

	influențează rata de ROP severă. Nutriția parenterală prelungită a fost asociată cu creșterea riscului de ROP ^[62] .	
Argumentare	Creșterea ponderală deficitară în primele 4-6 săptămâni de viață crește riscul de ROP severă ^[37,41,56,63,64] .	Ia III
Opțiune	În primele 4 săptămâni de viață medicul poate să ia în considerare un aport energetic crescut cu 10 kcal/kgc/zi sub formă de lipide și carbohidrați la prematurii cu VG sub 27 de săptămâni și risc crescut pentru ROP sever.	B
Argumentare	Un aport energetic suplimentar de 10 kcal/kgc/zi constând din adaos de lipide și carbohidrați (nu proteine) în primele 4 săptămâni de viață s-a soldat cu reducerea cu 24% a formelor severe de ROP la prematurii cu VG sub 27 de săptămâni ^[64] .	III
Standard	Medicul și asistenta trebuie să promoveze alimentația cu lapte matern a nou-născuților prematuri.	A
Argumentare	Alimentația cu lapte matern a prematurilor, chiar dacă nu este exclusivă, oferă o protecție semnificativă împotriva ROP, favorizând absorbția de nutrienți și promovând creșterea și dezvoltarea prematurilor ^[60,65-67] . Este posibil ca cel puțin parțial acest efect să se datoreze concentrației crescute de factor de creștere de tip insulină 1 (IGF-1), acid docosahexaenoic (DHA), antioxidanți endogeni (inozitol, vitamina E, carotenoizi) din laptele matern ^[41] .	Ia III
Opțiune	Medicul poate lua în considerare suplimentarea cu acizi grași cu lanț lung de tip omega 3 pentru reducerea riscului de ROP la prematuri.	A
Argumentare	Studiile de până acum nu au evidențiat efecte benefice concludente ale suplimentării cu acizi grași cu lanț lung în ceea ce privește ROP ^[60,65,68,39] . Acidul arahidonic (ARA) și DHA au efecte benefice asupra dezvoltării sistemului imun, asupra dezvoltării cognitive în primul an de viață și influențează pozitiv fenotipul imun. Un studiu recent a arătat că prematurii care au avut niveluri serice mai crescute de DHA în primele 28 de zile de viață au dezvoltat forme mai puțin severe de ROP, dar numai dacă au avut și niveluri adecvate de ARA ^[70] .	Ib III IV
Argumentare	Administrarea de emulsii lipidice pe bază de ulei de pește (cu conținut crescut de DHA) a redus incidența ROP și ROP severă ^[68,71] .	Ia
Recomandare	Se recomandă ca medicul să nu inițieze suplimentarea cu inozitol sau mioinozitol în scopul reducerii riscului de ROP.	A
Argumentare	Studiile de până acum au avut rezultate conflictuale (în unele studii s-a reușit reducerea ROP stadiul 3, în altele nu) și au identificat efecte adverse nedorite ^[72,73] .	Ia Ib
Standard	6.5. Administrarea de glucoză și/sau insulină Medicul trebuie să cunoască riscurile administrării în exces a soluțiilor de glucoză.	A
Argumentare	Statusul hiperglicemic este asociat cu dezvoltarea ROP severă ^[60,74] . În contextul ROP, hiperglicemia a fost legată, în principal, atât de rezistența relativă la insulină, cât și de procesarea defectuoasă a proinsulinei ^[75] . Hiperglicemia care impune utilizarea insulinei crește semnificativ riscul de ROP ^[60,74-76] .	Ia Ib III
Argumentare	Nivelul scăzut al IGF-1 postnatal a fost asociat cu dezvoltarea ROP severă ^[75] și cu creștere ponderală postnatală deficitară ^[77] . În timp ce nou-născuții la termen își restabilesc nivelul IGF-1 în primele săptămâni de la naștere, prematurii sunt "slab echipați" pentru a menține nivelele adecvate de IGF-1 ^[78] . Nivelul scăzut al IGF-1 postnatal la prematuri a fost asociat cu deficit de creștere generală și cu întârzierea creșterii vasculare ^[77,79] . IGF-1 mediază creșterea vasculară ^[79] , fiind un factor important în fazele I și II ale ROP.	Ib III
Standard	6.6. Infecțiile perinatale Medicul trebuie să prevină, să identifice și să trateze prompt și corect sepsisul pre- și postnatal.	B
Argumentare	Infecțiile perinatale provoacă răspuns inflamator și pot predispuce retina imatură la ROP și ROP severă ^[41,56,80,81] . Sepsisul pre- și postnatal, inclusiv cu fungi, precum Candida și chiar și bacteriemia au fost asociate direct cu ROP ^[31,35,41,56,82] .	Ib III
Argumentare	Este posibil ca citokinele inflamatorii să afecteze retina. Citokinele au capacitatea de a modula angiogeneza, pot avea atât activitate anti- cât și	Ia III

	pro-angiogenă, precum și activitate anti- și pro-inflamatorie. Coordonarea expresiei citokinelor, temporal și spațial, pare a fi necesară și importantă pentru dezvoltarea normală a retinei ^[41,80] .	
Argumentare	Infecția prenatală, ca de exemplu chorioamnionita, și creșterea/dereglarea nivelului proteinelor legate de inflamație, precum citokinele, se asociază cu nașterea prematură precum și cu morbidități importante – hemoragia intraventriculară (HIV), DBP, EUN și ROP ^[41,80,83] .	Ila III
Argumentare	Igiena corectă a mâinilor, managementul atent al antibioterapiei și intervențiile de ameliorare a calității pot reduce riscul de infecții nosocomiale și implicit de ROP ^[48,84] .	IV
Opțiune	Medicul poate indica administrarea de lactoferină la prematuri.	A
Argumentare	Lactoferina este o glicoproteină care leagă fierul, cu efecte antimicrobiene, antiinflamatorii și antioxidante ^[85] . Administrarea de lactoferină bovină s-a asociat cu reducerea semnificativă a incidenței sepsisului și a ROP severă care necesită tratament la prematurii cu GN mică și foarte mică ^[86,87] . Alte studii nu au observat însă efecte ale suplimentării cu lactoferină asupra incidenței ROP ^[88] .	Ia Ib
Standard	6.7. Hiperbilirubinemia Medicul trebuie să identifice și să trateze corect hiperbilirubinemia prematurului pentru a preveni apariția leziunilor cerebrale asociate acestei afecțiuni.	B
Argumentare	Există studii care susțin că niveluri serice mari de bilirubină ar avea efect protector împotriva ROP ^[89-91] (prin efectul antioxidant al bilirubinei) dar acest aspect este controversat: alte studii nu au identificat nici un efect al bilirubinei asupra ROP ^[92] iar altele au identificat chiar un risc crescut de ROP asociat nivelurilor mari ale bilirubinei serice, necesitând fototerapie ^[89,93-95] . Prevenirea și tratamentul prompt al hiperbilirubinemiei previn însă apariția icterului nuclear și a sechelelor sale severe.	Ila Ilb III IV
Recomandare	6.8. Anemia și transfuziile de sânge Se recomandă ca medicul să prescrie prematurilor suplimentare cu preparate de fier cu doză și durată ce ține cont de VG, GN, tipul de alimentație, terapia transfuzională sau cu eritropoietină (Epo).	B
Argumentare	Anemia prin deficit de fier se asociază cu deficite neurologice și de dezvoltare ^[96] . Excesul de fier poate avea efecte pro-oxidative (crește riscul ROP mai ales când este administrat în doză mare ca și component al transfuziilor sanguine sau ca adjuvant al terapiei cu Epo), interacionează cu metabolismul zincului, scade absorbția cuprului și a altor minerale (efect de competiție), crește riscul de infecție și poate interfera cu creșterea ^[97,98] .	III IV
Standard	Medicul trebuie să utilizeze cu judiciozitate transfuziile de sânge/concentrat eritrocitar pentru corectarea anemiei la prematuri.	A
Argumentare	Anemia, mai ales în prima săptămână de viață, se asociază cu rată crescută de ROP ^[31,99] . Transfuziile de eritrocite/sânge integral presupun o încărcare cu fier care determină formarea de specii reactive de oxigen, accelerează leziunile de tip oxidativ și predispun la ROP. În unele studii transfuziile au fost identificate drept factor de risc pentru ROP, alte studii au avut rezultate neconcludente din acest punct de vedere ^[12,56,99,100] . Transfuzia de hematii adulte crește brusc aportul de oxigen la nivel tisular cerebral, explicând riscul de ROP la prematurii cu VG sub 28 de săptămâni cu anemie severă prin expunere la hiperoxie și radicali liberi de oxigen ^[41,99] .	Ia III
Argumentare	Transfuzia precoce de concentrat eritrocitar în primele 10 zile de viață la prematurii cu VG <32 săptămâni și GN <1500 g crește riscul de ROP de 4 ori ^[101] . Alte studii au arătat risc crescut de ROP și în cazul transfuziilor administrate în primele 30 sau chiar 60 de zile de viață ^[101,102] .	Ila
Standard	Medicul trebuie să indice cu prudență administrarea de Epo la prematurii cu risc crescut de ROP.	A
Argumentare	Nivelurile serice reduse de Epo se asociază cu ROP, dar administrarea de Epo are rezultate conflictuale din punct de vedere al reducerii riscului de ROP ^[103-105] .	Ia
Argumentare	Eritropoietina este un factor de creștere reglat de oxigen cu acțiune similară asupra angiogenezei ca și VEGF, aflându-se într-o relație complexă cu	Ia Ib

	transfuzia de eritrocite și ROP ^[106] . Administrarea precoce de Epo reduce numărul și volumul transfuziilor precum și expunerea la un număr mare de donori la prematuri (beneficiul clinic fiind considerat însă limitat) fără a afecta alte prognostice clinice importante; de asemenea, administrarea de Epo în primele 8 zile de viață nu influențează rata de ROP (stadiul ≥ 3) ^[107,108] .	Ila
Argumentare	La prematur, administrarea tardivă de Epo reduce numărul de transfuzii, numărul de transfuzii/pacient dar nu și volumul total transfuzat/pacient; nu au fost notate influențe semnificative asupra altor prognostice clinice importante cu excepția tendinței de creștere a ratei ROP în unele studii ^[41,103] sau nici o influență asupra ratei ROP în alte studii ^[109] .	Ia
Standard	6.9. Trombocitopenia Medicul trebuie să identifice și să trateze corect trombocitopenia.	B
Argumentare	Trombocitopenia poate întârzia vascularizarea normală retiniană și se asociază cu risc crescut pentru ROP și ROP forma agresivă ^[31,41,110] . Trombocitele conțin o varietate de factori angiogenici (precum VEGF), au rol important în angiogeneza retiniană și se presupune că absența unor factori proangiogenici trombocitari la momentul diagnosticării ROP grad 1 (când creșterea vasculară este deficitară) poate crește riscul pentru forma proliferativă ^[31,81,111] .	III IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să utilizeze cu judiciozitate transfuzia trombocitară în tratamentul trombocitopeniei la prematuri.	B
Argumentare	Un număr redus de trombocite în faza de neovascularizație a ROP s-a asociat cu ROP severă și, în studii pe animale, transfuzia de trombocite suprimă neovascularizația ^[110] .	III
Opțiuni	6.10. Administrarea de antioxidanți Medicul poate lua în considerare administrarea de antioxidanți pentru prevenirea ROP la prematurii cu risc crescut dacă aceste substanțe prezintă eficiență și siguranță dovedite prin studii de calitate.	A
Argumentare	Nivelurile adecvate retiniene de vitamina A protejează fotoreceptorii de efectele nedorite ale hipoxiei și hiperoxiei ^[112] , inhibă progresia ROP prin efecte benefice directe asupra angiogenezei (reduce VEGF) și la nivel pulmonar (maturare pulmonară și a secreției de surfactant) ^[41,113] . Nivelul scăzut al vitaminei A în sângele cordonului ombilical a fost asociat cu apariția ROP ^[114] . Există studii care au demonstrat o tendință la reducerea ROP la prematurii cu GN extrem de mică tratați cu vitamina A intramuscular 3 doze de 10.000 UI/săptămână comparativ cu 2 doze de 10.000UI/săptămână ^[115] . Doze mari de vitamina A administrate precoce prematurilor cu risc de ROP au îmbunătățit funcția retinei la VPM de 36 de săptămâni ^[112] . Studii recente au demonstrat o tendință de reducere a incidenței și severității ROP ca urmare a suplimentării cu vitamina A ^[103,116,117] .	Ia Ib
Argumentare	Administrarea de superoxid-dismutază – antioxidant de primă linie la nivel mitocondrial – a dus la reducerea riscului de ROP sever la prematurii cu VG sub 25 de săptămâni într-un studiu multicentric, dar acest efect trebuie confirmat prin mai multe studii ^[118] .	Ila
Argumentare	Vitamina E a fost primul antioxidant folosit în cazul ROP dar, deși unele revizuii sistematice și meta-analize au demonstrat reducerea riscului de ROP severă ^[41,119,120] și cecitate, în unele din aceste studii suplimentarea cu vitamina E nu a avut efectele scontate asupra riscului de ROP de orice grad ^[41,103] sau a crescut riscul de sepsis, EUN și HIV ^[119] .	Ia Ib
Argumentare	Luteina și zeaxantina sunt antioxidanți prezenți la nivelul ochiului ^[121] care au fost studiați în scopul prevenirii ROP dar studiile de până acum au avut rezultate neconcludente ^[122] .	Ib III
Argumentare	Suplimentarea alimentației parenterale la prematuri cu L-cisteină (antioxidant, precursor al glutationului), cistină și N-acetilcisteină (antioxidant, precursor de cistină) nu a influențat semnificativ riscul de deces, DBP, ROP, EUN, leucomalacie periventriculară (LPV), HIV ^[123,124] .	Ib
Argumentare	Administrarea de D-penicilamină (antioxidant, supresor al biodisponibilității VEGF) în scopul prevenirii ROP s-a soldat cu rezultate neconcludente ^[125] .	Ia Ib
Argumentare	Un studiu randomizat controlat a evaluat administrarea de allopurinol pentru prevenirea ROP și nu a identificat beneficii ^[126] .	Ib

Argumentare	Nu există încă suficiente dovezi privind efectul benefic al administrării de statine, melatonină, resveratrol, coenzimă Q10 pentru prevenirea ROP ^[110] .	IV
Opțiuni	6.11. Administrarea de inhibitori de ciclo-oxigenază (COX) Medicul poate lua în considerare administrarea de inhibitori de ciclo-oxigenază pentru prevenirea ROP la prematurii cu risc crescut dacă aceste substanțe prezintă eficiență și siguranță dovedite prin studii de calitate.	A
Argumentare	Inhibitorii neselectivi ai COX – precum indometacinul și ibuprofenul, medicamente utilizate adesea și pentru tratamentul persistenței canalului arterial (PCA), descris ca factor de risc pentru ROP ^[56] – au ameliorat retinopatia indusă de oxigen și markerii de angiogeneză oculară pe modele animale ^[127] . În studiile clinice, administrarea sistemică sau topică de indometacin s-a soldat cu rezultate controversate – fie nu a influențat rata ROP, fie a crescut rata ROP severă ^[127] .	IIb III
Argumentare	Administrarea prenatală de dexametazonă – inhibitor neselectiv COX-2 – a redus rata și severitatea ROP în studii clinice ^[128] .	Ia
Argumentare	Un raport preliminar a indicat risc mai redus de progresie spre ROP sever la prematurii tratați cu ketorolac topic comparativ cu oxigenoterapia ^[129] , dar alte studii nu au identificat niciun efect benefic al ketorolacului topic versus instilații oculare placebo ^[127] .	Ila
Opțiuni	6.12. Administrarea de propranolol Medicul poate lua în considerare administrarea de propranolol per os pentru prevenirea ROP la prematurii cu risc crescut.	A
Argumentare	Administrarea orală și topică de propranolol (beta-blocant neselectiv al receptorilor adrenergici) a dus la reducerea incidenței ROP în câteva studii ^[110] și ar putea reduce progresia spre ROP stadiul 3 și nevoia administrării de agenți anti-VEGF și laserterapie ^[130] . Terapia pare mai eficientă în timpul fazei proliferative ^[41] , dar au fost semnalate efecte adverse ale acestei terapii (hipotensiune arterială, bradicardie) și, de aceea, mai sunt necesare informații în ceea ce privește eficiența și siguranța acestei terapii ^[110,130,131] .	Ib IIb
Recomandare	6.13. Administrarea de vitamina D Se recomandă ca medicul să indice suplimentare cu vitamina D din primele zile de viață ținând obținerea de nivele serice suficiente de vitamina D.	B
Argumentare	Efectele vitaminei D asupra retinei au fost sugerate de prezența receptorilor pentru vitamina D și 1α-hidroxilazei la nivelul retinei, de capacitatea vitaminei D de a modula angiogeneza retiniană prin intermediul VEGF și de efectele sale antiinflamatorii și antioxidante – toate sale potențial rol în dezvoltarea ochiului și sistemului vizual ^[132] . Apariția și severitatea ROP au fost corelate cu concentrațiile serice mai reduse de vitamina D la naștere și în primele 4 săptămâni de viață ^[132,133] .	Ila III
Standard	6.14. Administrarea postnatală de steroizi Medicul trebuie să indice cu precauție administrarea de corticosteroizi postnatal.	A
Argumentare	Expunerea postnatală precoce la steroizi (în primele 7 zile de viață) nu se asociază cu creșterea riscului de ROP severă ^[134] . Expunerea la corticosteroizi după vârsta de 7 zile ^[135] și după vârsta de 3 săptămâni ^[136] s-a asociat cu risc crescut de apariție a ROP severă și sepsis. Un studiu recent a demonstrat asocierea ROP severă, necesitând terapie, cu administrarea sistemică postnatal de corticosteroizi în doză totală mare (dexametazonă, la valoare prag de 8,95 mg/kgc) ^[35] . Trebuie, de asemenea, luat în considerare riscul crescut de paralizie cerebrală asociat cu administrarea postnatală de dexametazonă ^[90,110] .	Ia Ila III
Recomandare	6.15. Alte intervenții preventive Se recomandă ca medicul și asistenta din secțiile de neonatologie să minimalizeze expunerea ochilor prematurilor la lumină puternică.	A
Argumentare	Minimalizarea expunerii ochilor prematurilor la lumină a avut rezultate neconcludente în ceea ce privește reducerea ratei ROP, dar lumina continuă strălucitoare a fost asociată cu stres manifestat prin niveluri excesive de activitate, reducerea duratei de somn, bradicardie, afectarea creșterii și poate influența secundar dezvoltarea ochiului și retinei ^[83,137] . Reducerea	Ib IV

	expunerii la lumină stabilizează frecvența cardiacă (FC) și respiratorie (FR), presiunea arterială (TA) și activitatea motorie ^[126] .	
Standard	Medicul și asistenta trebuie să utilizeze măsuri de confort și minimalizare a durerii în cazul procedurilor dureroase aplicate prematurilor.	C
Argumentare	Metodele non-farmacologice și farmacologice de minimalizare a durerii, aplicate în funcție de intensitatea stimulului dureros, controlează durerea, ajută la stabilizarea SpO ₂ și reduc, indirect, riscul de ROP ^[31] .	IV
Opțiuni	Medicul poate indica suplimentarea cu IGF-1 la prematuri.	B
Argumentare	IGF-1 este un important regulator al creșterii, nivelurile serice reduse de IGF-1 la naștere fiind asociate cu risc crescut de ROP la prematurii foarte mici ^[138] . Studiile care au evaluat administrarea de mecasermin rinfabate (complex de IGF-1 și proteina sa de legare – rhIGFBP-3) pentru prevenirea ROP au arătat că rata ROP nu a fost influențată de această terapie, dar au existat reduceri semnificative ale ratelor de DBP și HIV ^[138,139] .	III

7. Diagnosticul diferențial al ROP

Standard	Medicul oftalmolog trebuie să diferențieze ROP de alte afecțiuni oculare ce pot să apară la prematuri (Anexa 8).	C
Argumentare	Diferite afecțiuni oculare necesită intervenții și terapii diferite. Unele afecțiuni oculare, precum hemoragiile vitreene, se pot asocia cu stadii active ale ROP ^[140] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să țină cont și să diferențieze ROP de anomalii asociate prematurității, inclusiv anomalii de dezvoltare a vascularizației retiniene, care pot afecta prognosticul vederii.	B
Argumentare	Prematuritatea crește riscul de ROP, atrofie optică, strabism, cataractă, afectarea corticală vizuală și chiar și prematurii fără anomalii retiniene la examinarea oftalmoscopică și fără factori aparenti de afectare corticală vizuală pot avea o acuitate vizuală scăzută ^[141] . Cauzele acestor probleme pot fi dezvoltarea retiniană anormală, leziuni ale retinei sau ale căilor optice secundare prematurității precum edemul macular, imaturitatea fotoreceptorilor, persistența stratului intern foveal retinian, subțierea stratului de fibre nervoase retiniene și/sau coroidale, LPV, HIV, anomalii microanatomice care pot fi evidențiate tomografic ^[2,141-144] .	Ila III IV
Opțiuni	Medicul poate utiliza ecografia oculară pentru a evalua opacitățile mediilor oculare care împiedică vizualizarea retinei.	C
Argumentare	Ecografia oculară permite evaluarea opacităților mediilor oculare (cataractă, hemoragii vitreene) ^[15] .	IV

8. Screeningul ROP

	8.1.Criteriile de screening	
Standard	Medicul neonatolog trebuie să solicite screening oftalmologic pentru toți nou-născuții prematuri cu VG ≤32 săptămâni sau GN ≤1500g.	B
Argumentare	Principalul factor de risc pentru ROP este prematuritatea ^[1,145] . ROP nu are semne clinice. Prematurii cu VG ≤32 săptămâni prezintă risc maxim pentru ROP severă ^[7,8,13,146,147] . Din 7843 prematuri cu VG medie de 28±3 săptămâni și GN medie 1099±259 g, 43,1% au prezentat ROP, 6,1% au avut ROP tip 1 și 6,3% ROP tip 2, 6,9% au necesitat tratament pentru ROP la ambii ochi. Același studiu multicentric a arătat că în cazul prematurilor cu GN sub 1251 g, 98,1% au prezentat ROP de tip 1 sau 2 ^[147] . Principalul obiectiv al screening-ului ROP este păstrarea sănătății vizuale a prematurilor prin identificarea celor cu risc și inițierea intervențiilor adecvate ^[148] .	III IV
Standard	Medicul neonatolog trebuie să solicite screening oftalmologic la prematurii cu VG >32 de săptămâni sau GN >1500 g dacă aceștia prezintă factori de risc perinatali (Anexa 6).	B
Argumentare	În țările dezvoltate, riscul de apariție a ROP la prematurii cu VG >32 săptămâni este scăzut ^[7,815,26,30,149] . Există însă anumite categorii de pacienți, ca de	III IV

	<p>exemplu nou-născuții prematuri ventilați mecanic, cei cu asfixie la naștere, EUN, șoc neonatal și alte afecțiuni (Anexa 6), în cazul cărora riscul de ROP există și la VG mai mari^[7,8,13,15,77,149]. În cazul prematurilor născuți în țările în curs de dezvoltare există riscul de apariție a ROP și la VG mai mari (32-37 săptămâni) în cazul folosirii nejudicioase a oxigenului; din acest motiv acest criteriu a fost introdus ca factor de risc^[13,26,150-152].</p>	
Opțiune	Medicul neonatolog poate folosi algoritmi de creștere postnatală în greutate sau algoritmi bazați pe monitorizarea parametrilor fiziologici pentru a identifica prematurii cu risc crescut pentru forme severe de ROP.	A
Argumentare	Algoritmii de creștere postnatală în greutate și cei bazați pe monitorizarea parametrilor fiziologici (SpO ₂ , FiO ₂ , FC) în prima lună de viață cu sensibilitate foarte mare (aproapiată de 100%) și rată de probabilitate negativă foarte mică (aproapiată de 0) pot fi folosiți pentru identificarea nou-născuților cu risc crescut pentru forme severe de ROP ^[153-157] . Folosirea unor astfel de algoritmi reduce numărul de examinări oftalmologice, dar prezintă riscul de a omite cazuri severe de ROP dacă sensibilitatea algoritmului nu este foarte mare, iar rata de probabilitate negativă nu este foarte redusă ^[62,77,145,155-157] . De asemenea, se recomandă ca algoritmii de creștere ponderală postnatală folosiți pentru predicția ROP severă să fie optimizați și validați ^[10,23,157] .	Ia III
	<p>8.2.Procesul de screening 8.2.1.Inițierea screeningului</p>	
Standard	Medicul neonatolog trebuie să inițieze screeningul ROP pentru toți copiii care îndeplinesc criteriile de screening înainte de externarea din maternitate.	A
Argumentare	Nedepistată la timp, ROP poate duce la cecitate ^[158] .	Ib
Standard	Medicul neonatolog trebuie să indice prima examinare pentru ROP la 4 săptămâni de la naștere sau la 30-31 săptămâni VPM, oricare din vârste este mai târzie.	A
Argumentare	Prima examinare trebuie realizată suficient de repede pentru a putea identifica primele semne de boală severă, dar, de asemenea, trebuie să permită vizualizarea clară a fundului de ochi (FO) ^[159] .	Ib
Argumentare	Indiferent de VG și GN, ROP severă apare în majoritatea cazurilor la VPM medie de 34-38 săptămâni ^[160] iar dezlipirea de retina apare, de obicei, între 38-42 săptămâni VPM ^[15] . Efectuarea screening-ului ROP la momentul optim reduce numărul de examinări la prematurii cu risc redus de ROP ^[23] .	IV
Argumentare	La prematurii cu VG de 22-25 de săptămâni ROP stadiul 3 nu apare înainte de VPM de 31 de săptămâni ^[23,161] . La prematurii cu VG <27 săptămâni vitrosul este tulbure și nu permite vizualizarea clară a FO, iar ROP are evoluție mai lentă ^[159] . Prematurii cu VG 27-32 săptămâni pot prezenta forme severe de ROP care necesită tratament la 28 de zile de viață ^[159] . Prematurii cu VG >32 săptămâni pot avea forme severe de ROP mai devreme de 4 săptămâni VCr, apariția ROP corelându-se cu VPM, nu cu VCr ^[8] .	Ib IIa IV
Standard	Medicul neonatolog trebuie să indice prima examinare pentru screeningul ROP înainte de externare pentru toți copiii cu VG>32 săptămâni care prezintă factori de risc, chiar dacă acest lucru are loc înainte de 28 de zile de la naștere.	A
Argumentare	Studiile arată că apariția ROP severă se corelează cu VPM, nu cu VCr, astfel că prematurii cu VG>32 săptămâni pot dezvolta ROP severă înainte de 28 de zile de viață ^[12,147,162,163] .	Ib IIa III
Standard	Medicul neonatolog curant trebuie să întocmească fișa standard de screening a ROP cu informațiile necesare despre nou-născut și mamă (Anexa 9).	E
Argumentare	Informațiile din fișa de screening ROP pot fi folosite pentru identificarea particularităților ROP la nivel local, regional și național.	E
	<p>8.2.2. Examinările de control</p>	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să indice următorul control pentru depistarea ROP la cel mult 7 zile în următoarele situații: - zona I vascularizație incompletă, fără ROP - zona I ROP stadiul 1 sau 2 - vascularizație incompletă extinsă posterior în zona II la limita dintre zona I și II - suspiciune de ROP formă agresivă - imposibilitatea de a stabili zona afectată (de ex. aspect tulbure al mediilor).	A

Argumentare	În acest interval de timp, formele de ROP enumerate mai sus se pot agrava ^[7,149,158] .	Ib IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să indice următorul control pentru depistarea ROP la 7-14 zile în următoarele situații: - vascularizație incompletă în zona II posterior - ROP stadiul 2 în zona II - ROP în zona I cu semne certe de involuție.	A
Argumentare	În acest interval de timp, formele de ROP enumerate mai sus se pot agrava ^[7,149,158] .	Ib IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să indice următorul control pentru depistarea ROP la 2 săptămâni în următoarele situații: - ROP stadiul 1 în zona II - vascularizație incompletă în zona II, fără ROP - ROP în zona II cu semne certe de involuție.	A
Argumentare	Evoluția ROP către o formă care necesită tratament poate avea loc în interval de 14 zile în aceste situații ^[7,23,149,158] .	Ib IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să indice următorul control pentru depistarea ROP la 2-3 săptămâni în următoarele situații: - ROP stadiul 1 sau 2 în zona III - ROP în involuție zona III.	A
Argumentare	În aceste situații ROP nu mai evoluează spre o formă care necesită tratament ^[7,23,158] .	Ib IV
Standard	8.2.3. Finalizarea screeningului Medicul oftalmolog trebuie să declare screeningul ROP încheiat la copiii care nu au dezvoltat ROP în momentul în care retina este vascularizată până în zona III, dar nu mai repede de 37 săptămâni VPM.	A
Argumentare	Screening-ul se poate încheia atunci când nu mai există risc de ROP formă severă. Dacă vasele retiniene au atins periferia retinei(zona III) și ora serrata nazal, nu mai există risc de apariție a unei forme severe de ROP ^[7,159,165] . În general, vascularizația retinei este completă la VPM de 40 săptămâni ^[15] .	Ib Ib IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să declare screeningul ROP încheiat la copiii cu ROP care nu au necesitat tratament dacă la cel puțin 2 examinări succesivesunt semne de inactivitate a ROP (vezi Cap. 5. Definiții) și/sau vascularizația retiniană a atins zona III, respectiv până la ora serrata vasele retiniene au mai puțin de 1 diametru papilar, fără să mai fie prezent țesut vascular anormal capabil de reactivare și progresie.	A
Argumentare	Dacă vasele retiniene au atins periferia retinei, respectiv zona III, nu mai există risc de recidivă a bolii ^[7,23,159,164-166] .	Ib Ib
Standard	8.2.4. Amânarea screening-ului Medicul curant neonatolog și medicul oftalmolog trebuie să decidă în echipă dacă este necesară amânarea screening-ului și să stabilească examinarea în cel mult o săptămână de la data amânării în această situație.	C
Argumentare	Examinarea oftalmologică nu trebuie să pună în pericol viața copilului, dar trebuie programată cât mai curând posibil pentru a nu se pierde perioada optimă de tratament ^[167] .	IV
Standard	Medicul neonatolog curant trebuie să noteze în foaia de observație a copilului motivul amânării examinării pentru depistarea ROP.	C
Argumentare	Un prematur instabil ca stare generală are risc crescut de a dezvolta ROP formă severă ^[15] .	IV
Standard	Medicul neonatolog curant trebuie să informeze părinții despre amânarea screening-ului și despre posibilele consecințe ale amânării ^[7,167] .	C
Argumentare	Conform Legii pacientului, aparținătorii legali ai copilului au dreptul să fie informați despre starea de sănătate a copilului ^[168] .	IV
Standard	8.2.5. Informarea părinților despre screeningul ROP Medicul neonatolog sau asistenta de neonatologie trebuie să informeze părinții verbal și prin materiale informative scrise despre screening-ul ROP înainte de examinarea oftalmologică(Anexa 10) ^[7,167] .	C
Argumentare	Informarea părinților/reprezentanților legali ai copilului este un drept al pacientului și unul dintre factorii importanți care duce la respectarea	III IV

	examinărilor de control ^[23,27,38,168] . Implicarea părinților permite optimizarea prognosticului oftalmologic al prematurilor ^[169] .	
Standard	Medicul neonatolog sau oftalmolog trebuie să informeze părinții despre rezultatul screening-ului și despre data următorului control ^[7,167] .	C
Argumentare	Informarea părinților/reprezentanților legali ai copilului este undrept al pacientului și unul dintre factorii importanți care duc la respectarea examinărilor de control ^[23,27,78] .	III IV
	8.3.Examinarea oftalmologică	
	8.3.1.Pregătirea și îngrijirea nou-născutului în timpul examinării	
Standard	La indicația medicului oftalmolog, cu 40-60 minute înainte de examinare asistenta trebuie să instileze nou-născutului picături midriatice pentru dilatarea pupilei.	C
Argumentare	Midriaza este esențială pentru diagnosticul corect al ROP și pentru reducerea duratei examinării ^[7,15,23,149,167] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să indice, pentru pregătirea examinării, instilarea oculară a unei combinații de tropicamidă 0,5-1% și fenilefrină 2,5%, câte 1 picătură în ambii ochi, de 2-3 ori, la interval de circa 5 minute.	A
Argumentare	Această combinație asigură o dilatare adecvată a pupilei fără efecte sistemice severe ^[170,171] .	Ib Ila
Opțiune	Ca alternativă, medicul oftalmolog poate indica pentru dilatarea pupilei o combinație de ciclopentolat 0,5% și fenilefrin 2,5%, câte 1 picătură în ambii ochi, de 2-3 ori, la interval de circa 5 minute.	B
Argumentare	Această combinație asigură, de asemenea, o dilatare adecvată fără efecte adverse sistemice care să pună în pericol viața nou-născutului ^[15,171,172] .	Ila Ilb
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să indice doza și concentrația celei mai reduse ale medicației utilizate pentru dilatarea pupilei.	B
Argumentare	Midriaticele pot produce albirea tegumentelor pleoapelor, intoleranță alimentară, creșterea TA ^[15] și scăderea FC, dar, folosite conform recomandărilor actuale, nu influențează circulația cerebrală și rata metabolică a consumului de oxigen ^[173] . Fenilefrina poate crește rezistența în căile aeriene, reduce complianța și volumul tidal și chiar poate produce stop cardio-respirator la prematurii cu DBP ^[149,174] . Efectele adverse posibile sunt direct proporționale cu doza ^[171] .	Ila IV
Recomandare	Se recomandă ca asistenta/medicul oftalmolog să folosească următoarele metode pentru a reduce absorbția sistemică a soluțiilor medicamentoase utilizate pentru dilatarea pupilei:	C
	<ul style="list-style-type: none"> - administrarea unei singure picături o dată - ștergerea surplusului de pe piele - ocluzia punctelor lacrimale. 	
Argumentare	S-a demonstrat că aceste măsuri reduc posibilele efecte adverse sistemice ^[175,176] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog și neonatolog să se asigure că în timpul examinării oftalmologice este disponibil personal specializat și echipament pentru reanimarea neonatală.	B
Argumentare	Au fost citate cazuri de distensie abdominală, diminuare a toleranței digestive, bradicardie, episoade de desaturare și apnee(exceptional au fost citate convulsii și aritmii) care au necesitat reanimare ^[15,149,175,177] .	Ila IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să examineze nou-născutul la interval de circa 60 minute de la ultima alimentație.	B
Argumentare	Soluțiile midriatice pot reduce motilitatea tubului digestiv, întârziind golirea stomacului. Acest interval este necesar pentru a minimaliza efectele adverse la nivelul tractului digestiv ^[149,177] .	Ila Ilb IV
Recomandare	Se recomandă ca asistenta să așeze nou-născutul în „cuib” sau să îl înfeșe în timpul examinării.	A
Argumentare	Înfășarea și poziționarea în ”cuib” cresc confortul nou-născutului în timpul examinării ^[27,175,178] dar înfășarea, ținerea în brațe și administrarea de sucroză/glucoză au redus doar durata plânsului comparativ cu examinarea prematurilor în pătuț ^[179] .	Ib Ila IV

Recomandare	Se recomandă ca medicul și asistenta să folosească metode de diminuare a durerii la examinarea retinei pentru ROP: înfășare, suzete, administrare de glucoză, lapte, paracetamol.	A
Argumentare	Examinarea oftalmologică pentru ROP este dureroasă ^[15] . Nici una din metodele de diminuare a durerii enumerate mai sus nu a determinat reducerea semnificativă a scorurilor de durere, eficiența lor fiind aproximativ egală, fie singure, fie în combinație, au fost obținute însă SpO ₂ mai bune și reducerea duratei plânsului ^[23,160,179-181] .	Ia Ib III
Standard	Pentru screeningul ROP asistenta trebuie să poziționeze prematurul înfășat în decubit dorsal și să stabilizeze capul și partea superioară a toracelui prematurului.	C
Argumentare	Mișcarea capului și toracelui copilului poate împiedica examinarea ^[15] .	
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să limiteze la maxim durata examinării.	B
Argumentare	Apariția efectelor adverse este strâns legată de durata examinării ^[15,175,177] .	Ila
Recomandare	Se recomandă ca în cazul prematurului instabil clinic, medicul oftalmolog să realizeze examinarea polului posterior fără a folosi depresor scleral.	A
Argumentare	Acest mod de examinare reduce disconfortul copilului și permite evidențierea semnelor de boală severă care necesită tratament urgent deși scade acuratețea examinării retinei periferice ^[160,175] .	Ib IV
Standard	Asistenta sau medicul oftalmolog trebuie să administreze 1-2 picături de anestezic local ocular cu 30-60 secunde înaintea examinării oftalmologice dacă se utilizează blefarostatul și indentatorul scleral.	A
Argumentare	Folosirea blefarostatului și a indentatorului scleral este dureroasă pentru noul-născut, iar utilizarea anesteziei locale reduce disconfortul ^[175,182,183] . Administrarea topică de proparacaină cu 30 de secunde înainte de examinarea oftalmologică s-a asociat cu reducerea scorurilor de durere mai ales în momentul folosirii blefarostatului și indentatorului ^[183] .	Ia Ib IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să noteze în foaia de observație/fișa de monitorizare a copilului reacțiile adverse apărute în timpul examinării.	B
Argumentare	Acest lucru este necesar pentru a lua măsurile necesare evitării reacțiilor adverse la examinările ulterioare ^[184] .	Ila
Recomandare	Medicul și asistenta din secția de neonatologie trebuie să monitorizeze cardio-respirator prematurii foarte mici (cu VG și GN mici) și după examinarea oftalmologică pentru ROP.	C
Argumentare	Circa 19-25% din prematurii cu VG și GN mici prezintă o creștere a frecvenței evenimentelor cardio-respiratorii în decurs de 24 de ore după screeningul ROP ^[149] .	IV
Recomandare	Medicul oftalmolog sau neonatolog pot recomanda acoperirea ochilor prematurului cu mască oculară de fototerapie după examinarea oftalmologică minim 4 ore de la instilarea de midriatice.	A
Argumentare	Acoperirea ochilor cu mască de fototerapie după examinarea oftalmologică a dus la reducerea evenimentelor de tip desaturare, bradicardie și apnee comparativ cu neprotejarea ochilor. Sensibilitatea la lumină poate avea rol în stresul legat de examinarea oftalmologică pentru screeningul ROP mai ales la prematurii cu VG mai mici, la cei intubați la momentul examinării, cu hemoragie intraventriculară și hiponatriemie ^[174] .	Ib
8.3.2. Tehnica de screening		
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să realizeze examinarea oftalmologică pentru screeningul ROP conform protocolului din Anexa 11.	C
Argumentare	Conform Articolului 30 din Legea pacientului, intervențiile medicale se pot efectua numai dacă există dotările necesare și personal acreditat ^[168] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să utilizeze numai oftalmoscopul indirect pentru screeningul ROP.	C
Argumentare	ROP evoluează dinspre periferia retinei, iar oftalmoscopul indirect permite vizualizarea periferiei retinei și un diagnostic corect (oftalmoscopul direct nu permite acest lucru) ^[7,8,12,15,23,148,167] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să utilizeze blefarostatul și indentatorul scleral de uz pediatric la examinarea oftalmologică pentru screening-ul ROP.	C
Argumentare	Aceste instrumente permit examinarea polului posterior și a periferiei retinei și ajută la diagnosticarea corectă a bolii ^[7,8,15,167] .	IV

Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să realizeze examinarea în condiții de semiobscuritate.	C
Argumentare	Semiobscuritatea permite vizualizarea detaliilor polului posterior și implicit reducerea duratei examinării ^[175] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog și asistenta care ajută la examinare trebuie să se spele pe mâini și să se dezinfecteze cu soluții omologate înaintea fiecărei examinări, conform protocoalelor instituționale.	A
Argumentare	Spălarea și dezinfecția corectă a mâinilor reprezintă cea mai eficientă metodă de reducere a riscului de infecții nosocomiale ^[84,174,175,185] .	Ia III
Standard	Medicul și asistenta trebuie să utilizeze mănuși sterile care trebuie schimbate înaintea examinării fiecărui pacient.	C
Argumentare	Prematurii au risc crescut pentru infecții nosocomiale ^[174,175] .	IV
	8.3.3. Sterilizarea instrumentarului	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să utilizeze pentru fiecare nou-născut blefarostat și indentator sterilizate prin autoclavare.	B
Argumentare	Aceste instrumente intră în contact cu mucoasele pe care le pot contamina, contribuind la apariția și răspândirea infecțiilor nosocomiale, iar curățarea și dezinfectarea cu soluție de alcool 70% nu este eficientă ^[7,23,175,186,187] .	IIB III IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să nu utilizeze pentru screening blefarostat și indentator dezinfectate cu isopropil alcool 70%.	B
Argumentare	Această metodă nu este eficientă pentru anumite bacterii și virusuri care pot produce infecții severe la nou-născut ^[188] .	IIB
Opțiune	Medicul oftalmolog poate să utilizeze blefarostatul și indentatorul scleral sterilizate cu peroxid de hidrogen stabilizat sau acid peracetic (metode chimice) spălate ulterior cu apă sterilă.	C
Argumentare	Instrumentele care vin în contact cu mucoasele sunt considerate semicritice și pot fi dezinfectate prin metode de dezinfectare de nivel înalt pentru prevenirea infecțiilor ^[179] .	IV
	8.3.4. Înregistrarea rezultatului screening-ului	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să noteze în fișa de retinopatie și în foaia de observație a nou-născutului stadiul ROP, zona, prezența factorului plus în conformitate cu clasificarea standardizată ICROP, data următorului control.	C
Argumentare	Aceste informații sunt necesare pentru monitorizarea evoluției ROP ^[7,8,15,16,23,167,175] .	IV
	8.3.5. Screeningul ROP la copiii externați sau transferați între unități	
Standard	Medicul curant neonatolog trebuie să noteze în biletul de externare și să informeze și verbal părinții despre rezultatul screeningului ROP, data și locul următorului control oftalmologic după externare.	B
Argumentare	Lipsa recomandării/programării pentru screening ROP la externare reprezintă principala cauză de neprezentare la screening ROP și implicit de evoluție nefavorabilă a bolii ^[15,23,167,189,190] . Toți prematurii, inclusiv cei fără ROP, au risc pentru probleme de vedere pe termen lung (de cauză oculară sau neurologică) ^[15,111] . Viciile de refracție pot să apară la prematurii și după ROP ușor și chiar și în absența ROP ^[11,15] .	III IV
Argumentare	Monitorizarea pe termen lung este esențială pentru optimizarea prognosticului vederii ^[15,23] .	IV
Standard	În cazul transferului spre o altă unitate, medicul curant neonatolog trebuie să comunice cu echipa medicală din spitalul unde se transferă prematurul pentru continuarea screening-ului ROP, notând în biletul de transfer data următorului control ^[23,167] .	B
Argumentare	Lipsa recomandării/programării pentru screening ROP la externare reprezintă principala cauză de neprezentare la screening ROP și implicit de evoluție nefavorabilă a bolii ^[15,23,167,189] .	III IV
	8.3.6. Alte metode de evaluare screening și monitorizare după screening	
Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog și oftalmolog să ia în considerare telemedicina pentru efectuarea screeningului și monitorizării ROP, respectiv fotografierea digitală specializată a retinei (de exemplu RetCam sau fotografierea cu telefoane smart) și transmiterea ulterioară a imaginilor pentru interpretare către un oftalmolog cu experiență.	A

Argumentare	Telemedicina s-a dovedit utilă și eficientă în screeningul și monitorizarea ROP permițând identificarea corectă și la timp a ROP ^[2,12,93,191-193] și instruirea pentru identificarea ROP, dar mai sunt necesare încă studii pentru standardizarea achiziției și interpretării imaginilor ^[2,193] . Screeningul ROP prin telemedicină are acuratețe mare pentru depistarea ROP, dar sensibilitatea este redusă în formele ușoare de ROP, vizualizarea retinei periferice poate fi deficitară iar medicii care folosesc acest procedeu au nevoie de instruire ^[12,16,194] . Telefoanele smart pot obține imagini de bună calitate, sunt accesibile, portabile și au cost redus, dar obțin imagini cu unghi de maxim 65 grade, având capacitate limitată de a vedea periferia și de a clasifica zona și stadiul ROP ^[93,195,196] .	Ia IIa III IV
Opțiune	Medicul neonatolog și medicul oftalmolog pot lua în considerare folosirea inteligenței artificiale pentru analiza automată a imaginilor obținute prin fotografierea digitală a retinei.	B
Argumentare	Analiza automată a imaginilor obținute prin fotografierea digitală a retinei de către inteligența artificială permite analiza imaginilor digitale, diagnosticul factorului plus, clasificarea severității ROP, evaluarea stadiului și zonei ROP, crearea de algoritmi de stratificare a riscului, reduc variabilitatea evaluării clinice, dar există încă probleme de generalizabilitate, validare și de reglementare medico-legală a acestui tip de analiză ^[12,93,197-201] .	IIa III IV
Opțiune	Medicul oftalmolog poate apela la tomografia în coerență optică în spectru digital (SD-OCT) portabilă pentru diagnosticul ROP.	C
Argumentare	Tomografia în coerență optică în spectru digital poate evidenția modificări dificil de evaluat clinic precum linia de demarcație între zona vasculară și cea avasculară, proliferările extraretiniene, prezența exsudatului retinian, detașarea periferică a retinei etc. ^[93] .	IV
Standard	În cazul ROP care are nevoie de tratament și ROP incert descoperite prin tehnica fotografierii digitale a retinei sau telemedicină, medicul oftalmolog trebuie să examineze retina prin oftalmoscopie indirectă înainte de tratament.	B
Argumentare	Acest tip de screening are acuratețe mare pentru depistarea ROP semnificativă, dar sensibilitatea este redusă în formele ușoare de ROP ^[2,16,195] .	

9.Tratamentul ROP

9.1. Indicațiile tratamentului ROP

9.1.1. Criteriile de tratament

Standard	Medicul oftalmolog trebuie să decidă tratamentul ROP în funcție de criteriile ETROP (Anexa 4).	A
Argumentare	Terapia precoce a ROP pre-prag reduce semnificativ riscul pentru prognostice nefavorabile ^[15,202,203] . Conform studiului ETROP, rezultatele funcționale și structurale la 6-9 luni VC sunt superioare în cazul tratamentului realizat înainte de a se atinge criteriile bolii "prag", termen utilizat în studiul CRYO-ROP (Anexa 4) ^[7,158,167,189] .	Ib III IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să indice tratamentul în ROP tip I cu risc crescut (Anexa 4): - orice stadiu de ROP în zona I cu factor plus - ROP stadiu 3 în zona I fără factor plus - ROP stadiile 2 sau 3 în zona II cu factor plus.	A
Argumentare	Tratamentul precoce al ROP tip 1 reduce semnificativ rezultatele nefavorabile după tratament, conform rezultatelor studiului ETROP ^[158,189] .	Ib III
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să ia în considerare tratamentul pentru ROP stadiul 2 zona II cu factor plus în funcție de experiența și condițiile locale.	A
Argumentare	Conform studiului ETROP, rezultate funcționale și structurale mai bune se obțin dacă ROP se tratează înainte de a se ajunge la stadiul "prag" (termen utilizat în studiul CRYO-ROP) ^[15,96,158,202,203] .	Ib III
Recomandare	Dacă tratamentul laser este indicat doar pentru un ochi, ochiul congener neîntrunind criteriile menționate în ghid, se recomandă ca medicul oftalmolog să ia decizia tratamentului ochiului congener.	B
Argumentare	Decizia tratării ochiului congener se ia punând în balanță tratamentul unui ochi care nu are indicație de tratament la momentul respectiv cu riscurile unei	III

	anesteziei repetate la interval scurt de timp (în eventualitatea că ochiul congener atinge în câteva zile indicația terapeutică) ^[15,204] .	
	9.1.2. Momentul efectuării tratamentului	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să trateze ROP forma agresivă în cel mult 48 ore de la momentul diagnosticului.	C
Argumentare	ROP forma agresivă evoluează rapid către dezlipire de retină și orbire în lipsa tratamentului ^[167] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să trateze ROP care are indicație de tratament – ROP tip 1 – în decurs de 48-72 de ore de la momentul diagnosticului ^[7,158,167] .	A
Argumentare	În această situație, în lipsa tratamentului, evoluția va fi în proporție de 50% către dezlipire de retină și orbire ^[15,16,158,203-206] .	Ia Ib
Standard	Medicul oftalmolog și neonatolog trebuie să consemneze în foaia de observație și să informeze părinții despre motivul amânării tratamentului în cazul pacientului instabil și să reconsidere tipul și momentul tratamentului.	C
Argumentare	Momentul tratamentului se decide în funcție de severitatea bolii și de starea generală a copilului. Conform Legii pacientului, aparținătorii legali ai copilului au dreptul să fie informați despre starea de sănătate a copilului ^[168] .	IV
	9.1.3. Informarea părinților despre necesitatea tratamentului	
Standard	Medicul oftalmolog și/sau neonatolog trebuie să informeze părinții sau aparținătorii copilului verbal și prin materiale informative scrise despre necesitatea tratamentului și posibilitățile de tratament (Anexa 12) ^[167] .	C
Argumentare	Pacienții și aparținătorii legali au dreptul să fie informați despre starea de sănătate a copilului ^[168] . Părinții trebuie să primească informații detaliate despre posibilitățile terapeutice existente, riscurile și beneficiile acestora și prognostic (Anexa 12) ^[15] . Implicarea părinților permite optimizarea prognosticului oftalmologic al prematurilor ^[169] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog sau neonatolog trebuie să ceară părinților sau aparținătorilor legali să-și exprime acordul prin semnarea formularului de consimțământ informat pentru tratament (Anexa 12) ^[167] .	C
Argumentare	Orice intervenție medicală necesită consimțământul scris al pacientului sau aparținătorilor legali ^[167,168] .	IV
Standard	Medicul care asigură anestezia nou-născutului trebuie să informeze părinții verbal și prin material informativ scris despre modalitatea de anestezie folosită și să obțină semnarea consimțământului informat de către părinți/reprezențați legali ^[167] .	C
Argumentare	Orice intervenție medicală necesită consimțământul scris al pacientului sau aparținătorilor legali ^[167,168] .	IV
	9.2. Tratamentul ROP	
	9.2.1. Alegerea metodei de tratament	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze terapia cu anti-VEGF intravitrean în ROP zona I, respectiv forma agresivă și stadiile 1-3 cu factor plus și stadiul 3 fără factor plus.	A
Argumentare	Conform studiilor actuale, terapia cu anti-VEGF intravitrean este superioară din punct de vedere al rezultatelor structurale și funcționale fotocoagulării laser în aceste stadii de ROP ^[207-209] .	Ia Ib Ila
Opțiune	Medicul oftalmolog poate opta pentru fotocoagularea laser în ROP zona I ca formă alternativă de tratament.	B
Argumentare	Studiile clinice arată rezultate pozitive prin tratament laser în ROP zona I, dar inferioare tratamentului cu anti-VEGF intravitrean ^[207-211] .	Ia Ib
Opțiune	Medicul oftalmolog poate opta pentru laserterapie sau injectare intravitreană de anti-VEGF ca tratament în ROP zona II posterior.	A
Argumentare	Studiile actuale arată rezultate asemănătoare ale celor două variante terapeutice pentru această formă de ROP ^[207,208] .	Ib Ila
Standard	În situațiile de mai sus, medicul oftalmolog trebuie să aleagă metoda de tratament, anti-VEGF sau laserterapie, cu acceptul părinților sau tutorei legale, după ce aceștia au fost corect informați despre posibilitățile terapeutice și despre rezultatele acestora.	A
Argumentare	Orice persoană are dreptul la îngrijire medicală de cea mai înaltă calitate disponibilă, iar părinții trebuie informați privind metodele de tratament existente, riscurile, beneficiile și prognosticul pe termen lung al terapierilor ^[167,168] .	Ib III IV

Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să efectueze terapia prin fotocoagulare laser în ROP localizată în zona II (stadiul 2 sau 3 cu factor plus).	A
Argumentare	Conform studiului ETROP, laserterapia este tratamentul standard recomandat în ROP localizată în zona II. Date recente indică faptul că administrarea de aflibercept este indicată în ROP zona II (stadiul 2+ sau 3+) și în ROP agresivă posterioară ^[19,20,212,213] . De asemenea, bevacizumab este eficient în terapia ROP zona II posterior ^[213,214] .	Ia III
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze tratamentul cu anti-VEGF intravitrean în următoarele situații: - prematuri instabili, când starea generală nu permite anestezia - prezența hemoragiei vitreene - pupilă rigidă - tunica vasculosa prezentă care împiedică vizualizarea fundului de ochi.	A
Argumentare	În aceste situații terapia cu anti-VEGF intravitrean reprezintă singura soluție de stopare a progresiei ROP ^[207-211] .	Ia Ib
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să efectueze terapia cu anti-VEGF intravitrean când nu se poate efectua tehnic terapia prin fotocoagulare laser și când nou-născutul nu poate fi transferat în alt centru.	A
Argumentare	În această situație, terapia cu anti-VEGF intravitrean reprezintă singura soluție de stopare a progresiei ROP ^[207-211] .	Ia Ib
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să efectueze cu prudență tratament cu anti-VEGF intraocular în ROP stadiul 4.	B
Argumentare	Studiile arată că administrarea de anti-VEGF în aceste situații poate conduce la dezlipire de retină ^[215] .	Ila
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze laserterapia și administrarea intravitreană de anti-VEGF în condiții de sterilitate.	A
Argumentare	Aceste proceduri sunt invazive și pot angrena inocularea de germeni intraocular și infecția globului ocular; mănușile, masca, halatele sterile și instrumentele de unică folosință/sterile previn apariția infecțiilor cu punct de plecare ocular ^[174,208,209,216-218] .	Ia Ib IIb III
Recomandare	La alegerea medicației anti-VEGF se recomandă ca medicul oftalmolog să țină cont de tipul ROP (zonă, stadiu), efectele benefice și riscurile demonstrate în studii, recomandările de administrare ale producătorului și disponibilitatea acestor medicamente. (Anexa 13)	A
Argumentare	Medicația anti-VEGF influențează în mod diferit succesul terapiei în funcție de severitatea și localizarea ROP; bevacizumabul (deși off-label, cel mai larg folosit medicament anti-VEGF în tratamentul ROP) reduce nivelul circulant al VEGF timp mai îndelungat comparativ cu ranibizumabul și afliberceptul, terapia cu ranibizumab se asociază cu rată mai mare a nevoii de repetare a terapiei, ranibizumab neinfluențând semnificativ nivelul VEGF ^[1,219] . Afliberceptul are afinitate mare pentru receptorii VEGF, blochează complet VEGF-A dar și alți factori incriminați în vascularizarea patologică precum VEGF-B și factorii placentari de creștere 1 și 2, are timp de înjumătățire intravitrean de circa 7 zile, perioadă de acțiune de până la 2 ½ luni, rată de regresie a ROP după injectare de 81-97% și rată de recurență a ROP de 4,8-16% ^[93,212,220-222] . Studiile existente în prezent nu au evidențiat efecte adverse ale administrării agenților anti-VEGF asupra neuro-dezvoltării comparativ cu fotocoagularea laser ^[93,212] .	Ia Ib IIa III
Argumentare	O meta-analiză recentă a comparat agenții anti-VEGF cu fotocoagularea laser și a arătat următoarele: comparativ cu agenții anti-VEGF, în ceea ce privește necesitatea repetării tratamentului, terapia laser a avut o rată semnificativ mai mică și durata de timp mai mare între tratamente, dar o rată mai mare de dezlipire de retină, miopie și anizometropie ^[223] .	Ia
Argumentare	O altă meta-analiză recentă a arătat rate de succes ale unei singure intervenții (o singură ședință de terapie laser sau o singură injectare de agent anti-VEGF) de 89,3% pentru fotocoagularea laser, 87,0% pentru bevacizumab, 80,7% pentru aflibercept și 74,0% pentru ranibizumab. Terapia laser s-a asociat cu nevoie semnificativ redusă de repetare a tratamentului comparativ cu ranibizumab în ROP tip 1 (zona I și II combinate). Durata de timp până la repetarea tratamentului a fost semnificativ mai mare în cazul aflibercept și	Ia

	bevacizumab comparativ cu ranibizumab. În ROP zona I, rata de succes a unei singure intervenții a fost de 91,2% cu bevacizumab, 78,3% cu ranibizumab și 65,9% cu terapia laser ^[219] . Ranibizumab, comparativ cu bevacizumab, s-a asociat cu rate mai mari de recurență și repetarea tratamentului și rate mai mici de miopie. Comparativ cu aflibercept, ranibizumab a avut rate mai mari de recurență și repetarea tratamentului ^[219] .	
Standard	Medicul trebuie să evite folosirea crioterapiei ca metodă de tratament în ROP ori de câte ori este posibilă efectuarea terapiei laser sau administrarea intravitreană de agenți anti-VEGF.	B
Argumentare	Comparativ cu crioterapia, fotocoagularea laser are eficiență similară și prognostice vizuale mai bune ^[4,224-226] . Crioterapia necesită anestezie generală și se asociază cu inflamație, distrugerii tisulare semnificative și risc crescut de miopie și miopie severă comparativ cu fotocoagularea laser ^[11,15] .	III
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze sau să recomande chirurgie vitreo-retiniană în formele severe de ROP în cazul eșecului fotocoagulării laser și/sau administrării intravitreene de agenți anti-VEGF când apare progresia către dezlipire de retină.	C
Argumentare	Chirurgia vitreo-retiniană este un tratament chirurgical major destinat formelor de ROP cu dezlipire de retină ^[15] .	IV
	9.2.2. Protocolul de laserterapie	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze fotocoagularea laser conform protocolului din Anexa 14.	B
Argumentare	Intervențiile medicale se pot efectua numai dacă există dotările necesare și personal acreditat ^[167,168] . Un protocol standardizat minimizează variațiile de practică clinică și optimizează prognosticul ^[17] .	III IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze terapia laser în analgoză sau în anestezie generală.	B
Argumentare	Terapia laser este o procedură dureroasă ^[167,227] , iar durerea crește riscul de apnee, instabilitate hemodinamică, creșterea presiunii intracraniene, leziuni cerebrale, iar pe termen lung poate determina alterări ale procesării durerii ^[160] .	III IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze fotocoagularea laser folosind sisteme laser binoculare.	C
Argumentare	Aceste sisteme au o precizie mai mare și permit o mai bună titrare a intensității laserului ^[15] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze laserterapia transpupilar cu laser fotocoagulator prevăzut cu filtru de protecție pentru lungimea de undă a laserului respectiv.	C
Argumentare	Filtrul este obligatoriu pentru protecția medicului și a personalului medical din încăperea unde se realizează laserterapia ^[228] .	IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să aplice impacte laser aproape confluențe la nivelul retinei avasculare, distanța între impacte fiind de 0,5-1 diametru impact laser.	A
Argumentare	Studiile clinice arată reducerea semnificativă a ratei de progresie a ROP prin aplicarea laserului în acest mod ^[158,167,229] .	Ib III
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să aplice impacte confluențe (distanța între impacte fiind 0,5 diametru impact laser) în tratamentul ROP zona I.	A
Argumentare	Studiile arată că în aceste situații procentul de evoluție favorabilă este mai mare decât în cazul laserterapiei cu impacte aplicate la distanța de 1-1,5 diametru impact laser între impacte ^[229] .	Ib III
Recomandare	Se recomandă ca după fotocoagularea laser medicul oftalmolog să indice administrarea de agenți cicloplegici și/sau steroizi și/sau antibiotice topice.	C
Argumentare	Hiperemia și edemul pleoapelor și conjunctivei ce pot să apară secundar intervenției cedează spontan, agenții cicloplegici, steroizii și antibioticele topice pot ajuta la reducerea iritației, inflamației și a riscului de infecții oculare postintervenție ^[23,84,171] .	IV
Standard	Medicul neonatolog sau anestezist trebuie să monitorizeze cardio-respirator nou-născutul în timpul și 24 de ore după tratament, conform protocolului local pentru proceduri chirurgicale la nou-născuți.	C
Argumentare	Intervențiile medicale se pot efectua numai dacă există dotările necesare și personal acreditat ^[167,168] . Un protocol standardizat minimizează variațiile de	IV

practică clinică și optimizează prognosticul^[17]. Intubația și asistarea respiratorie pot fi necesare în timpul sau după laserterapia retiniană; de asemenea, au fost citate apnee, bradicardie, convulsii și chiar stop cardio-respirator în timpul intervenției^[15].

9.2.3. Protocol pentru administrarea de agenți anti-VEGF

Standard	Medicul oftalmolog trebuie să realizeze administrarea de anti-VEGF conform protocolului din Anexa 15.	C
Argumentare	Intervențiile medicale se pot efectua numai dacă există dotările necesare și personal acreditat ^[167,168] . Un protocol standardizat minimizează variațiile de practică clinică și optimizează prognosticul ^[17] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să administreze injecțiile intravitreene cu anti-VEGF în anestezie topică sau în analgezie.	B
Argumentare	Injecția intravitreană a unei substanțe este de foarte scurtă durată și nedureroasă în condițiile anesteziei topice ^[230] .	Ila
Opțiune	Medicul oftalmolog poate să administreze injecțiile intravitreene și în analgezie.	B
Argumentare	Tipul de anestezie se poate decide în funcție de starea generală a nou-născutului și de experiența medicului oftalmolog, dar injecția de agenți anti-VEGF nu necesită, în general, sedare, fiind o procedură mai puțin dureroasă și mai rapidă decât fotocoagularea laser ^[4,15,231] .	III
Standard	Înainte de efectuarea injecției de agenți anti-VEGF, medicul oftalmolog trebuie să se asigure că nu există infecție locală oculară și obstrucție de duct lacrimal.	C
Argumentare	Prezența acestor complicații poate crește riscul de endoftalmită, o complicație rară dar devastatoare ^[84] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să injecteze doza minimă de agent anti-VEGF demonstrată ca eficientă pentru regresia ROP în studii clinice.	A
Argumentare	Până în prezent bevacizumab se administrează la prematuri ca medicație off-label dar nu există studii clinice care să evidențieze efectele adverse la nivel sistemic și nici doza optimă pentru fiecare agent anti-VEGF ^[148,207,209] . Studiile pe termen scurt și mediu de până acum nu au notat însă efecte adverse asupra neuro-dezvoltării ^[232] .	Ia Ila
Standard	În cazul utilizării bevacizumab medicul oftalmolog trebuie să folosească doze mai mici sau de maxim jumătate din doza recomandată la adult, respectiv de 0,625 mg sau mai puțin.	A
Argumentare	Volumul ocular al nou-născutului este de aproximativ 1/3 din volumul ocular al adultului ^[233] .	III
Argumentare	Studiile clinice au demonstrat efecte favorabile la aceste doze. Doza minimă care a demonstrat efect favorabil în ROP este de 0,031 mg ^[207-209,234] .	Ib Ila
Opțiune	Medicul oftalmolog poate folosi și alți agenți anti-VEGF (în afara bevacizumabului) a căror eficiență în tratamentul ROP a fost demonstrată prin studii clinice (Anexa 13).	
Argumentare	Studiile clinice de până acum confirmă eficiența următorilor agenți anti-VEGF pentru tratamentul ROP: ranibizumab (în doze de 0,12-0,3 mg) ^[207,209,235-237] dar cu rată de recurență mai mare a ROP comparativ cu bevacizumab ^[4] , pegaptanib (în doze de 0,3 mg) ^[93,205] și aflibercept (în doze de 0,4-1 mg) ^[207,238,239] (non-inferior terapiei laser din punct de vedere al ratei de succes la 24 de săptămâni, rata de succes fiind însă mai mare decât cea a laser-terapiei) ^[212] .	Ia Ib III
Standard	Se recomandă ca medicul oftalmolog să injecteze agentul anti-VEGF la cca 0,75-2 mm de limbul anatomic, dar nu la mai mult de 2,5 mm de limb.	C
Argumentare	Studiile clinice și experimentale arată că în acest mod efectele adverse la nivel local au frecvență redusă ^[84,206,230] . Injecția la peste 2,5 mm distanță de limb predispune la hemoragii vitreene sau dezlipire de retină ^[84] .	Ilb III
	9.2.4. Oxigenoterapia	
Opțiune	Medicul poate indica administrarea suplimentară de oxigen/creșterea FiO ₂ administrate la prematurii diagnosticați cu ROP pre-prag.	A
Argumentare	Hiperoxia reduce producția de factori angiogenici în retina hipoxică și ar putea preveni progresia spre ROP prag ^[15] . Studiul STOP-ROP a arătat însă că menținerea SpO ₂ la valori de 96-99% versus 89-94% nu a dus la diferențe	Ib III

semnificative în ceea ce privește progresia ROP pre-prag dar a crescut riscul de evenimente adverse respiratorii, mai ales la prematurii cu DBP^[240].

9.2.5. Protocol de analgosedare/anestezie generală pentru fotocoagularea laser

Standard	Medicul neonatolog sau anestezist trebuie să realizeze analgosedarea sau anestezia generală prin intubație oro-traheală conform protocolului unității (exemplu de protocol în Anexa 16).	C
Argumentare	Fotocoagularea laser este o procedură dureroasă, necesitând analgezie și sedare intravenos și topic ^[15,160,174] . Intervențiile medicale se pot efectua numai dacă există dotările necesare și personal acreditat ^[168] . Un protocol standardizat minimizează variațiile de practică clinică și optimizează prognosticul ^[17] .	IV
Standard	Medicul neonatolog/anestezist sau asistenta de neonatologie/anestezie trebuie să asigure administrarea oxigenului, la nevoie, pe toată durata intervenției.	B
Argumentare	La această vârstă există un risc crescut de evenimente hipoxice, bradicardie și apnee ^[227,241] .	III
Standard	Medicul neonatolog sau anestezist trebuie să indice repaus digestiv 3-4 ore înainte de intervenție (3 ore pentru lapte de mamă și 4 ore pentru formula de lapte) și trebuie să se asigure de existența unei linii venoase.	C
Argumentare	Repausul digestiv previne aspirația oro-traheală. Linia venoasă asigură sedarea și nutriția parenterală pentru evitarea hipoglicemiei ^[23,345] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog să indice administrarea de midazolam 0,1 mg/kg/doză și fentanyl 1 μg/kg/doză cu 30 de minute înaintea laserterapiei, doza putând fi repetată la nevoie.	C
Argumentare	Laserterapia este o procedură dureroasă și necesită atât sedare (realizată, de exemplu, cu midazolam) cât și analgezie (realizată, de exemplu, cu fentanyl) ^[15,174,241] .	IV
Opțiune	Medicul neonatolog poate indica înainte de laser-terapie administrarea de propofol 50-200 μg/kg/min și fentanyl 1 μg/kg/doză în funcție de răspunsul pacientului.	C
Argumentare	Laserterapia este o procedură dureroasă și necesită atât sedare, realizabilă cu propofol, cât și analgezie, realizabilă cu fentanyl ^[242] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog/anestezist să realizeze procedura de analgosedare individualizat, cu sau fără intubare oro-traheală, în funcție de starea prematurului și riscul acestuia de complicații.	B
Argumentare	Asigurarea suportului ventilator poate fi necesară la copiii cu patologie respiratorie specifică prematurității (precum DBP) la care sedarea poate duce la deprimarea centrului respirator ^[174,242] .	III IV
Opțiune	Medicul anestezist/neonatolog poate opta pentru anestezie endotraheală inhalatorie și relaxare neuro-musculară dacă situația locală permite acest lucru.	C
Argumentare	Laserterapia se poate realiza în blocul operator în funcție de condițiile locale mai ales în cazul copiilor care nu mai pot fi internați într-o maternitate (au depășit perioada neonatală, respectiv 44 săptămâni VC pentru nou-născutul prematur) ^[242,243] .	IV
Standard	Medicul neonatolog/anestezist trebuie să monitorizeze funcțiile vitale continuu, pe toată durata intervenției.	C
Argumentare	La această vârstă există un risc crescut de evenimente hipoxice, bradicardie și apnee ^[23,174,227,241,242] .	III IV
Standard	Medicul neonatolog/anestezist trebuie să indice administrarea de Paracetamol supozitor sau intravenos după intervenție laser.	C
Argumentare	Laser-terapie este o procedură dureroasă ^[241,242] .	IV
Standard	Medicul neonatolog/anestezist trebuie să indice reluarea alimentației enterale după intervenție în momentul în care pacientul a revenit la starea anterioară sedării.	C
Argumentare	Revenirea la starea anterioară sedării certifică restabilirea reflexelor, inclusiv cel de deglutiție ^[23,241,242] .	IV
Standard	Medicul neonatolog/anestezist sau asistenta din secția de terapie intensivă trebuie să monitorizeze funcțiile vitale ale nou-născutului după intervenție.	C

Argumentare	La această vârstă există un risc crescut de evenimente hipoxice, bradicardie și apnee ^[174,227,241,242] .	IV
Standard	9.2.6. Locul efectuării tratamentului Medicul oftalmolog trebuie să efectueze laserterapia în unitatea de terapie intensivă neonatală sau în blocul operator, în funcție de situația locală.	B
Argumentare	Întrucât terapia laser necesită analgosedare sau chiar anestezie generală cu intubare oro-traheală, este obligatorie prezența personalului medical specializat și a aparatului pentru intervenție promptă în situații de urgență ^[15,23,167] .	III IV
Standard	Medicul neonatolog, respectiv medicul anestezist, trebuie să efectueze procedura de analgosedare, respectiv anestezia generală, în unitatea de terapie intensivă neonatală sau în blocul operator.	B
Argumentare	Întrucât în timpul laserterapii pot să apară efecte adverse care pot pune viața nou-născutului în pericol, prezența personalului medical specializat și a echipamentelor medicale adecvate permit intervenția promptă în situații de urgență ^[167,227] .	III IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze injecțiile intravitreene cu anti-VEGF în unitatea de terapie intensivă neonatală sau blocul operator, în funcție de situația locală.	A
Argumentare	Tratamentul trebuie efectuat în condiții sterile, iar prezența personalului medical specializat și a echipamentelor medicale adecvate permit intervenția promptă în situații de urgență ^[205-207] .	Ia Ib Ila

10. Monitorizarea oftalmologică

Standard	10.1. Monitorizarea oftalmologică după tratament Medicul oftalmolog trebuie să examineze nou-născutul la 5-7 zile după terapia laser.	A
Argumentare	Experiența clinică a demonstrat că dacă la 7 zile post-laser boala a regresat, evoluția pe termen lung a ROP este în toate cazurile favorabilă ^[7,167] .	Ib IV
Argumentare	Examinarea la 5-7 zile după laser-terapie permite evidențierea complicațiilor la nivelul polului anterior și managementul corect al acestora ^[244] .	III
Standard	Dacă la 7-14 zile post-laser ROP nu prezintă semne de regresie, medicul oftalmolog trebuie să programeze o nouă ședință de terapie laser în maxim 72 de ore.	A
Argumentare	Observațiile clinice arată că în majoritatea acestor situații cauza persistenței semnelor de boală activă este terapia laser insuficientă ^[158,167,206] .	IB IV
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să examineze repetat nou-născutul după laser-terapie până la regresia completă a ROP.	A
Argumentare	Regresia completă a ROP previne reactivarea bolii ^[158] .	Ib
Standard	În cazul injecțiilor intravitreene cu anti-VEGF medicul oftalmolog trebuie să efectueze primul consult oftalmologic la 24-48 ore de la intervenție.	B
Argumentare	Acest consult este necesar pentru depistarea unor eventuale semne de endoftalmită și pentru intervenție promptă terapeutică întrucât administrarea de anti-VEGF intraocular este o procedură invazivă ^[234] .	Ila
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să efectueze evaluarea oftalmologică pentru a aprecia involuția ROP la 7 zile de la injecția cu anti-VEGF.	B
Argumentare	Semnele clare de involuție a ROP nu apar mai devreme de 7 zile ^[26] .	III
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să examineze periodic prematurii tratați cu anti-VEGF intraocular cel puțin până la 65-69 săptămâni VPM, minim 35 de săptămâni de la ultima injecție, respectiv până la observarea vascularizării complete a retinei.	A
Argumentare	S-au citat cazuri de recidivă tardivă a ROP la cazurile tratate cu anti-VEGF intravitrean, cu frecvența cea mai mare între 37-60 săptămâni VPM (Anexa 4) ^[1,25,26,148,206,245,246] . Reactivarea ROP poate progresa mai lent decât ROP inițial, poate fi subtilă și se poate vindeca cu fibroze ^[25] .	Ib III
Argumentare	La nivelul retinei periferice a prematurilor tratați cu agenți anti-VEGF poate să persiste o zonă care nu se va vasculariza niciodată – retină avasculară, zonă cu risc de reactivare tardivă a ROP. Nu există un consens legat de	IV

	managementul acestei arii avasculare pentru că arii de acest tip pot apărea și în cazul ROP cu regresie spontană ^[37] .	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să trateze recidiva ROP apărută după injecția intraoculară cu anti-VEGF prin fotocoagulare laser sau prin repetarea injectării de anti-VEGF.	A
Argumentare	Atât fotocoagulara laser cât și repetarea injecției cu anti-VEGF au condus la regresia ROP în majoritatea situațiilor de injectare intravitreană de anti-VEGF în antecedente ^[26,205,206,245] .	Ib Ila III
Recomandare	Se recomandă ca după injecția intraoculară de anti-VEGF examinarea periferiei retiniene să se realizeze prin angiofluorografie retiniană la aproximativ 60-65 săptămâni VPM pentru a decela arii de retină avasculară și anomalii vasculare retiniene.	B
Argumentare	Terapia anti-VEGF întârzie vascularizarea retiniană și cca 18% din cazurile tratate cu bevacizumab intravitrean nu se vascularizează complet, ceea ce poate duce la reactivare și dezlipire de retină la 2,5-3 ani după tratament; se recomandă terapie laser atunci când aria avasculară periferică este mai mare de 2 DP pentru a împiedica reactivarea tardivă a ROP ^[247] .	Ila
	10.2. Monitorizarea oftalmologică pe termen lung	
Standard	Medicul oftalmolog trebuie să recomande controale periodice pentru detectarea altor afecțiuni oftalmologice legate de ROP la copiii care au avut ROP stadiile 2, 3 sau 4.	B
Argumentare	Acești copii sunt predispuși la afecțiuni/complicații oftalmologice care trebuie tratate la vârstă mică (Anexa 5) ^[15,247-249] . Monitorizarea atentă poate reduce impactul erorilor de refracție și al strabismului. Formele severe de ROP prezintă risc de afectare vizuală severă, inclusiv cecitate ^[15] .	III IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să indice control oftalmologic la 4-6 luni după regresie la copiii cu ROP care au avut nevoie de tratament.	C
Argumentare	Copiii care au avut forme severe de ROP prezintă un risc crescut de sechele oftalmologice (Anexa 5) ^[7,15] . Monitorizarea pe termen lung este esențială pentru optimizarea prognosticului ^[15] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul oftalmolog să indice examinarea oftalmologică periodică la interval de 1-2 ani pentru prematurii fără ROP sau care au avut ROP minor.	B
Argumentare	Deși 90% din ROP stadiul 1 și 2 regresează spontan, acești copii pot dezvolta în timp afecțiuni oftalmologice cu impact asupra dezvoltării lor ulterioare (Anexa 5) ^[7,15] . Toți prematurii, inclusiv cei fără ROP, au risc pentru probleme de vedere pe termen lung (de cauză oculară sau neurologică) ^[15] . Monitorizarea pe termen lung este esențială pentru optimizarea prognosticului ^[15,16] .	IV
Argumentare	Un studiu recent a raportat prognosticele vederii în cazul prematurilor cu ROP care nu au necesitat tratament identificând strabism (esotropie, exotropie), miopie, hiperopie, astigmatism, ambliopie, glaucom și cataractă congenitală cu frecvențe variabile de la 0,9% (exotropie) la 5,2% (miopie); 6,3% din acești foști prematuri au avut nevoie de intervenție la prima examinare oftalmologică după finalizarea examinărilor din cadrul screening-ului ROP ^[250] .	Ila

11. Aspecte administrative

Standard	Medicul oftalmolog care realizează screeningul și tratamentul ROP trebuie să aibă suficiente cunoștințe teoretice și experiență practică în examinarea retinei copiilor prematuri și tratamentul ROP ^[8,15,23,149] .	C
Argumentare	Intervențiile medicale se pot efectua numai dacă există dotările necesare și personal acreditat ^[12,17,168] .	IV
Standard	Tratamentul copiilor care nu mai pot fi internați în maternitate întrucât au depășit perioada neonatală trebuie organizat la nivel regional în unități sanitare cu departament de terapie intensivă pediatrică ^[167] .	E
Standard	Unitățile sanitare în care nu se poate desfășura screeningul și/sau tratamentul ROP pentru prematurii care se încadrează în criteriile de screening aplicate la nivel național trebuie să trimită nou-născuții din grupa de risc în unitățile în care aceste resurse sunt asigurate (Anexa 17).	E

Standard	Unitățile de nivel II trebuie să stabilească protocoale de screening și tratament al ROP la prematurii îngrijiți la acest nivel cu maternitățile de nivel III la care sunt arondate în conformitate cu prevederile legale în vigoare și recomandările Ministerului Sănătății (Anexa 17).	C
Argumentare	Pentru asigurarea asistenței medicale spitalicești pentru gravide și nou-născuți în funcție de risc, unitățile de specialitate obstetrică-ginecologie și neonatologie sunt organizate pe trei niveluri de competență, nivelul III fiind cel care are unitate de terapie intensivă neonatală și unități de transport neonatal specializat ^[251,252] .	IV
Standard	Unitățile de nivel III care efectuează screening pentru ROP dar nu și tratament al ROP trebuie să stabilească protocoale de colaborare cu unitățile la care sunt arondate conform legislației în vigoare și recomandărilor Ministerului Sănătății (Anexa 18).	E
Opțiune	În cazul neprezentării la control a unui copil, medicul oftalmolog poate solicita ajutorul medicului de familie sau serviciului de asistență socială din spital/de la domiciliul pacientului în cazul în care consideră că amânarea screeningului poate duce la evoluție nefavorabilă sau/și pierderea vederii ^[167] .	E
Standard	În situația în care părinții/tutorii legali nu-și dau acordul pentru tratament sau nu pot fi găsiți în timp util și în cazul copiilor abandonati, medicul curant neonatolog și medicul oftalmolog trebuie să acționeze în conformitate cu Legea Pacientului, articolul 17, respectiv trebuie să ceară întrunirea unei comisii de arbitraj alcătuită din 3 medici care decid de comun acord tratarea nou-născutului fără consimțământul părinților/tutorilor legali ^[168] .	A
Argumentare	Întârzierea tratamentului peste limitele menționate în ghid (48 h pentru ROP agresivă și 72 h pentru celelalte categorii de ROP care necesită tratament) se soldează cu diminuarea semnificativă a șanselor de evoluție favorabilă și cu creșterea semnificativă a riscului de orbire ^[158,205,207] .	Ib Ila III
Recomandare	În situațiile de mai sus, se recomandă ca medicul oftalmolog, neonatolog și/sau asistentul social să noteze în foaia de monitorizare a ROP/registru ROP faptul că s-a încercat contactarea fără succes a părinților/apartinătorilor legali ai copilului pentru terapia ROP.	A
Argumentare	Conform Legii pacientului, părinții și aparținătorii legali au dreptul să fie informați despre starea de sănătate a copilului, dar pe de altă parte, întârzierea tratamentului peste limitele menționate în ghid se soldează cu diminuarea semnificativă a șanselor de evoluție favorabilă și cu creșterea semnificativă a riscului de orbire ^[158,165,205,207] .	Ib Ila III
Recomandare	Se recomandă ca unitățile de neonatologie în care se efectuează screeningul și terapia ROP să încheie contracte de prestări servicii cu medici oftalmologi/asistenți medicali și alte categorii de personal după caz.	C
Argumentare	Acest lucru este reglementat în Legea 95/2006 articolul 52 privind reforma în domeniul sănătății și Ordinul 377/2017 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018 ^[251,252] .	IV
Opțiune	Medicii oftalmologi și neonatologi pot încuraja prezența părinților pe durata screening-ului ROP.	B
Argumentare	Implicarea părinților în screeningul ROP poate contribui la succesul depistării și tratamentului ROP și la optimizarea prognosticului oftalmologic ^[14,23,27,169] . Pe de altă parte, deși în cadrul programelor de îngrijire centrată pe familie părinții și-au exprimat dorința de a participa la îngrijirile oferite copiilor lor, inclusiv la cele dureroase ^[253,254] , există studii care au demonstrat o creștere semnificativă a nivelului anxietății părinților care au fost prezenți la examinarea screening pentru ROP a copilului lor ^[253] .	III IV
Recomandare	Se recomandă ca toate unitățile în care se efectuează tratament al ROP să înregistreze cazurile tratate în Registrul European al ROP (EU-ROP), registru înființat în anul 2021.	C
Argumentare	Registrul European pentru ROP are ca scop înregistrarea copiilor tratați pentru ROP indiferent de metoda de tratament, este un registru strict observațional care colectează informații clinice de rutină, nu implică examinări sau intervenții în plus, deschis tuturor centrelor din Europa. Prin colectarea acestor informații se dorește descrierea aspectelor clinice tipice din ROP sever, variația	IV

	modurilor de terapie, urmărirea și progresia pe termen lung a ROP, identificarea aspectelor fenotipice și a progresiei clinice în timp, inclusiv în funcție de țară ^[255] . Registrul EU-ROP este accesibil aici: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939571	
Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate sanitară care îngrijește nou-născuți să utilizeze un registru ROP propriu pentru înregistrarea screening-ului și tratamentului ROP la nivelul unității.	C
Argumentare	Incidența ROP și ROP ce necesită tratament reprezintă indicatori de calitate a îngrijirilor neonatale putând ajuta la evidențierea respectării protocoalelor de îngrijire și tratament ale unității ^[12,17] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate sanitară care îngrijește prematuri din grupa de risc pentru ROP să elaboreze protocoale proprii care să asigure screening, tratament și monitorizare adecvate pentru ROP pe baza prezentului ghid.	A
Argumentare	Screening-ul ROP poate fi costisitor dar are un raport crescut cost/eficiență dacă se iau în considerare potențialele costuri ale cecității pentru societate; o revizuire sistematică a arătat că costurile screening-ului și terapiei ROP sunt relativ mici față de cele ale cecității ^[148,256] .	Ib IV
Argumentare	Protocolul de screening și tratament al ROP permite identificarea la timp și tratarea la timp a ROP care necesită tratament, monitorizarea evoluției ROP și urmărirea foștilor prematuri care au avut nevoie de tratament pentru ROP, contribuind la îmbunătățirea prognosticului vizual al prematurilor ^[7,17,23,167,204,257] .	III IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul de familie/familia să solicite transportul gratuit și în sistem de urgență al copiilor de la domiciliu pentru screening/tratament ROP dacă situația medicală, financiară și socială impune acest lucru, prin solicitare și programare cu o zi înainte de control/tratament la numărul unic de urgență 112.	E
Argumentare	Conform Dispoziției M.S. nr. 607 din 15 noiembrie 2019, transportul este asigurat până la vindecarea ROP, cu sau fără tratament. Principala cauză de evoluție nefavorabilă a ROP după externare este neprezentarea la control, motivul principal fiind problemele legate de transport.	E

12. Bibliografie

- Hartnett ME, Stahl A. Laser versus Anti-VEGF: A Paradigm Shift for Treatment-Warranted Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Ther.* 2023; 12(5):2241-2252
- Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol.* 2023; 65(5):625-631
- Arima M, Fujii Y, Sonoda KH. Translational Research in Retinopathy of Prematurity: From Bedside to Bench and Back Again. *J Clin Med* 2021; 10(2):331
- Zhang RH, Liu YM, Dong L, et al. Prevalence, Years Lived With Disability, and Time Trends for 16 Causes of Blindness and Vision Impairment: Findings Highlight Retinopathy of Prematurity. *Front Pediatr.* 2022; 10:735335
- Wade KC, Ying GS, Baumritter A, et al; e-ROP Cooperative Group. Factors in Premature Infants Associated With Low Risk of Developing Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137(2):160-166
- Kim SJ, Port AD, Swan R, et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018; 63(5):618-637
- Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20183061
- Coats DK, Garcia-Prats JA, Saunders RA, Armsby C. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification and screening. 2018; www.uptodate.com UpToDate; accesat mai 2025
- Quinn GE, Ying GS, Bell EF, et al.; G-ROP Study Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(12):1383-1389
- Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(3):257-276
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmological Outcomes at 10 Years. Arch Ophthalmol* 2001; 119(8): 1110-1118
- Azad R, Gilbert C, Gangwe AB, et al. Retinopathy of Prematurity: How to Prevent the Third Epidemics in Developing Countries. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020; 9(5):440-448

13. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemics. *Eye and Brain* 2016; 8: 31-36
14. Shukla R, Murthy GVS, Gilbert C, et al. Operational guidelines for ROP in India: A summary. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(Suppl 1):S108-S114.
15. EYLEA® (afibercept) injection approved as the first pharmacologic treatment for preterm infants with retinopathy of prematurity (ROP) by the FDA. Press release. Regeneron; February 8, 2023, accesat nov. 2023. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/eylear-afibercept-injection-approved-first-pharmacologic>
16. Eylea. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>; accesta nov. 2023
17. EFCNI, Ortibus E, Leemhuis AG, et al. European Standards of Care for Newborn Health: Assessment of visual function. 2018; https://newborn-health-standards.org/wp-content/uploads/2021/07/2021_04_07_ESCNH_Standard_In_Brief_Follow-Up.pdf
18. Nițulescu. C, Stamatian I, Nascutzy C. Tratatamentul retinopatiei de prematuritate. Cazuri clinice. A VIII-a ediție a Congresului Societății Române de oftalmopediatrie și strabism, Brașov, 2018
19. American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care. 5th Ed, Elk Grove Village and Washington DC, AAP and ACOG, 2002; 199-201, 378-379
20. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Age Terminology During the Perinatal Period. Policy Statement. Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1362-1364
21. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res* 2018; 62:77-119
22. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 2021; 128(10):e51-e68
23. Government of Western Australia, Child and Adolescent Health Services. Neonatology. Retinopathy (ROP) Screening, Treatment and Ophthalmology Consultations; 2021; <https://www.caahs.health.wa.gov.au/-/media/HSPs/CAHS/Documents/Health-Professionals/Neonatology-guidelines/Retinopathy-of-Prematurity-Screening-Treatment-Ophthalmology-Consultations.pdf>
24. Agarwal K, Jalali S. Classification of retinopathy of prematurity: from then till now. *Community Eye Health* 2018; 31(101):S4-S7
25. Repka MX. A Revision of the International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2021; 128(10):1381-1383
26. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity following intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016; 123(9): 1845-1855
27. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Fundamentals and Principles of Ophthalmology 2015-2016; 15-18, 33-40, 73-92, 305-374;
28. Ordinul Ministrului Sănătății și Familiei nr. 910 privind criteriile de ierarhizare a secțiilor de spital de specialitate obstetrică, ginecologie și neonatologie, Monitorul Oficial, 18.11.2002
29. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023; 120(1):3-23
30. Chmielarz-Czarnocińska A, Pawlak M, Szepecht D, et al. Management of retinopathy of prematurity (ROP) in a Polish cohort of infants. *Sci Rep* 2021; 11(1):4522
31. Zeng Z. Comprehensive prevention strategies for retinopathy of prematurity: a literature review. *Front Nurs*. 2023; 2:175-182
32. Care of Preterm or Low Birthweight Infants Group. New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy. *eClinicalMedicine* 2023; 102155
33. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:1-18
34. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2:CD004210.
35. Tao K. Postnatal administration of systemic steroids increases severity of retinopathy in premature infants. *Pediatr Neonatol*. 2022; 63(3):220-226
36. Shemesh R, Strauss T, Zaslavsky-Paltiel I, et al; Israel Neonatal Network. Perinatal and neonatal risk factors for retinopathy of prematurity in very low birthweight, very preterm twins: a population-based study. *Eye (Lond)*. 2024;38(5):902-909.
37. Bahmani T, Karimi A, Rezaei N, Daliri S. Retinopathy prematurity: a systematic review and meta-analysis study based on neonatal and maternal risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022; 35(25):8032-8050
38. Moshfeghi DM. Top five legal pitfalls in retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29(3):206-209
39. Tipple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. *Clin Perinatol* 2019; 46(3):435-447
40. Ugurlu A. Frequency of retinopathy of prematurity (ROP) in infants screened for ROP: two years follow-up results of a single center in Turkey. *Biomedicine (Taipei)* 2021; 11(3):38-42
41. Prasad M, Ingólfssand EC, Christiansen SP. Modifiable Risk Factors and Preventative Strategies for Severe Retinopathy of Prematurity. *Life (Basel)*. 2023; 13(5):1075
42. Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5:CD010239
43. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(5):F446-454

44. Askie L, Darlow BA, Finer N, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA* 2018; 319:2190-2201
45. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD011190.
46. Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res*. 2019; 85(1):20-29
47. Darlow BA, Husain S. Primary prevention of ROP and the oxygen saturation targeting trials. *Semin Perinatol* 2019; 43(6):333-340
48. Woods J, Biswas S. Retinopathy of prematurity: from oxygen management to molecular manipulation. *Mol Cell Pediatr*. 2023; 10(1):12
49. Ali SK, Jayakar RV, Marshall AP, et al. Preliminary study of automated oxygen titration at birth for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022; 107(5): 539-544
50. Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI, et al. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(4):F366-371
51. Dargaville PA, Marshall AP, McLeod L, et al. Automation of oxygen titration in preterm infants: Current evidence and future challenges. *Early Human Dev* 2021; 162:105462
52. Conlon S, Di Fiore JM, Martin RJ. Are we over-treating hypoxic spells in preterm infants? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Jun;26(3):101227.
53. Sabri K, Ells AL, Lee EY, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2021053924.
54. Zhang L, Buonfiglio F, Fieß A, Pfeiffer N, Gericke A. Retinopathy of Prematurity—Targeting Hypoxic and Redox Signaling Pathways. *Antioxidants*. 2024; 13(2):148.
55. Tsang JKW, Wolf SA, Pompoes IM, et al. Potential Effects of Nutraceuticals in Retinopathy of Prematurity. *Life (Basel)*. 2021;11(2):79.
56. Solans Pérez de Larraya AM, Ortega Molina JM, Uberos Fernández J, et al. Speed of Retinal Vascularization in Retinopathy of Prematurity: Risk and Protective Factors. *Biomed Res Int* 2019; 2019:2721578
57. Chaves-Samaniego MJ, García Castejón M, Chaves-Samaniego MC, et al. Risk Calculator for Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment. *Front Pediatr* 2020; 8:529639
58. Moyses EH, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis *Am J Clin Nutr* 2013; 97:816-826
59. Kotiya P, Zhu X. Effects of Early and Late Parenteral Nutrition on Clinical Outcomes in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neonatal Biol* 2015; 4:191
60. Kim ES, Calkins KL, Chu A. Retinopathy of Prematurity: The Role of Nutrition. *Pediatr Ann*. 2023; 52(8):e303-e308
61. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021; 73(2):274-289
62. Pivodic A, Holmström G, Smith LEH, et al. Prognostic Value of Parenteral Nutrition Duration on Risk of Retinopathy of Prematurity: Development and Validation of the Revised DIGIROP Clinical Decision Support Tool. *JAMA Ophthalmol*. 2023; 141(8):716-724
63. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(2):F108-113
64. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr* 2019; 38(3):1289-1295
65. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2018;10(6):707.
66. Raghuvveer TS, Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *Neoreviews*. 2020;21(4):e249-e263.
67. Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;9(9):CD002971.
68. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD013163.
69. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023; 76(2):248-268
70. Hellström A, Pivodic A, Gränse L, et al. Association of Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Serum Levels With Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants. *JAMA Netw Open* 2021; 4(10):e2128771
71. Vayalthirikkovil S, Bashir RA, Rabi Y, et al. Parenteral Fish-Oil Lipid Emulsions in the Prevention of Severe Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2017; 34(7):705-715
72. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD000366.
73. Phelps DL, Watterberg KL, Nolen TL, et al. Effects of myo-inositol on type 1 retinopathy of prematurity among preterm infants <28 weeks' gestational age: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(16):1649-1658
74. Kermorvant-Duchemin E, Le Meur G, Plaisant F, et al. Thresholds of glycemia, insulin therapy, and risk for severe retinopathy in premature infants: A cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003477.

75. Beardsall K. Hyperglycaemia in the Newborn Infant. *Physiology Verses Pathology. Front Pediatr.* 2021; 9:641306.
76. Lei C, Duan J, Ge G, Zhang M. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(12):3433-3442.
77. Ueda K, Miki A, Nakai S, Yanagisawa S, Nomura K, Nakamura M. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the weight gain, insulin-like growth factor 1, and neonatal retinopathy of prematurity algorithm in a Japanese population of preterm infants. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):223-227.
78. Sekeroglu HT, Kadayıfçılar S, Kasım B, Arslan U, Ozon A. Effects of GH/IGF-I Axis on Retinal Vascular Morphology: Retinal Vascular Characteristics in a Clinical Setting with Severe IGF-I Deficiency. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(1):53-8.
79. Fu Z, Nilsson AK, Hellstrom A, Smith LEH. Retinopathy of prematurity: Metabolic risk factors. *Elife.* 2022;11:e80550.
80. Ling XC, Huang PH, Chen HC, et al. Association of serum levels of inflammatory cytokines with retinopathy of prematurity in preterm infants. *Front Pediatr.* 2024;11:1195904.
81. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology* 2017; 111(1):79-85
82. Bonafiglia E, Gusson E, Longo R, et al. Early and late onset sepsis and retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants. *Sci Rep* 2022; 12(1):11675
83. Hartnett ME. Pathophysiology of Retinopathy of Prematurity. *Annu Rev Vis Sci.* 2023;9:39-70
84. Beck KD, Rahman EZ, Ells A, et al. SAFER-ROP: Updated Protocol for Anti-VEGF Injections for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020; 51(7):402-406
85. Martin A, Ghadge A, Manzoni P, et al; LIFT Collaborative Study Group. Protocol for the Lactoferrin Infant Feeding Trial (LIFT): a randomised trial of adding lactoferrin to the feeds of very-low birthweight babies prior to hospital discharge. *BMJ Open* 2018; 8(10):e023044
86. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3(3):CD007137.
87. ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 393(10170):423-433
88. Tarnow-Mordi WO, Abdel-Latif ME, Martin A, et al; LIFT collaborators. The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birthweight infants (LIFT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(6):444-454
89. Srimanan W, Kitsirilarp W. The incidence and risk factors associated with the retinopathy of prematurity in a tertiary hospital using 10-year retrospective data. *Annals of Clinical Epidemiology* 2023; 5(3):80-87
90. Akyüz-Ünsal Aİ, Key Ö, Güler D, et al. Retinopathy of prematurity risk factors: Does human milk prevent retinopathy of prematurity? *Turk J Pediatr.* 2019;61(1):13-19.
91. Akkawi MT, Shehadeh MM, Abu Shams AN, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in three neonatal intensive care units in Palestine. *BMC Ophthalmology* 2019; 19:189
92. Rallabandi S, Amin SB. Bilirubinemia and retinopathy of prematurity in infants \leq 29 weeks' gestational age. *Pediatr Res.* 2025;97(3):1065-1071.
93. Bujoreanu Bezman L, Tiutiuca C, Totolici G, et al. Latest Trends in Retinopathy of Prematurity: Research on Risk Factors, Diagnostic Methods and Therapies. *Int J Gen Med.* 2023; 16:937-949
94. Soto Conti CP. Bilirubin: the toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Bilirubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante. Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(1):e18-e25
95. Boskabadi H, Shoeibi N, Bagheri F, et al. Potential role of bilirubin in preventing retinopathy of prematurity [published online ahead of print, 2022. *Curr Pediatr Rev.* 2023;19(2):197-202
96. Theola J, Andriastuti M. Neurodevelopmental Impairments as Long-term Effects of Iron Deficiency in Early Childhood: A Systematic Review. *Balkan Med J.* 2025;42(2):108-120.
97. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023; 76(2):248-268
98. Lee EY, Kim SS, Park GY, Lee SH. Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(2):56-62.
99. Pellegrino C, Papacci P, Beccia F, et al. Differences in Cerebral Tissue Oxygenation in Preterm Neonates Receiving Adult or Cord Blood Red Blood Cell Transfusions. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(11):e2341643
100. Wang P, Wang X, Deng H, et al. Restrictive versus liberal transfusion thresholds in very low birth weight infants: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256810.
101. Lust C, Vesoulis Z, Jackups R Jr, et al. Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2019; 39(3):393-400
102. Wang X, Rao R, Li H, Lei X, Dong W. Red Blood Cell Transfusion for Incidence of Retinopathy of Prematurity: Prospective Multicenter Cohort Study. *JMIR Pediatr Parent.* 2024;7:e60330.
103. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD004868. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD004868.
104. Chou HH, Chung MY, Zhou XG, Lin HC. Early Erythropoietin Administration does not Increase the Risk of Retinopathy in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(1):48-56
105. Xu XJ, Huang HY, Chen HL. Erythropoietin and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2014; 173(10):1355-1364

106. Fahim NM, Georgieff MK, Zhang L, et al. Endogenous erythropoietin concentrations and association with retinopathy of prematurity and brain injury in preterm infants. *PLoS One* 2021; 16(6):e0252655.
107. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2(2):CD004863.
108. Mayock DE, Xie Z, Comstock BA, et al; Preterm Epo Neuroprotection (PENUT) Trial Consortium. High-Dose Erythropoietin in Extremely Low Gestational Age Neonates Does Not Alter Risk of Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2020; 117(5):650-657
109. Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(4):e20153387
110. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight* 2018; 3(19):e99448
111. Zhu Z, Hua X, Yu Y, et al. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(6):e0234266
112. Rao S, Li T, Li X, Hou L, Sun W. Vitamin A and Its Related Diseases. *Food Sci Nutr.* 2025 Jul 15;13(7):e70630.
113. Garofoli F, Barillà D, Angelini M, et al. Oral vitamin A supplementation for ROP prevention in VLBW preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):77.
114. Agrawal G, Dutta S, Prasad R, Dogra MR. Fetal oxidative stress, micronutrient deficiency and risk of retinopathy of prematurity: A nested case-control study. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180:1487-1496
115. Batais WT, Taher NO, Alhindi AK, et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Agents in Prevention of Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled trials. *BMJ Open Ophthalmol.* 2024;9(1):e001910.
116. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016; (8): CD000501.
117. Sun H, Cheng R, Wang Z. Early Vitamin A Supplementation Improves the Outcome of Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Infants. *Retina* 2020; 40(6):1176-1184
118. Parad RB, Allred EN, Rosenfeld WN, Davis JM. Reduction of retinopathy of prematurity in extremely low gestational age newborns treated with recombinant human Cu/Zn super-oxide dismutase. *Neonatology* 2012; 102(2):139-144
119. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003665.
120. Romero-Maldonado S, Montoya-Estrada A, Reyes-Muñoz E, et al. Efficacy of water-based vitamin E solution versus placebo in the prevention of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants, *Medicine* 2021; 100(31): e26765
121. Li LH, Lee JC, Leung HH, et al. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients* 2020; 12(6):1721
122. Cota F, Costa S, Giannantonio C, Purcaro V, Catenazzi P, Vento G. Lutein supplementation and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(1):175-180.
123. Mandala VK, Urakurva AK, Gangadhari S, Kotha R Sr. The Effects of Early Enteral and Parental Nutrition on Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(11):e49029.
124. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12):CD009172
125. Qureshi MJ, Kumar M. D-penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD001073.
126. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73(1):F27-F31
127. Ryu J. New Aspects on the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Currently Available Therapies and Emerging Novel Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8529.
128. Yim CL, Tam M, Chan HL, et al. Association of antenatal steroid and risk of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(10):1336-1341
129. Avila-Vazquez M, Maffrand R, Sosa M, et al. Treatment of retinopathy of prematurity with topical ketorolac tromethamine: a preliminary study. *BMC Pediatr* 2004; 7:4-15
130. Aranda JV, Qu J, Valencia GB, Beharry KD. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* 2019; 43(6):360-366
131. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):CD011893.
132. Radu IA, Ognean ML, Ștef L, Giurgiu DI, Cucerea M, Gheonea C. Vitamin D. What We Know and What We Still Do Not Know About Vitamin D in Preterm Infants-A Literature Review. *Children (Basel).* 2025;12(3):392
133. Yin X, Xu S, Zhang X, Li L, Xi H, Ma L, et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Front Pediatr.* 2024;12:1404196.
134. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD001146.
135. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD001145.
136. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1409-1418.

137. Escobar C, Rojas-Granados A, Angeles-Castellanos M. Development of the circadian system and relevance of periodic signals for neonatal development. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:249-258.
138. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2019; 206:56-65.e8
139. Horsch S, Parodi A, Hallberg B, et al; ROPP-2008-01 Study Team. Randomized Control Trial of Postnatal rhIGF-1/rhIGFBP-3 Replacement in Preterm Infants: Post-hoc Analysis of Its Effect on Brain Injury. *Front Pediatr* 2020; 8:5172
140. Yaoyao S, Kaixin D, Xiaoxin L, et al. Analysis of non-retinopathy of prematurity (ROP)-related fundus hemorrhage in preterm infants in China. *Front Pediatr.* 2022;10:985268.
141. Seely KR, Mangalesh S, Shen LL, et al; BabySTEPS Group. Association Between Retinal Microanatomy in Preterm Infants and 9-Month Visual Acuity. *JAMA Ophthalmol.* 2022; 140(7):699-706
142. Michalak SM, Mangalesh S, Shen LL, et al. Systemic factors associated with a thinner choroid in preterm infants. *Ophthalmology Science.* 2021; 1(2):100032.
143. Darlow BA, Elder MJ, Kimber B, et al. Vision in former very low birthweight young adults with and without retinopathy of prematurity compared with term born controls: the NZ 1986 VLBW follow-up study. *British Journal of Ophthalmology.* 2018; 102(8):1041-1046
144. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Visual function is reduced in young adults formerly born prematurely: a population-based study. *British Journal of Ophthalmology.* 2020; 104(4):541-546
145. Bremner A, Chan LY, Jones C, Shah SP. Comparison of Weight-Gain-Based Prediction Models for Retinopathy of Prematurity in an Australian Population. *J Ophthalmol.* 2023; 2023:8406287
146. Trzcionkowska K, Termote JUM, van Genderen MM, et al. Visual impairment due to retinopathy of prematurity and concomitant disabilities in the Netherlands. *Early Hum Dev.* 2023; 182:105793
147. Quinn GE, Ying GS, Bell EF, et al; G-ROP Study Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity: Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(12):1383-1389
148. Athikarismy SE, Lam GC. Screening and surveillance for retinopathy of prematurity: A Wilson and Jungner framework approach. *J Glob Health.* 2023; 13:03028
149. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Is the Infant Ready for Discharge? in Gomella's Neonatology. Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th Ed. McGraw-Hill-Lange, 2020: 638, 1050-1056
150. Vatavu I, Nascutzy C, Ciomartan T, et al. Retinopatia de prematuritate – rezultatele screeningului pe un lot de 1783 prematuri în perioada septembrie 2002 – 31 decembrie 2007, *Oftalmologia* 2010; LIV: 110-118
151. Nascutzy C. Screening and treatment of retinopathy of prematurity in Romania. *Congresso Internazionale del Gruppo di Studio per la R.O.P., Milano, 2011.*
152. Nițulescu C, Nascutzy C. Standardul îngrijirii neonatale și incidența formei severe de retinopatie de prematuritate. *Al VI-lea Congres al Societății Române de Oftalmopediatrie și Strabism, Sinaia, 2014.*
153. Poppe JA, Fitzgibbon SP, Taal HR, et al. Early prediction of severe retinopathy of prematurity requiring laser treatment using physiological data. *Pediatr Res.* 2023; 94(2):699-706
154. Siswanto JE, Adisasmita AC, Ronoatmodjo S, et al. A risk scoring model to predict progression of retinopathy of prematurity for Indonesia. *PLoS One.* 2023; 18(2):e0281284
155. Binenbaum G, Tomlinson LA, de Alba Campomanes AG, et al; Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study Group. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(1):31-37
156. Pivodic A, Hård AL, Löfqvist C, et al. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(1):21-29
157. Ahmed IS, Badeeb AA. The Alexandria retinopathy of prematurity model (Alex-ROP): postnatal weight gain screening algorithm application in a developing country. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(2):296-301
158. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1684-1696
159. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. Natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1470-1476
160. Chandra P, Chawla D, Deorari AK, et al. Screening and Management of Retinopathy of Prematurity. *Journal of Neonatology* 2020; 34(1-2):63-82
161. Sloane AJ, O'Donnell EA, Mackley AB, et al. Do extremely preterm infants need retinopathy of prematurity screening earlier than 31 weeks postmenstrual age? *J Perinatol* 2021; 41:305-309
162. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Yin KNG. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; (6):233-242
163. Quinn GE, Johnson L, Abbasi S. Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *British Journal of Ophthalmology* 1992; 76:284-288
164. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al; Cryotherapy For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2020; 127(4S):S84-S96
165. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of Retinopathy of Prematurity for the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:645-649
166. Ni YQ, Huang X, Xue K, et al. Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(5):3165-317

167. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR; Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health; Royal College of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)*. 2009;23(11):2137-9.
168. Legea 46/2003: Drepturile pacientului. Publicat in Monitorul Oficial al Romaniei, Partea I nr. 70 din 03/02/2003.
169. Flanagan J, Maka E, Nitulescu C. Involving the parents of preterm babies. *Community Eye Health* 2017; 30(99):60-61
170. Alpay A, Canturk Ugurbas S, Aydemir C. Efficiency and safety of phenylephrine and tropicamide used in premature retinopathy: a prospective observational study. *BMC Pediatr* 2019; 19(1):415
171. Kremer LJ, Reith DM, Medlicott N, Broadbent R. Systematic review of mydriatics used for screening of retinopathy in premature infants. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3(1):e000448
172. Neffendorf JE, Mota PM, Xue K, Hildebrand GD. Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *Eur J Ophthalmol* 2015; 25(3):249-253
173. Kara N, Arman D, Seymen Z, et al. The effects of mydriatic eye drops on cerebral blood flow and oxygenation in retinopathy of prematurity examinations. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(11):4939-4947
174. Sun Y, Zhang J, Chen X, Yang Y, et al. Effectiveness of Gentle Human Touch for Pain Control During Examination for Retinopathy of Prematurity: A Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr* 2020; 8:608378
175. Hered WR, Gyland EA. The Retinopathy of Prematurity screening examination: Ensuring a safe and efficient examination while minimizing infant discomfort. *Neonatal Network* 2010; 29(3):143-151
176. Salminen L. Review: Systemic Absorption of Topically Applied Ocular Drugs in Humans. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2009; 6(3):243
177. Obata S, Imamura T, Kakinoki M, Yanagi T, Maruo Y, Ohji M. Systemic adverse events after screening of retinopathy of prematurity with mydriatic. *PLoS One* 2021; 16(9):e0256878
178. Slevin M, Murphy JFA, Daly L, O'Keefe M. Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting. *British Journal of Ophthalmology* 1997; 81:762-764
179. Nayak R, Nagaraj KN, Gururaj G. Prevention of Pain During Screening for Retinopathy of Prematurity: A Randomized Control Trial Comparing Breast Milk, 10% Dextrose and Sterile Water. *Indian J Pediatr* 2020; 87(5):353-358
180. Disher T, Cameron C, Mitra S, Cathcart K, Campbell-Yeo M. Pain-Relieving Interventions for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(1):e20180401.
181. Rosali L, Nesargi S, Mathew S, et al. Efficacy of expressed breast milk in reducing pain during ROP screening—a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2015; 61(2):135-138
182. Mehta M, Mansfield T, VanderVeen DK. Effect of topical anesthesia and age on pain scores during retinopathy of prematurity screening. *Journal of Perinatology* 2010; 30:731-735
183. Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9):CD007645.
184. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic Effects of Retinopathy of Prematurity Screening Examinations. *Adv Neonatal Care* 2011; 11(4):291-297
185. Kuti BP, Ogunlesi TA, Oduwole O, et al. Hand hygiene for the prevention of infections in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD013326.
186. Murthy S, Hawksworth NR, Cree I. Progressive ulcerative keratitis related to the use of topical chlorhexidine gluconate (0.02%). *Cornea* 2002; 21(2):237-239
187. Hered RW. Use of nonsterile instruments for examination for retinopathy of prematurity in the neonatal intensive care unit. *The Journal of Pediatrics* 2004; 145(3):308-311
188. Ribeiro MM, Neumann VA, Padoveze MC, Graziano KU. Efficacy and effectiveness of alcohol in the disinfection of semi-critical materials: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2015; 23(4):741-752
189. Royal College of Ophthalmologists; Royal College of Paediatrics and Child Health. Guideline for the screening and treatment of retinopathy of prematurity; UK retinopathy of prematurity guideline, 2008: www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/ROP%20Guideline%20-20Jul08%20final.pdf; accesat oct. 2023
190. Vinekar A, Jayadev C, Dogra M, Shetty B. Improving Follow-up of Infants during Retinopathy of Prematurity Screening in Rural Areas. *Indian Pediatrics* 2016; 53(Suppl 2):151-156
191. Gilbert C, Wormald R, Fielder A, et al. Potential for a paradigm change in the detection of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(1):F6-9
192. Ossandón D, Zanolli M, Stevenson R, et al. A national telemedicine network for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS* 2018; 22(2):124-127
193. Bowe T, Ung C, Campbell JP, Yonekawa Y. Telemedicine for Retinopathy of Prematurity in 2020. *Journal of VitreoRetinal Diseases* 2019; 3(6):452-458
194. Brady CJ, D'Amico S, Campbell PJ. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Telemedicine and e-Health* 2020; 26(4):556-564
195. Rasoulinejad SA, Pourdard P, Pourabdollah A, et al. Ophthalmologic outcome of premature infants with or without retinopathy of prematurity at 5-6 years of age. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(9):4582-4586
196. Wang J, Liu C, Wu H, et al. Diagnostic accuracy of wide-field digital retinal images in retinopathy of prematurity detection: systematic review and meta-analysis. *CurrEye Res*. 2022; 47(7):1024-1033
197. Lin JY, Kang EY, Banker AS, et al. Comparison of RetCam and smartphone-based photography for retinopathy of prematurity screening. *Diagnostics*. 2022; 12(4):945

198. Bao Y, Ming WK, Mou ZW, et al. Current application of digital diagnosing systems for retinopathy of prematurity. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021; 200:105871
199. Wu Q, Hu Y, Mo Z, et al. Development and validation of a deep learning model to predict the occurrence and severity of retinopathy of prematurity. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(6):e2217447
200. Campbell JP, Chiang MF, Chen JS, et al. Artificial intelligence for retinopathy of prematurity: validation of a vascular severity scale against international expert diagnosis. *Ophthalmology.* 2022; 129(7):e69-e76
201. Ramanathan A, Athikarisamy SE, Lam GC. Artificial intelligence for the diagnosis of retinopathy of prematurity: a systematic review of current algorithms. *Eye.* 2023; 37(12):2518-2526
202. Attallah O. DIAROP: automated deep learning-based diagnostic tool for retinopathy of prematurity. *Diagnostics.* 2021; 11(11):2034.
203. VanderVeen DK, Coats DK, Dobson V, et al; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(6):766-773
204. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116(1):15-23
205. Mills MD. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol* 2007; 125(9):1276-1281
206. Jalali S, Essuman VA, Thomas R. Clinical application of the revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(3):407-408
207. VanderVeen DK, Wilson LB, Melia M, Lambert SR. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity. A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124:619-633
208. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364(7):613-615
209. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLoS ONE* 2015; 10(6) e0129383
210. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42(5):459-465
211. Wani VB, Al Sabti K, Kumar N, et al. Structural and functional results of indirect diode laser treatment for retinopathy of prematurity from 1999 to 2003 in Kuwait. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7:271-278
212. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, et al.; FIREFLEYE Study Group. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 328(4):348-359
213. Eftekhari Milani A, Bagheri M, Niyousha MR, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Intravitreal Bevacizumab and Aflibercept in Type 1 Prethreshold Retinopathy of Prematurity in Posterior Zone II. *J Curr Ophthalmol.* 2022; 34(1):87-92
214. Riazi-Esfahani H, Mahmoudi A, Sanatkar M, Farahani AD, Bazvand F. Comparison of aflibercept and bevacizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity. *Int J Retina Vitreous.* 2021 Oct 13;7(1):60.
215. Yonekawa Y, Wu WC, Nitulescu CE, et al. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of retinopathy treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Retina* 2018; 38(6):1079-1083
216. Beck KD, Rahman EZ, Ells A, et al. SAFER-ROP: Updated Protocol for Anti-VEGF Injections for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020; 51:402-406
217. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye* 2013; 27:787-794
218. Nikkha H, Karimi S, Ahmadi H, et al. Intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor agents for ocular vascular diseases: Clinical practice guideline. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13:158-169
219. Chang E, Josan AS, Purohit R, et al. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 2022; 129(12):1389-1401
220. Chen P-Y (Jay), Rossin EJ, Vavvas DG. Aflibercept for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2021; 52(12):673-681
221. Zhang H, Yang X, Zheng F, Yin X, Wan S. Treatment for Nontype 1 Retinopathy of Prematurity by Intravitreal Injection of Antivascular Endothelial Growth Factor Drugs. *J Ophthalmol.* 2022; 2022:6266528
222. Amin SM, Gonzalez A, Guevara J, et al. Efficacy of Aflibercept Treatment and Its Effect on the Retinal Perfusion in the Oxygen-Induced Retinopathy Mouse Model of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Res.* 2021; 64(1):91-98
223. Chen J, Hao Q, Zhang J, et al. The efficacy and ocular safety following aflibercept, conbercept, ranibizumab, bevacizumab, and laser for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2023; 49(1):136.
224. Shalev B, Farr AK, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(1):76-80
225. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002; 109(5):936-941

226. Maier RF, Hummler H, Kellner U, et al. National guideline for ophthalmological screening of premature infants in Germany (S2k level, AWMF guidelines register no. 024/010, March 2020) : Joint recommendation of the German Ophthalmological Society (DOG), German Retina Society (RG), Professional Association of Ophthalmologists in Germany (BVA), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Professional Association of Pediatricians (BVKJ), Federal Association "The Premature Infant", Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care Medicine (GNPI). *Ophthalmologe*. 2022. English. doi: 10.1007/s00347-022-01632-4.
227. Jing-Bo J, Strauss R, Luo X-G, et al. Anaesthesia modalities during laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a retrospective, longitudinal study. *BMJ Open* 2017; 7:e013344
228. Carl Zeiss Meditec AG: Manual de utilizare a laserului Visulas 532s.
229. Rezaei KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Confluent Laser Photocoagulation for the Treatment of Threshold Retinopathy of Prematurity. *Near Arch Ophthalmol* 2005; 123:621-626
230. Houston SK, Wyckoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci* 2013; 28(2):683-692
231. Miller JL, Johnson PN, Harkey K, Siatkowski RM. Sedation protocol during bevacizumab intravitreal injection in preterm infants with retinopathy of prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23(1):34-40
232. Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018; 22(1):61-65.e1
233. Spandau U. What is the optimal dosage for intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol* 2013; 91(2):e154
234. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF. Short-term outcomes after very-low dose intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(6):698-701
235. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. 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; 394(10208):1551-1559
236. Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity (CARE-ROP) Study Group. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172(3):278-286
237. NHS. Ranibizumab in Retinopathy of Prematurity. Clinical Commissioning Policy: mai 2023; <https://www.england.nhs.uk/publication/ranibizumab-in-retinopathy-of-prematurity/>, accesat nov. 2023
238. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res* 2015; 53(1):15-20
239. Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 257:49-55
240. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105(2):295-310
241. Stoicescu SV, Datu CG. Pain management in lasertherapy for retinopathy of prematurity. Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017) and The National Conference of The Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017) 416-420.
242. Spaeth JP, Kurth CD. The extremely premature infant (Micropremie). In Coté CJ, Lerman J, Todres ID. A practice of anesthesia for infants and children. Chapter 35. 735-746
243. Huang CY, Huang HC, Chen MH, et al. Intravitreal Bevacizumab Is Associated With Prolonged Ventilatory Support in Preterm Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Chest*. 2022; 162(6):1328-1337
244. Gunay M, Sekeroglu MA, Celik G, et al. Anterior segment ischemia following diode laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(6):845-848
245. Chan JJ, Lam CP, Kwok MK, et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep* 2016; 6:27082.
246. Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair MP. Very Late Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Monotherapy With Intravitreal Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016; 47(3):280-283
247. Lepore D, Baldascino A, Ricci D, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology* 2017; 1-9
248. Mintz-Hittner, Geloneck MM. Review of effects of anti-VEGF treatment on refractive error. *Eye and Brain* 2016; 8:135-140
249. Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(5):475-481
250. Nickell M, Recko M, Young L, et al. Outcomes for non-treatment-requiring infants evaluated for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2023; 27(5):269.e1-269.e4
251. Hotărâre nr. 534 din 30 mai 2002 pentru aprobarea Strategiei privind reabilitarea și reorganizarea sistemului de asistență medicală spitalicească de specialitate în obstetrică-ginecologie și neonatologie din România, pe perioada 2002-2004. *Monitorul Oficial* nr. 396 din 10 iunie 2002.
252. Legea nr. 95 din 14 aprilie 2006 privind reforma în domeniul sănătății. Publicat în *Monitorul Oficial* nr. 372/28 aprilie 2006 și Ordin nr. 377/2017 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018. Publicat în *Monitorul Oficial* Partea I Nr. 223 din 31 martie 2017.

253. Kara C, Özdemir Ö, Petricli IS, et al. Should parents be present during screening examinations for retinopathy of prematurity? Indian J Ophthalmol 2021; 69(8):2134-2140
254. Griffin T. Family-centered care in the nicu. J Perinat Neonatal Nurs 2006; 20:98-102
255. EUROP - European registry on retinopathy of prematurity; <https://www.eu-rop.org/>
256. Gyllenstein H, Humayun J, Sjöbom U, et al. Costs associated with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022; 12:e057864.
257. Diggikar S, Gurumoorthy P, Trif P, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2023 15; 11:1055813
258. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. Pediatrics 2005; 115: e518
259. Good WV, on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc 2004; 102: 233-250
260. Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE. Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. Br J Ophthalmol 2018; 102(2):260-264
261. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al; for the Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG). Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. JAMA Ophthalmol 2017; 135(6):654-656
262. Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair MP. Very late reactivation of retinopathy of prematurity after monotherapy with intravitreal bevacizumab. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2016; 47(3):280-283
263. Stewart JE, Hernandez F, Duncan AF. Preventing and Treating Pain and Stress Among Infants in the Newborn Intensive Care. In Cloherty JP, Hansen AR, Martin CR, Stark AR: Cloherty and Starks s Manual of Neonatal Care. 7th Ed Lippincott Williams & Wilkins 2017; 1022-1042

13. Anexe

- 13.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens**
- 13.2. Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor**
- 13.3. Anexa 3. Fazele apariției ROP**
- 13.4. Anexa 4. Clasificarea ROP bazată pe Clasificarea Internațională a ROP (ICROP3)**
- 13.5. Anexa 5. Complicații și sechele ale ROP**
- 13.6. Anexa 6. Categoriile de nou-născuți cu risc la care se recomandă screeningul ROP**
- 13.7. Anexa 7. Alți factori de risc pentru ROP**
- 13.8. Anexa 8. Diagnosticul diferențial al ROP**
- 13.9. Anexa 9. Fișa de monitorizare a nou-născutului cu retinopatie de prematuritate**
- 13.10. Anexa 10. Informații pentru părinți despre ROP-model**
- 13.11. Anexa 11. Protocol de examinare oftalmologică în screeningul ROP**
- 13.12. Anexa 12. Informații și consimțământ informat pentru tratamentul ROP -model**
- 13.13. Anexa 13. Rezultate comparative ale terapiei cu agenți anti-VEGF și laser în ROP**
- 13.14. Anexa 14. Protocol laserterapie în ROP**
- 13.15. Anexa 15. Protocol administrare anti-VEGF în ROP**
- 13.16. Anexa 16. Protocol analgesedare în laserterapie**
- 13.17. Anexa 17. Centre de screening pentru ROP**
- 13.18. Anexa 18. Centre de tratament pentru ROP**
- 13.19. Anexa 19. Evaluarea rapidă a momentului inițial al screening-ului ROP în funcție de vârsta de gestație, vârsta postmenstruală și vârsta corectată**
- 13.20. Anexa 20. Vârsta de gestație și greutatea la naștere a nou-născuților prematuri diagnosticați cu forme severe de ROP în 2018 în România**
- 13.21. Anexa 21. Minifarmacopee**
- 13.22. Algoritm de screening ROP**
- 13.23. Algoritm de tratament ROP**

13.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens

Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la Sinaia, 1 decembrie 2017

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic "Ghe. Polizu", București
 Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 Conf. Univ. Dr. Valeria Filip - Spitalul Clinic Județean Oradea
 Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
 Șef Lucr. Dr. Andreea Avasiloaiei - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași

As. Univ. Dr. Monica Surdu - Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța
Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
Dr. Elena Cristina Nițulescu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “M. S. Curie” București

Lista participanților la Întâlnirea de Consens pentru revizuire de la București, 2 mai 2018

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic “Ghe. Polizu”, București
Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Prof. Dr. Gabriela Zaharie - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca
Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș
Conf. Univ. Dr. Valeria Filip - Spitalul Clinic Județean Oradea
Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
Conf. Univ. Dr. Luminița Păduraru - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Conf. Univ. Dr. Adrian Ioan Toma - Life Memorial Hospital, București
Șef Lucr. Dr. Andreea Avasiloiu - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Șef Lucr. Dr. Laura Suciu - Spitalul Municipal Tg. Mureș
As. Univ. Dr. Monica Surdu - Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța
Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
Dr. Anca Bivoleanu - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Dr. Sebastian Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
Dr. Ioana Roșca - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu”, București
Dr. Elena Cristina Nițulescu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “M. S. Curie” București
Dr. Ileana Vătavu - INSMC București
Dr. Narcis Berlea - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă”, Iași
Dr. Florina Stoica - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
Dr. Constanța Nascutzy - București
Dr. Corina Țăranu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sf. Ioan” Galați

Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la Iași, 20-23 septembrie 2018

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic “Ghe. Polizu”, București
Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Cuza Vodă” Iași
Prof. Dr. Gabriela Zaharie - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca
Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș
Conf. Univ. Dr. Valeria Filip - Spitalul Clinic Județean Oradea
Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
Șef Lucr. Dr. Ligia Blaga - Clinica de Obstetrică-Ginecologie II, Cluj Napoca
Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
Dr. Anca Bivoleanu - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Șef Lucr. Dr. Andreea Avasiloiu - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași

Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la București, 6 octombrie 2018

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic “Ghe. Polizu”, București
Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Prof. Dr. Gabriela Zaharie - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca
Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
Conf. Univ. Dr. Luminița Păduraru - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Șef Lucr. Dr. Andreea Avasiloiu - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
As. Univ. Dr. Monica Surdu - Spital Clinic Județean de Urgență Constanța
Dr. Ioana Roșca - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu”, București
Dr. Elena Cristina Nițulescu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “M. S. Curie” București

Lista participanților la Întâlnirea de Consens online februarie-octombrie 2020

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic “Ghe. Polizu”, București
Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Cuza Vodă” Iași
Prof. Dr. Gabriela Zaharie - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca
Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Conf. Univ. Dr. Valeria Filip - Spitalul Clinic Județean Oradea
 Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
 Conf. Univ. Dr. Luminița Păduraru - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 Șef Lucr. Dr. Andreea Avasiloiței - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 As. Univ. Dr. Monica Surdu - Spital Clinic Județean de Urgență Constanța
 As. Univ. Dr. Ioana Roșca - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sârbu", București
 Dr. Elena Cristina Nițulescu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" București
 Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
 Dr. Ileana Vătavu - INSMC București
 Dr. Narcis Berlea - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă", Iași
 Dr. Florina Stoica - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
 Dr. Constanța Nascutzy – București

Lista participanților la Întâlnirea de Consens online decembrie 2021-ianuarie 2022

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic "Ghe. Polizu", București
 Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 Prof. Dr. Gabriela Zaharie - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca
 Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș
 Conf. Univ. Dr. Valeria Filip - Spitalul Clinic Județean Oradea
 Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
 Șef Lucr. Dr. Andreea Avasiloiței - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 As. Univ. Dr. Monica Surdu - Spital Clinic Județean de Urgență Constanța
 As. Univ. Dr. Ioana Roșca - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sârbu", București
 Dr. Elena Cristina Nițulescu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" București
 Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
 Dr. Ileana Vătavu - INSMC București
 Dr. Narcis Berlea - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă", Iași
 Dr. Florina Stoica - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
 Dr. Constanța Nascutzy – București

Lista participanților la Întâlnirea de Consens online decembrie 2023

Prof. Dr. Maria Stamatina - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu - INSMC Spitalul Clinic "Ghe. Polizu", București
 Conf. Univ. Dr. Andreea Avasiloiței - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iași
 Conf. Univ. Dr. Cătălin Cârstoveanu – Spitalul Clinic de Copii Marie Curie, București
 Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș
 Conf. Univ. Dr. Maria Livia Ognean - Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
 Conf. Univ. Dr. Adrian Ioan Toma, Spitalul Memorial Medlife, București
 Șef Lucr. Dr. Ligia Blaga - Clinica de Obstetrică-Ginecologie II, Cluj Napoca
 As. Univ. Dr. Monica Surdu - Spital Clinic Județean de Urgență Constanța
 Dr. Elena Cristina Nițulescu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M. S. Curie" București
 Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
 Dr. Narcis Berlea - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă", Iași
 Dr. Florina Stoica - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara
 Dr. Dorina Popa – Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu
 Dr. Bianca Laslău – Clinica iMed, Sibiu

La Întâlnirea de Consens din februarie 2024 au participat toți participanții Școlii de Iarnă în Neonatologie de la Tg.Mureș

13.2. Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
----------	--

Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi la sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

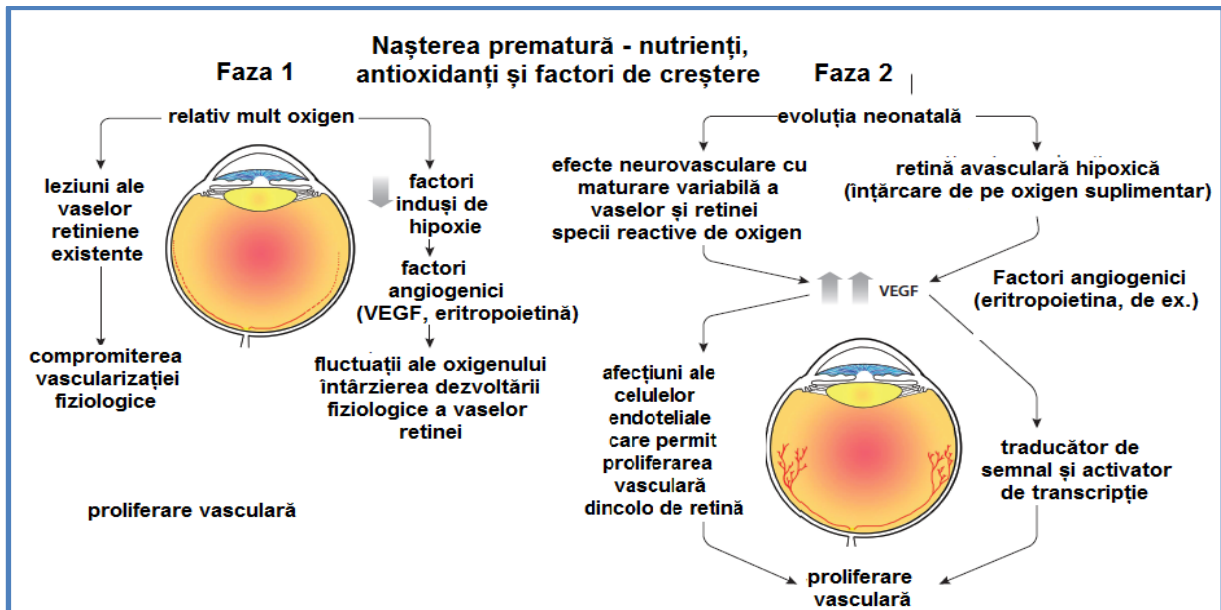
13.3. Anexa 3. Fazele apariției ROP

Vasele retinei încep să se dezvolte la făt din săptămâna 16 de gestație, inițial prin vasculogeneză, urmată de angiogeneză, de la nivelul capului nervului optic spre periferie, fiind dezvoltate complet la nou-născutul la termen. Astfel, retina nou-născutului prematur este incomplet vascularizată, având o zonă periferică avasculară, cu atât mai largă cu cât nou-născutul are VG mai mică. Vascularizarea retinei este indusă de factori de creștere vasculari, respectiv VEGF, stimulați de către "hipoxia fiziologică" intrauterină.

Apariția ROP este explicată prin succesiunea a două faze^[21].

Faza I - hiperoxică implică oprirea vasculogenezei și pierderea unor vase de sânge deja formate din cauza atât a hiperoxiei mediului extrauterin comparativ cu hipoxia fiziologică a mediului intrauterin, precum și pierderii unor factori de creștere placentari și materni din cauza nașterii premature. Această hiperoxie anulează stimulul pentru vascularizarea retinei, respectiv "hipoxia fiziologică" și implicit duce la suprimarea VEGF.

Faza II - hipoxică sau de neovascularizație, determinată de o relativă hipoxie retiniană din cauza creșterii necesarului metabolic al retinei, cu apariția la limita de demarcație între retina vasculară și cea avasculară a unor vase retiniene anormale, respectiv neovascularizația, ce poate duce la dezlipirea retinei și orbire. Procesul de neovascularizație este stimulat de către factorul vascular endotelial (VEGF), ca răspuns la hipoxia retiniană^[21].



Reprezentare schematică a fazelor evolutive ale ROP după Woods J, Biswas S.^[48]

13.4. Anexa 4. Clasificarea ROP bazată pe Clasificarea Internațională a ROP (ICROP3)

Dupa ICROP^[22], ROP este descrisă după stadiu, zonă, extindere, prezența factorului plus.

Localizare: au fost descrise 3 zone concentrice centrate pe discul optic (Figura A)^[21,48].

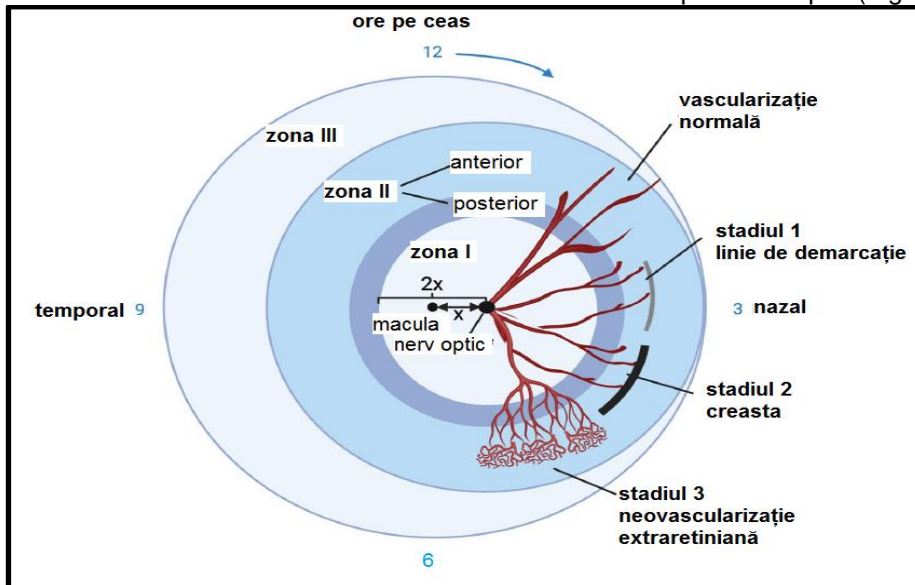


Figura A.

Zonele retiniene

- zona I: cuprinde o arie circulară centrată pe nervul optic a cărei rază este dublul distanței de la nervul optic la centrul maculei (pol posterior);
- zona II: aria retiniană înelară care se extinde nazal de la limita zonei I până la ora serrata și pe o distanță asemănătoare temporal, superior și inferior;
- zona II posterior: arie circulară care începe la limita dintre zona I și zona II și se întinde pe 2 diametre papilare în zona II; ROP în această zonă poate fi mai severă decât ROP în zona II periferic;
- zona III: aria retiniană temporală semilunară anterioară zonei II; ROP se află în zona III dacă vascularizația retinei nazale este la nivelul orei serrate și nu există ROP pe cele mai periferice 2 ore din sectorul nazal.
- extinderea temporală a zonei I poate fi estimată utilizând o lentilă de 28D, plasând marginea nazală a discului optic la una dintre marginile câmpului vizual văzut cu lentila de 28D, limita temporală a zonei I se află la marginea temporală a câmpului vizual.

- termenul de "leziune în V" descrie avansarea leziunilor ROP pe distanța a 1-2 ore de ceas pe meridianul orizontal spre o zonă mai posterioară decât în restul suprafeței retinei și stadiul ROP trebuie descris în acest caz prin cea mai posterioară zonă de vascularizație retiniană folosind calificativul „leziune în V” (de ex. ROP zona I secundară leziunii în V)^[22].

Extinderea ROP: este descrisă prin împărțirea suprafeței retiniene în sectoare, similar cu orele de pe cadranul ceasului. Boala poate cuprinde până la 12 ore, iar stadiul poate varia între sectoare.

Stadializarea ROP

Anterior apariției ROP, vascularizația retinei este incompletă sau "imatură"; ICROP3 sugerează utilizarea termenului de „vascularizație incompletă” (denumită uneori și ROP stadiul zero (Figura 1).

Deoarece în cadrul aceluiași ochi pot coexista mai multe stadii de dezvoltare a bolii de-a lungul circumferinței retiniene, ROP se stadializează în funcție de cel mai sever stadiu prezent.

Stadiul 1 - caracterizat de linia de demarcație, reprezentată de o linie subțire, albă, dar bine definită, situată la nivelul planului retinian, care separă retina vasculară de cea avasculară. Poate exista o arborizație anormală a vaselor care se opresc la nivelul liniei de demarcație (Figura 2).

Stadiul 2 - Creasta înlocuiește linia de demarcație și se întinde în înălțime și lărgime, ridicându-se deasupra planului retinian. Creasta își poate schimba culoarea de la alb spre roz și vasele pot părăsi planul retinian, posterior de creastă, pentru a pătrunde în aceasta. Uneori, posterior de creastă, se pot observa mici mănunchiuri izolate de țesut neovascular, situate pe suprafața retinei (numite și "pop-corn"), ce nu trebuie confundate cu țesutul fibrovascular caracteristic stadiului 3 de boală (Figura 3).

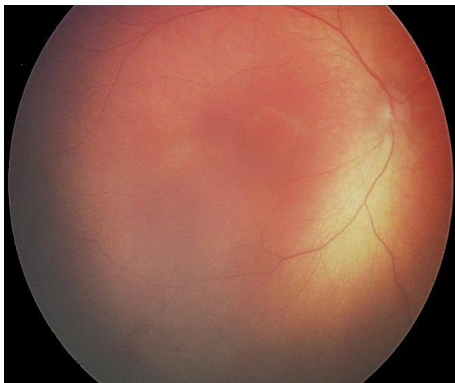


Figura 1. Vascularizație incompletă (Arhiva INSMC)

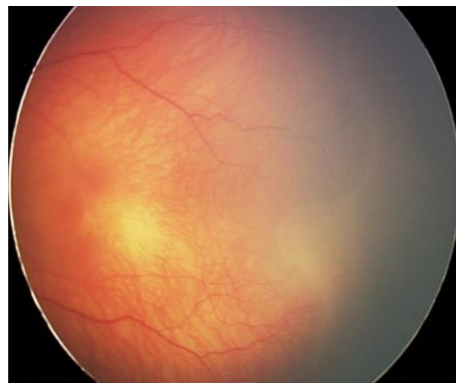


Figura 2. ROP stadiul 1 (Arhiva INSMC)



Figura 3. ROP stadiul 2 (Arhiva INSMC)

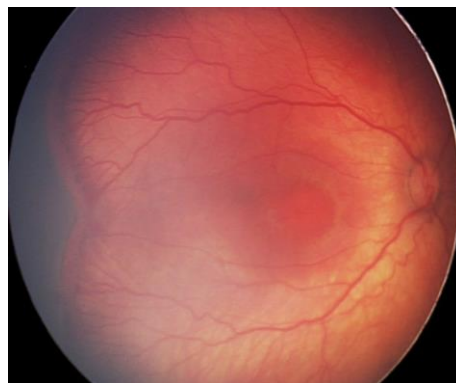


Figura 4. ROP Stadiul 3 (Arhiva INSMC)

Stadiul 3 - apare proliferarea fibrovasculară extraretiniană sau neovascularizația, care proemină de la nivelul crestei în vitros și care este continuă cu marginea posterioară a acesteia; creasta poate avea un aspect zdrențuit pe măsură ce proliferarea se extinde (Figura 4); neovascularizația în ROP zona I sau II posterior apare plată, fără evidențierea unei creste evidente și din acest motiv este mai greu de diagnosticat (ICROP3)

Stadiul 4 - dezlipire de retină parțială, care se subîmparte în:

- dezlipire de retină parțială extrafoveală (4A), fără interesarea foveei (Figura 5)
- dezlipire de retină parțială cu interesarea foveei(4B) (Figura 6)

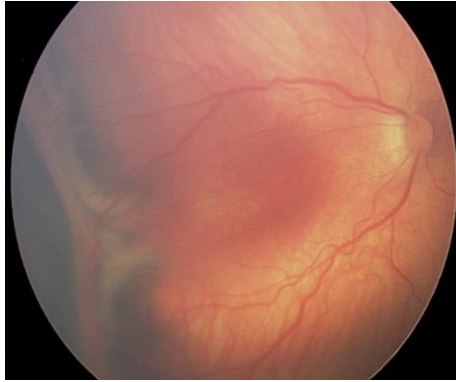


Figura 5. ROP Stadiul 4A (Arhiva Spital Marie Curie)

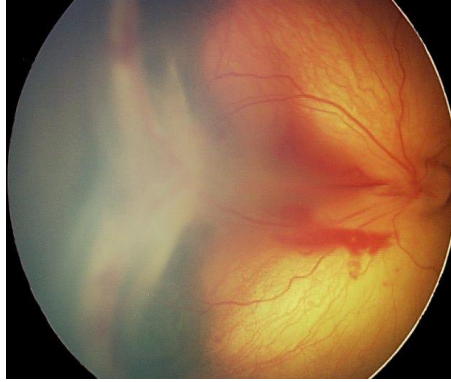


Figura 6. ROP Stadiul 4B (Arhiva Spital Marie Curie)

Dezlipirea de retină poate fi tracțională sau exsudativă, poate să apară cu sau fără tratament. Dezlipirea de retină exsudativă apare de obicei la câteva zile după tratamentul laser și este autolimitantă. Dezlipirea de retină tracțională este asociată cu organizare progresivă a țesutului fibrovascular și vitros turbure, poate fi asociată cu hemoragiile și/sau exsudate lipidice subretiniene.

Stadiul 5 - dezlipire de retină totală, cu aspect de "pâlnie", este în general tracțională și, uneori, exsudativă. În funcție de deschiderea "pâlniei", poate fi descrisă ca deschisă sau închisă anterior și / sau posterior (Figura 7). Este clasificată de către ICROP3 în 3 categorii: stadiul 5A, în care se poate vizualiza nervul optic, stadiul 5B, când nervul optic nu mai poate fi vizualizat din cauza țesutului fibrovascular retrocristalinian sau a tunelului închis posterior, și stadiul 5C, când apar leziuni de pol anterior, respectiv deplasarea anterioară a cristalinului, îngustarea camerei anterioare, aderențe irido-cristaliniene sau capsulo-endoteliale cu opacifierea corneii. Aspectul final este de pupila albă, respectiv leucocorie. În continuare evoluția este către cecitate absolută, respectiv pierderea percepției de lumină (Figura 8).

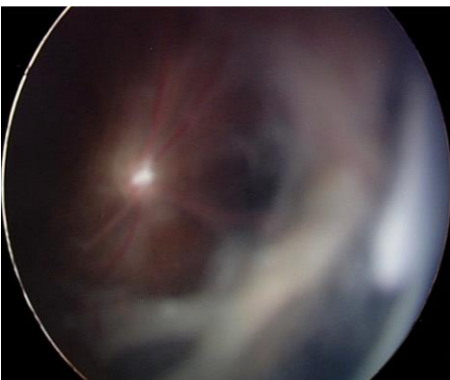


Figura 7. ROP stadiul 5 (Arhiva Spital Marie Curie)

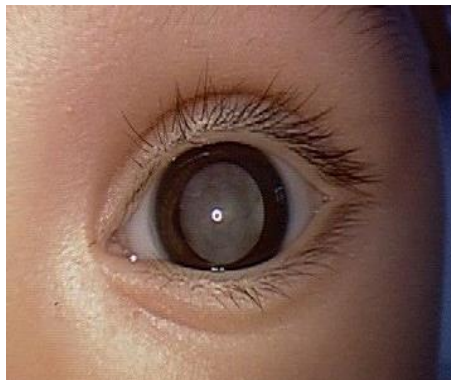


Figura 8. ROP Stadiul 5 cicatricial (leucocorie) (Arhiva Spital Marie Curie)

Boala plus ("plus disease") asociază semne adiționale ce indică faptul că ROP este activă și severă. Include dilatații venoase și tortuozități ale arterelor polului posterior în cel puțin 2 cadrane și se notează prin adăugarea semnului "+" la stadiul bolii (de exemplu stadiul 3+). În cazurile avansate se poate însoți de dilatare vasculară iriană, midriază insuficientă (rigiditate pupilară) și vitros turbure (Figura 9).

Boala pre-plus semnifică dilatație și tortuozitate vasculară anormală, dar insuficientă pentru a fi clasificată ca boală plus. Acest factor pre-plus atenționează asupra posibilității agravării ROP și apariției factorului plus.

Retinopatia de prematuritate forma agresivă (anterior cunoscută ca ROP agresivă posterioară) este o forma severă, atipică, rapid progresivă, care fără tratament progresează rapid către stadiul 5 (Figura 10-12). Caracteristic este apariția neovascularizației patologice și a factorului plus, fără a trece prin stadiile 1-5 clasice. De obicei vascularizația este prezentă în zona I, uneori și în zona II posterior sau II, cu factor plus important, anomalii capilare, șunturi arterio-venoase (Figura 10), vasoconstricție vasculară cu pierderea aparentă a întregului pat vascular (Figura 11), anse vasculare dilatate; șunturile vasculare sunt prezente atât la nivelul joncțiunii dintre retina vasculară și cea avasculară, cât și între vasele de pe suprafața retinei; pot exista și hemoragiile retiniene; neovascularizația retiniană poate fi plată

și dificil de vizualizat(Figura 12), motiv pentru care se recomandă utilizarea lentilei de 20D în loc de cea de 28D.



Figura 9 – Factor plus (Arhiva Spital Marie Curie)



Figura 10 – ROP forma agresivă (Arhiva Spital Marie Curie)



Figura 11 – ROP forma agresiva (Arhiva Spital Marie Curie)



Figura 12 – ROP forma agresiva (Arhiva Spital Marie Curie)

Retinopatia de prematuritate stadiul “prag” (threshold disease) a fost definită pe baza observațiilor din studiul CRYO-ROP ca recomandare pentru tratamentul ablativ retinian: ROP stadiul 3 în zona I sau II cu proliferare fibro-vasculară extraretiniană pe cel puțin 5 ore continue sau 8 ore discontinue cumulate, asociată cu factor plus^[119,259]. În prezent descrierea severității ROP și decizia terapeutică se bazează pe rezultatele studiului ETROP.



Figura 11. ROP stadiul 3+. Recidivă post injecție anti-VEGF (Arhiva Spital Marie Curie)

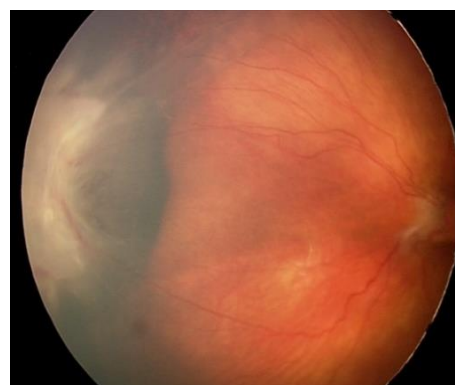


Figura 12. ROP stadiul 4A. Recidivă post injecție anti-VEGF (Arhiva Spital Marie Curie)

Retinopatia de prematuritate stadiul pre-prag (pre-threshold disease) este definită destudiul ETROP pentru a diferenția formele severe de boală care necesită tratament urgent (tipul I), deși nu au atins încă etapa de prag descrisă anterior, de formele mai puțin agresive, în care monitorizarea este atitudinea recomandată (tipul II)[158,189].

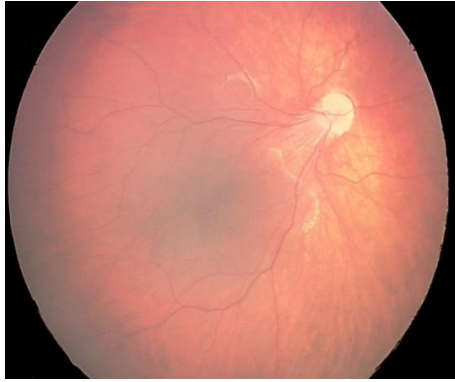


Figura 13. ROP cicatricial cu arcade temporale liniare și tracțiune maculară

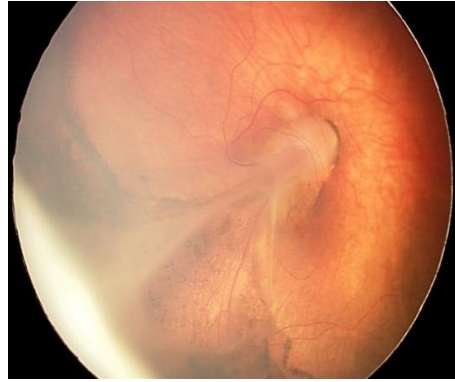


Figura 14. ROP cicatricial cu pliu falciform retinian (Figura 13 și 14 Arhiva Spital Marie Curie)

Tip I (cu risc crescut):

- Zona I: orice stadiu ROP cu factor plus; ROP stadiul 3 fără factor plus
- Zona II: ROP stadiu 2 sau 3 cu factor plus.

Factorul plus trebuie să fie prezent pe minim 2 cadrane, respectiv minim 6 ore de ceas.

Tip II (cu risc scăzut):

- Zona I: ROP stadiu 1 sau 2 fără factor plus
- Zona II: ROP stadiu 3 fără factor plus.

Recidiva ROP după injecție intraoculară de anti-VEGF apare de regulă între 37-60 săpt VPM, depinde de tipul agentului utilizat și doză, poate să apară mai târziu dacă au fost practicate injecții repetate și se manifestă ca linie de demarcație până la stadiul 3 cu factor plus, nu neapărat trecând prin aceleași stadii ca ROP acută: tortuozitate și/sau dilatație vasculară, neovascularizație extraretiniană, hemoragii retiniene, creastă fibrovasculară, fibroză, dezlipire de retină tracțională sau progresia lentă a vaselor retiniene către periferie (Figura 11,12).

13.5. Anexa 5. Complicații și sechele ROP^[15,16,23,62,110,247,248]

- întârzierea dezvoltării și creșterii oculare (lungime axială mai redusă a ochiului, cornee mai groasă)
- afectarea vederii de diferite grade de severitate, până la cecitate
- afectarea vederii periferice (după laserterapie)
- afectarea vederii colorate
- miopie
- ambliopie
- strabism
- pseudoexotropie (pseudostrabism prin tracțiune temporală a maculei)
- nistagmus
- anizometropii
- cataractă
- glaucom secundar
- modificări vasculare retiniene (tortuozități persistente, liniaritatea arcadelor vasculare cu tracțiune maculară (Figura 13), pliurifalciforme retiniene (Figura 14), ramificații vasculare anormale, arcade vasculare circumferențial interconectate, teleangiectazii retiniene, hemoragii vitreene)
- anomalii maculare cu absența depresiunii foveale și zonă foveală avasculară mai mică
- anomalii ale retinei periferice: retină periferică avasculară, găuri și rupturi retiniene, degenerescențe periferice, retinoschizis care se pot manifesta la vârstă adultă
- dezlipire de retină tardivă tracțională sau exsudativă.

13.6 Anexa 6. Categoriile de nou-născuți cu risc la care se recomandă screeningul oftalmologic

I. Toți nou-născuții cu VG ≤ 32 săptămâni sau GN ≤ 1500g

II. Nou-născuți prematuri cu VG > 32 de săptămâni sau GN > 1500 g dacă aceștia prezintă factori de risc perinatali:

- hipoxie severă la naștere necesitând resuscitare avansată
- administrare de oxigen fără control de pulsoximetrie și/sau măsurarea concentrației și blender
- suferință respiratorie neonatală pentru care au primit oxigenoterapie cu concentrații de oxigen (FiO₂) > 40%

- ventilație mecanică prelungită
- displazie bronho-pulmonară
- hemoragie intraventriculară - formele severe, grad 3 și 4
- leucomalacie periventriculară
- hiperbilirubinemie severă
- chorioamnionită, sepsis neonatal
- enterocolită ulcero-necrotică
- hipotensiune/șoc neonatal pentru care a primit tratament vasopresor
- alte afecțiuni cu evoluție severă/complicată perinatală
- nevoie de intervenții chirurgicale în perioada neonatală (de exemplu pentru EUN, PCA)
- anemie necesitând transfuzii de concentrat eritrocitar/sânge
- creștere ponderală deficitară.

13.7. Anexa 7. Alți factori de risc pentru apariția ROP

- restricția severă a creșterii intrauterine
- gemelitate
- scor Apgar mic
- persistența canalului arterial
- hipo/hipercapnie
- acidoză lactică
- administrare de oxigen suplimentar necontrolat (concentrație, durată) pentru mai mult de 3 ore
- hiperoxemie cu presiune parțială a oxigenului peste 80 mmHg și durată de peste 12 ore
- hipotensiune
- anemie
- proteinurie
- tratament cu eritropoietină
- fertilitate indusă
- diabet zaharat matern
- sindrom de transfuzie fetă-fetală.

13.8. Anexa 8. Diagnosticul diferențial al ROP^[15]

- vitroretinopatia exsudativă familială (FEVR) – anomalie vasculară retiniană idiopatică produsă de dezvoltarea anormală a retinei (cu exsudate, tracționarea maculei și dezlipire de retină) care mimează stadiile tardive ale ROP
- hemoragiile vitreene secundare nașterilor traumatice, coagulopatiilor primare sau secundare (sepsis, trombocitopenie etc.)
- infecții congenitale cu Toxoplasma gondii, herpes virusuri (mai ales citomegalovirus) pot prezenta aspecte ce mimează ROP
- cataracta congenitală sau din FEVR, rubeola congenitală, alte infecții congenitale
- retinoblastom – tumoră cu determinism genetic (produsă de mutații germinale ale cromozomului 13).

13.9. Anexa 9. Fișa de monitorizare a nou-născutului cu retinopatie de prematuritate

Maternitatea _____
Sectia nou-nascuti _____
Medic care trimite _____

CNP _____
Fișa de monitorizare a nou-născutului cu
retinopatie de prematuritate

1. Nume _____ Prenume _____		3. FO # I I I I I
2. Adresa (telefon) _____		4. Greutatea la nastere (g) I I I I I
5. Data nasterii I I I I I I I I zz / ll / aa ora / min	6. Sex: masculin I I feminin I I	7. Varsta gestationala DUM I I I (saptamani) Echo I I I Ballard I I I
8. Sarcina: unica I I gemelara I I Controale prenatale # I I I I	9. Nasterea: spontana I I indusa I I cezariana I I forceps I I MR > 24 h I I Corticoizi I I	10. Prezentatia: craniana I I pelviana I I transversa I I
Complicatii: • eclampsie I I • HTA I I • hemoragie antepartum I I • izoimunizare (Rh, ABO) I I • patologie infectioasa I I • iminenta de avort I I		11. Scor Apgar I I I I I I 1' 5' 10'
13. Ventilatie mecanica • varsta la intubatie I I I I I I I I (zile/ore) • cauza intubatiei: SDR I I BMH I I grad: I I • Surfactant: I I • ventil. conventionala I I cu inalta frecv I I • tipul ventilatiei: IPPV I I durata I I I I I I (ore) CPAP I I durata I I I I I I (ore) • durata ventilatiei (IPPV+CPAP) I I I I I I (ore) • durata O ₂ cu FiO ₂ > 40% I I I I I I (ore)		12. ETF _____ _____ _____ _____ 15. Abandonat da / nu • hiperbilirubinemie nn I I • icter prelungit I I • exsanguinotransfuzie I I • sepsis I I • enterocolita necrozanta I I • anemie I I transfuzii cu ME I I ST I I I I doze nr. I I I I eritropoetina I I doze nr. I I I I vit. E I I doze nr. I I I I • dopamina I I ore nr. I I I I
		* Punctele 1 – 15 vor fi completate de catre medicul neonatolog curant

13.10. Anexa 10. Informații pentru părinți despre ROP - model

Ce este retinopatia de prematuritate?

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o boală a vaselor retinei care apare doar la prematuri și care poate duce la orbire dacă nu este diagnosticată și tratată la timp.

Ce se întâmplă de fapt?

Retina este partea din interiorul ochiului care ne permite să vedem; ea este formată dintr-un țesut nervos și vase de sânge. Retina începe să se dezvolte din săptămâna a 16-a de sarcină și este completă la nou-născutul la termen. La prematur vasele retinei sunt incomplet dezvoltate; în unele cazuri vasele se pot opri din creștere și retina nu se mai dezvoltă. În principal din cauza variațiilor de oxigen de la nivelul retinei, se pot dezvolta vase anormale, ceea ce poate duce în final la dezlipire de retină și la pierderea totală a vederii pentru tot restul vieții.

Care copii sunt expuși riscului de a face boala?

Copiii cu cel mai mare risc de ROP sunt cei care au mai puțin de **32 de săptămâni** de gestație și/sau mai puțin de **1500 de grame** la naștere, precum și copiii mai mari dacă prezintă factori de risc asociați. Cauza principală a acestei boli este prematuritatea asociată cu expunerea la oxigen, la care se adaugă alți factori de risc pre- și postnatali (boala respiratorie, enterocolita ulcero-necrotică, anemia, infecția).

Care este evoluția bolii?

Sunt descrise 5 stadii ale ROP: primele 2 se pot vindeca de la sine, în stadiul 3 de obicei este indicat tratamentul, iar stadiile 4 și 5, de dezlipire de retină, apar adesea la copiii care nu au fost examinați la timp și uneori și după tratament la cei cu forme severe de boală (retinopatia de prematuritate agresivă). Boala nu evoluează la fel la toți copiii: uneori se poate vindeca de la sine, altelei netratată poate evolua până la dezlipire de retină și orbire, fără să poată fi anticipată evoluția. Din acest motiv, toți copiii din grupa de risc trebuie examinați până la vindecarea completă.

Cum se pune diagnosticul?

Copiii trebuie să fie examinați pentru prima dată la aproximativ 28 de zile după naștere; excepție fac cei cu vârsta de gestație sub 26 de săptămâni la care prima examinare se face la 5-6 săptămâni postnatal. De cele mai multe ori primul consult se face în maternitate, iar când copilul a fost externat mai repede, părinții trebuie să se prezinte la control conform indicațiilor medicului neonatolog și oftalmolog în cele 14 centre de screening din țară: București, Târgoviște, Craiova, Constanța, Iași, Bacău, Galați, Suceava, Cluj-Napoca, Târgu-Mureș, Brașov, Sibiu, Timișoara, Oradea. Transportul copiilor din maternitățile care

nu au oftalmolog propriu pentru consult și/sau tratament în centrele de screening se face gratuit prin apelarea Serviciului de Urgență 112, conform Dispoziției Departamentului pentru Situații de Urgență.

Care este tratamentul?

Tratamentul laser poate vindeca boala și este indicat în cazurile în care boala evoluează. Laser-terapia oprește dezvoltarea anormală a vaselor retinei care pot să ducă în final la dezlipire de retină și orbire. În ultimul timp se practică injecția intraoculară cu anti-VEGF la copiii cu forma agresivă de boală, la care tratamentul laser nu are rezultate bune și pentru a nu se distruge prin laser cea mai mare parte a retinei. În stadiul de dezlipire de retină este indicat tratamentul chirurgical, dar acesta nu reușește să restabilească vederea decât cel mult la nivelul de percepție de lumină. Din acest motiv copiii nu ar trebui să ajungă în acest stadiu.

Ce trebuie să faceți la externarea din maternitate?

Citiți cu atenție recomandările din biletul de externare. Întrebați medicul neonatolog din maternitate când și unde trebuie să mergeți cu copilul la control sau dacă s-a făcut controlul oftalmologic.

De ce trebuie să vă aduceți copilul de mai multe ori la control?

Această boală afectează inițial periferia retinei și poate evolua 3-4 luni de la naștere; în această perioadă copilul poate vedea lumina și obiectele mari. De cele mai multe ori, atunci când copilul este externat, boala oculară nu este vindecată; el trebuie să fie adus la control de mai multe ori până când medicul oftalmolog constată că boala s-a vindecat.

În cazul în care copilul este internat în spital pentru o altă afecțiune și nu-l puteți aduce la control, sunteți obligați să luați legătura cu medicul oftalmolog.

Dacă neglijați controalele periodice, vă asumați riscul de a avea un copil orb.

Dacă ascultați indicațiile medicului oftalmolog și vă aduceți copilul la controalele periodice, îi oferiți acestuia cele mai mari șanse de a avea o vedere normală.

13.11. Anexa 11. Protocol de examinare oftalmologică în screeningul ROP^[167,172]

Preluarea fișei de monitorizare ROP a nou-născutului prematur completată inițial de către medicul neonatolog și studierea acesteia
Realizarea midriazei medicamentoase prin instilarea în sacul conjunctival, cu 40-60 minute înaintea examinării, de picături midriatice: amestec de tropicamidă 0,5% sau 1% (sau ciclopentolat 0,5%) și fenilefrină 2,5%
Nou-născutul este înfășurat și așezat într-o poziție corespunzătoare examinării
În funcție de situație se poate folosi o tetină +/- administrare de lapte/glucoză/sucroză
Imobilizarea copilului și a capului acestuia de către asistentul medical
Cu 30-60 secunde înaintea examinării se administrează 1-2 picături de anestezie locală
Se aplică blefarostatul
Evaluarea irisului și a vascularizației iriene
Aprecierea transparenței mediilor
Oftalmologul examinează polul posterior pentru decelarea prezenței factorului plus
Ulterior se examinează periferia retinei cu ajutorul indentatorului scleral pentru a realiza stadializarea ROP
După terminarea examinării se notează în foaia de observație rezultatul examinării și data următorului control
Informarea însoțitorului nou-născutului despre rezultatul examinării și despre modalitatea de realizare a evaluărilor ulterioare
În timpul examinării asistenta monitorizează semnele vitale: saturația oxigenului, tensiunea arterială, frecvența respirațiilor

13.12. Anexa 12. Informații și consimțământ informat pentru tratamentul ROP – model

A. Laser-terapie

Consimțământ informat pentru tratamentul laser al retinopatiei de prematuritate (ROP)

Numele pacientului _____

Numele părinților: _____

Mama _____

Tatăl _____

Apartținător legal _____

Diagnostic oftalmologic _____

Medic oftalmolog _____

Stimați părinți (apartinători legali),

La cererea medicului neonatolog/pediatru care se ocupă de copilul dumneavoastră, a fost efectuată examinarea ochilor copilului dumneavoastră din cauză că acesta s-a născut prematur. Dorim să vă oferim informații despre tratamentul laser de care are nevoie copilul dumneavoastră pentru tipul de retinopatie de prematuritate (ROP) cu care a fost diagnosticat.

Dacă un copil este născut prea devreme, retina (partea din spate a ochiului) nu are timp să se formeze complet. După nașterea prematură, vasele de pe retină se opresc din creștere. La scurt timp se formează o substanță care se numește factor endotelial de creștere vasculară (VEGF), care determină creșterea vaselor de sânge în continuare, dar aceste vase nu sunt normale. Aceste vase anormale pot să sângereze și pot să tragă de retină, ducând la dezlipirea retinei și orbire.

Ce este tratamentul laser pentru ROP?

Unele forme de ROP necesită tratament laser. Tratamentul are ca scop oprirea dezvoltării acestor vase de sânge anormale de calitate proastă, prevenirea dezlipirii de retină și implicit, a orbirii. Tratamentul laser constă în aplicarea unor spoturi laser la nivelul retinei în zone unde nu există încă aceste vase anormale, ceea ce are ca efect blocarea producerii VEGF. Tratamentul se efectuează de regulă o singură dată, dar ocazional poate fi necesară repetarea terapiei după 2 – 3 săptămâni.

Scopul principal al intervenției laser este de a păstra retina atașată pentru a salva vederea copilului. Vederea centrală poate fi bună, dar poate fi afectată vederea periferică. Tratamentul are, de regulă, rezultate bune, dar uneori aceste vase anormale continuă să crească și duc la dezlipire de retină și pierderea vederii. În această situație este necesară o altă intervenție, numită chirurgie vitreo-retiniană.

Intervenția laser prezintă riscuri și poate determina complicații care vor fi enumerate mai jos:

- tratamentul laser poate să nu oprească evoluția ROP, sau ROP poate recidiva și poate fi nevoie de o altă intervenție laser
- copilul poate avea o vedere slabă sau poate orbi
- anestezia poate duce la probleme cardiace sau respiratorii sau poate duce la deces
- alte complicații ale tratamentului laser
 - pierderea vederii periferice
 - leziuni ale retinei: dezlipire de retină, rupturi și pliuri retiniene, tracțiuni și cicatrici maculare
 - sângerare în interiorul ochiului
 - creșterea presiunii intraoculare (glaucom)
 - scăderea presiunii intraoculare (hipotonie)
 - arsuri la nivelul corneii (partea anterioară a ochiului)
 - afectarea circulației sângelui la nivelul ochiului (sindrom de ischemie oculară)
 - afectarea irisului (partea colorată a ochiului) cu sinechii posterioare
 - afectarea cristalinului cu apariția cataractei
 - afectarea conjunctivei (hemoragii, edem)
 - inflamații ale retinei (dezlipire de retină exsudativă) sau ocluzia vaselor retinei
 - strabism
 - ochelari cu dioptrii mari
 - ochi mai mare (bftalmie) sau mai mic (ftizie de glob)

Rezultatele intervenției laser

Rezultatele terapiei încep să se observe după 2 – 3 săptămâni de la aplicare, iar după 1 – 2 luni se poate aprecia dacă a fost eliminat riscul de orbire. La copiii cu forme mai grave de retinopatie rezultatele sunt mai puțin bune. Din experiența noastră (care este foarte asemănătoare cu cea din țări occidentale), aproximativ 90-95% dintre cazuri au evoluție favorabilă – retina nu se desprinde și copilul va vedea; în restul cazurilor există riscul de vedere scăzută sau chiar orbire, chiar și cu tratament laser corect aplicat.

Urmărirea după intervenția laser

Retinopatia de prematuritate este o afecțiune care necesită urmărire timp de luni și chiar ani de zile, pentru că pot apărea complicații la distanță precum: strabism, ambliopie (ochi leneș), miopie sau hipermetropie pentru care copilul poate avea nevoie de ochelari, glaucom sau dezlipire tardivă de retină, care trebuie să fie diagnosticate și tratate la timp. Pentru aceasta este necesar să veniți la control ori de câte ori sunteți chemați de către medicul oftalmolog.

Vă rugăm să ne întrebați dacă nu ați înțeles ceva sau dacă doriți să aflați mai multe despre boală, despre stadiul actual al bolii copilului dumneavoastră, despre tratament, rezultate imediate și la distanță și complicații.

Declarația părinților (apartinătorilor) nou-născutului prematur după discuția explicativă

- Am citit/mi-a fost citit prezentul consimțământ informat despre ROP
- Am înțeles informația din acest consimțământ
- Sunt conștient că copilul poate pierde vederea sau orbi
- Sunt conștient că copilul poate avea nevoie de o intervenție suplimentară
- Sunt de acord cu tratamentul laser
- Sunt conștient că pot refuza tratamentul propus pentru copil, și în acest caz medicul oftalmolog curant poate discuta cu Serviciul de Protecția Copilului despre decizia luată

Dna/Dl Dr a discutat cu mine toate aspectele ce privesc boala oculară a copilului meu – despre complicațiile sedării și analgeziei și ale intervenției laser, discuție în care am putut pune toate întrebările pe care le-am dorit. Nu am alte întrebări.

Sunt de acord cu tratamentul

Mă declar de acord, de bunăvoie, și în cunoștință de cauză, cu tratamentul propus și cu alte intervenții secundare care pot decurge din acesta.

Data

Semnătura părintelui/apartinătorului

Nu sunt de acord cu tratamentul

Am fost informat despre consecințele posibile ale refuzului tratamentului și îmi asum întreaga responsabilitate

Data

Semnătura părintelui/apartinătorului

B. Administrare de agenți anti-VEGF

Consimțământ informat pentru tratamentul retinopatiei de prematuritate (ROP) prin injecție intraoculară cu anti-VEGF

Numele pacientului _____

Numele părinților:

Mama _____

Tatăl _____

Apartinător legal _____

Diagnostic oftalmologic _____

Medic oftalmolog _____

Stimați părinți (apartinători legali),

La cererea medicului neonatolog/pediatru care se ocupă de copilul dumneavoastră, a fost efectuată examinarea ochilor copilului dumneavoastră din cauză că acesta s-a născut prematur.

Dorim să vă oferim informații despre tratamentul prin injecție intraoculară cu agenți anti-VEGF de care are nevoie copilul dumneavoastră pentru tipul de retinopatie de prematuritate (ROP) cu care a fost diagnosticat.

Dacă un copil este născut prea devreme, retina (partea din spate a ochiului) nu are timp să se formeze complet. După nașterea prematură, vasele de pe retină se opresc din creștere. La scurt timp se formează o substanță care se numește factor endotelial de creștere vasculară (VEGF), care determină creșterea vaselor de sânge în continuare, dar aceste vase nu sunt normale. Aceste vase anormale pot să sângereze și pot să tragă de retină, ducând la dezlipirea retinei și orbire.

Injecția intraoculară cu agenți anti-VEGF împiedică formarea VEGF, oprind evoluția ROP. În prezent sunt 3 medicamente carese utilizează pentru tratarea ROP: Avastin, Eylea și Lucentis. Medicul oftalmolog vă va informa care substanță va fi utilizată în cazul copilului dumneavoastră.

Scopul principal al injecției este de a păstra retina atașată pentru a salva vederea copilului. Unii copii pot avea o vedere scăzută sau chiar pot pierde vederea chiar dacă au fost tratați. Uneori copilul necesită o altă injecție sau tratament laser pentru că vasele de sânge anormale continuă să crească. Tratamentul de regulă are rezultate bune, dar uneori aceste vase anormale continuă să crească și duc la dezlipire de retină și pierderea vederii. În această situație este necesară o altă intervenție, numită chirurgie vitreo-retiniană.

Anumiti agenți anti-VEGF au fost aprobați pentru tratarea afecțiunilor oculare la adulți și unele și la copii. Acest tratament se utilizează pentru tratarea ROP din 2006, când niciun medicament nu era aprobat pentru tratarea ROP, deci au fost utilizate off-label pentru că era unica șansă pentru unii copii să nu orbească.

În absența tratamentului copilul dumneavoastră va deveni orb.

Injecția intraoculară cu anti-VEGF prezintă riscuri și poate determina complicații care vor fi enumerate mai jos:

- tratamentul poate să nu oprească evoluția ROP
- ROP poate recidiva și va fi nevoie de o nouă injecție sau de tratament laser
- copilul poate avea o vedere scăzută sau poate pierde vederea

- Întrucât vascularizarea retinei este încetinită după această injecție, copilul trebuie examinat mult timp, până după vârsta de 1 an, pentru a putea fi siguri că ROP nu recidivează. Poate fi nevoie de tratament laser dacă retina nu crește până în periferie
- alte complicații ale injecției cu anti-VEGF
 - infecție intraoculară (endoftalmita) care poate duce la pierderea vederii
 - dezlipire de retină
 - afectarea cristalinului cu apariția cataractei
 - creșterea presiunii intraoculare (glaucom)
 - scăderea presiunii intraoculare (hipotonie)
 - leziuni ale retinei
 - leziuni ale corneii (partea anterioară a ochiului)
 - sângerare în interiorul ochiului
 - hemoragii la nivelul conjunctivei la locul injecției
 - iritație oculară și lăcrimare
 - complicații sistemice: tulburări cardiace sau respiratorii sau deces

Unii specialiști au atras atenția că agenții anti-VEGF ar putea afecta dezvoltarea normală a vaselor de sânge de la nivelul creierului, plămânului și rinichilor, dar nu există în prezent informații suficiente care să confirme această ipoteză, iar aceste efecte sunt foarte dificil de diferențiat de efectele prematurității asupra acestor organe.

Copilul va trebui urmărit atent de către medicul oftalmolog până la vârsta de 10 luni-1 an și apoi periodic. Pentru a putea depista la timp eventualele complicații și reactivarea ROP trebuie să reveniți la control ori de câte ori sunteți chemați de către medicul oftalmolog.

Declarația părinților (aparținătorilor) nou-născutului prematur după discuția explicativă

- Am citit/mi-a fost citit prezentul consimțământ informat despre ROP
- Am înțeles informația din acest consimțământ
- Sunt conștient că copilul poate pierde vederea sau orbi
- Sunt conștient că copilul poate avea nevoie de o intervenție suplimentară
- Sunt de acord cu tratamentul prin injecție cu anti-VEGF
- Sunt conștient că pot refuza tratamentul propus pentru copil, și în acest caz medicul oftalmolog curant poate discuta cu Serviciul de Protecția Copilului despre decizia luată

Dna/Dl Dr a discutat cu mine toate aspectele ce privesc boala oculară a copilului meu – despre complicațiile sedării și analgeziei și ale injecției intraoculare, discuție în care am putut pune toate întrebările pe care le-am dorit. Nu am alte întrebări.

Sunt de acord cu tratamentul

Mă declar de acord, de bunăvoie, și în cunoștință de cauză, cu tratamentul propus și cu alte intervenții secundare care pot decurge din acesta.

Data

Semnătura părintelui/aparținătorului

Nu sunt de acord cu tratamentul

Am fost informat despre consecințele posibile ale refuzului tratamentului și îmi asum întreaga responsabilitate

Data

Semnătura părintelui/aparținătorului

C. Comparație între laser-terapie și administrarea de agenți anti-VEGF

Fotocoagularea laser distruge permanent periferia retinei dar vasele sangvine continuă să se dezvolte după administrarea de agenți anti-VEGF^[15,208]. Fotocoagularea laser presupune adesea o singură ședință de terapie, nu are risc de infecție a ochiului, iar monitorizarea se poate finaliza, de obicei, mai devreme decât după injecțiile intravitreene. Printre dezavantajele laserterapiei se numără nevoia de anestezie din cauza duratei procedurii, pierderea de țesut retinian ca urmare a cauterizării laser, efectul întârziat cu câteva zile al terapiei și probabilitatea mai mare de miopie după tratament.

Administrarea intravitreană de agenți anti-VEGF se poate realiza fără sedare, doar cu anestezie locală durează mai puțin decât fotocoagularea laser, presupunând stres mai redus pentru nou-născut, asistentă și medic, efectul debutează de obicei în prima zi după terapie iar rata de complicații este redusă (miopia, de exemplu)^[1,4,15]. Pe de altă parte, nu este încă determinată doza minimă necesară pentru agenții anti-VEGF, sunt neclare încă efectele secundare absorbției sistemice asupra organogenezei și nu există suficiente informații privind siguranța pe termen lung^[4,15,23,260,261] deși studiile pe termen scurt și mediu de până acum nu au notat efecte adverse asupra neuro-dezvoltării^[232]. De asemenea, administrarea de agenți anti-VEGF prezintă un risc de infecție a ochiului, reactivare tardivă a ROP (chiar și până la VPM de 60 de săptămâni), necesitând monitorizare de mai lungă durată^[15,23,215,262]. Fotocoagularea laser distruge permanent periferia retinei dar vasele sangvine continuă să se dezvolte după administrarea de agenți anti-VEGF^[4,15,208].

13.13. Anexa 13. Anexa 12. Rezultatele comparative între terapia cu agenți anti-VEGF și laser în ROP^[83]

Prognostic	Prognostic agenți anti-VEGF	Prognostic laser terapie	Tip de ROP tratat	Referința	Observații
Eficacitate	4% re-tratament cu bevacizumab 0,625 mg	22% re-tratament	Zona I sau zona II posterior, stadiul 3+	BEAT-ROP (Mintz-Hittner, 2011)	P = 0,002 pentru zona I sau zona II posterior dar nu și pentru toate zonele II
	Doze mici (0.031-0,25 mg) bevacizumab – regresie 95% în 4 luni	Trial în curs cu 0.063 mg bevacizumab și later	ROP tip 1 (zona I, stadiul 3, zona I orice stadiu, zona II, stadiul 3+)	PEDIG (Wallace, 2019)	-
	Ranivizumab 0,2 mg – succes 80%	66% succes	Zona I, stadiul 1+, zona I, orice stadiu, zona II, stadiu 2 sau 3+	RAINBOW (Stahl, 2019)	Nu s-a dovedit superior laserterapiei la 4 săptămâni
	Aflibercept 0,4 mg – succes 85,5%	82,1% succes	ROP tip 1	FIREFLEYE (Stahl, 2022)	Nu s-a dovedit inferior
Reactivare	4% bevacizumab	22%	54 săptămâni	BEAT-ROP (Mints-Hittner, 2011)	-
	Ranivizumab 27-28%, re-tratamente comune, 15-17% reactivări	2%	53,5-54,5 zile (circa 8 săptămâni)	RAINBOW (Stahl, 2019)	-
	Re-tratament la aflibercept – 12,96 săptămâni	NA	NA	Meta-analiză (Chang, 2022)	-
	Doze mai mici de bevacizumab pot duce la reactivări mai precoce	NA	NA	Freedman(2022)	-
Siguranță	VEGF plasmatic redus cu 50%	VEGF plasmatic redus cu 30%	NA	Kong, 2015	-
	Bevacizumab în toate dozele a redus VEGF plasmatic cu 50%	Nu au fost comparate	NA	Hartnett, 2022	-
	VEGF plasmatic cu ranivizumab nu diferă de laser	NA	NA	RAINBOW (Fidler, 2020)	Comparații cu laser nu cu nivelul bazal
Refracția	În general, mai puțină miopie	Miopie mai des	NA	NA	Numeroase studii mici
Retina periferică	Permite oarecare vascularizație a retinei periferice avasculare; retină persistent avasculară 27%	Laserul primar tratează retina avasculară	NA	PEDIG (Hartnett, 2022)	-
Succes la un singur tratament în ROP tip 1	Bevacizumab 87% Aflibercept 80,7% Ranivizumab 74%	89,3% succes	NA	Chang, 2022	-
Succes la un singur tratament în zona I	Bevacizumab 91,2% Ranivizumab 78,3%	65,9% succes	NA	Chang, 2022	-

NA - nu se aplică

13.14. Anexa 14. Protocol laserterapie în ROP^[7,8,167,172,227,229,230]

Locație: unitate de terapie intensivă neonatală sau bloc operator
Obținerea consimțământului informat.
Se realizează midriaza medicamentoasă prin administrare de tropicamidă 0.5% sau 1% (sau ciclopentolat 0,5%) și fenilefrin 2.5% cu 40-60 de minute înainte de începerea intervenției
Pregătirea și sedarea/anestezia nou-născutului conform protocolului de analgosedare/anestezie generală (Anexa 14).
Pentru fotocoagularea retinei se folosește un laser fotocoagulator, energia laser urmând a fi eliberată transpupilar
Pentru a avea acces la retină se folosește un blefarostat, un indentator scleral și o lentilă de +28D sau de +20D, în funcție de obișnuința medicului curant
Fotocoagularea laser se efectuează cu puteri caracteristice fiecărui tip de laser, astfel încât urma impactului laser să fie de culoare gri-gălbuie, nu prea intensă, durata 150-200 ms, cu repetare la 200-300 ms, acoperind toată suprafața retinei avasculară, distanța dintre spoturi fiind 0,5-1 diametru spot
Monitorizarea nou-născutului de către medicul neonatolog pe toată durata procedurii
Postoperator se aplică local colir sau unguent cu cortizon +/-midriatice, timp de 7-10 zile.
Completarea protocolului în registrul special destinat și înregistrarea datelor și a recomandărilor în foaia de observație clinică a nou-născutului
Stabilirea perioadei de control și informarea părinților/reprezentatului legal
Monitorizarea nou-născutului post intervenție conform protocolului de analgosedare/anestezie generală (Anexa 14).

13.15. Anexa 15. Protocol de administrare a agenților anti-VEGF în ROP^[23,84,167,172,207-209,216,217,227,231,234-236,238]

Locație: unitate de terapie intensivă neonatală sau bloc operator
Obținerea consimțământului informat
Se stabilește individualizat ca administrarea anti-VEGF să fie făcută cu anestezie locală sau în analgosedare
Se verifică flaconul cu anti-VEGF ce urmează a fi utilizat (termen de valabilitate, aspectul soluției)
Se realizează midriaza medicamentoasă prin administrare de tropicamidă 0.5% sau 1% (sau ciclopentolat 0,5%) și fenilefrin 2.5% cu 40-60 de minute înainte de începerea intervenției
Se pregătește câmpul steril, se realizează imobilizarea copilului
Medicul își spală mâinile conform protocolului unității medicale și poartă mănuși sterile.Întreg personalul poartă mască, halat și bonetă pe durata procedurii
Se verifică prezența conjunctivitei și a obstrucției ductului lacrimal
Se administrează picături cu un anestezic local
Se instilează 1 picătură de soluție de betadină 5% sau 10% în sacul conjunctival cu 3 minute înainte de injecție; se poate repeta administrarea în funcție de recomandarea medicului oftalmolog
Se imobilizează capul copilului
Se aseptizează pleoapele și tegumentul periocular cu betadină 5% (dinspre pleoape spre zona peroculară) și se aplică un câmp steril (la alegerea medicului oftalmolog)
Se menține ochiul deschis cu un blefarostat steril
Se marchează pe glob cu vârful compasului locul în care se va realiza injecția (0,75-2 mm posterior de limb)
Pentru injecție se folosește un ac scurt, hipodermic, steril, de 4 mm și 32G (acele lungi pot penetra cristalinul sau retina) și o seringă de 1 cc.
Se trece cu acul prin scleră dirijând vârful acestuia spre nervul optic și se injectează anti-VEGFul în doza specifică produsului utilizat (ex: bevacizumab 0,025ml-0,625mg)
Se îndepărtează acul cu grijă, se rulează conjunctiva cu un bețișor cu vată steril pentru a reduce riscul de reflux și sângerare
Se aplică un antibiotic în sacul conjunctival (colir sau unguent), se îndepărtează blefarostatul și se aplică pansament steril pentru 24 de ore (la alegerea medicului oftalmolog)
Se administrează local un colir cu antibiotic/antiinflamator pe o perioadă de 3-5 zile (la alegerea medicului oftalmolog)
Se monitorizează nou-născutul de către medicul neonatolog pe toată durata procedurii
Completarea protocolului în registrul special destinat și în foaia de observație clinică a nou-născutului
Stabilirea perioadei de control și informarea părinților/reprezentatului legal

Evaluarea oftalmologică a retinei la 48-72 de ore după injecție și ulterior conform protocolului de monitorizare până la maturizarea vascularizației retinei

13.16. Anexa 16. Protocol analgosedare în laserterapie^[172,227,241-242]

Locație: unitate de terapie intensivă neonatală sau bloc operator
Obținerea consimțământului informat
Se plasează nou-născutul în incubator deschis (temperatura cutanată 37°C).
Se asigură administrarea oxigenului/suportului respirator necesar pe toată durata intervenției
Se instituie repaus digestiv cu 4-6 ore înaintea intervenției și perfuzie periferică de aport
Se asigură a doua cale venoasă periferică
Se realizează analgosedarea cu 30 minute înaintea intervenției cumidazolam 0,1 mg/kg/doză și fentanyl 1 μg/kg/doză; doza se poate repeta în funcție de necesitate; sedarea se poate face și cu propofol și fentanyl, în funcție de protocolul local
Se monitorizează funcțiile vitale continuu, pe durata intervenției
Se administrează paracetamol supozitor sau intravenos post intervenție laser (10 mg/kg/doză)
Reluarea alimentației enterale când pacientul a revenit la starea anterioară sedării

13.17. Anexa 17. Centre de screening pentru ROP*

Centre de screening pentru ROP conform Hotărârii nr. 534 din 30 mai 2002 pentru aprobarea Strategiei privind reabilitarea și reorganizarea sistemului de asistență medicală spitalicească de specialitate în obstetrică-ginecologie și neonatologie din România, pe perioada 2002-2004^[251,252]

Centru	Regiunea arondată
Bacău	Bacău, Vrancea
Brașov	Brașov, Covasna
București	București, Argeș, Buzău, Călărași, Giurgiu, Ialomița, Ilfov, Prahova, Teleorman, Vâlcea
Cluj-Napoca	Cluj, Bistrița-Năsăud, Maramureș, Sălaj
Constanța	Constanța, Tulcea
Craiova	Dolj, Gorj, Mehedinți
Galati	Galați, Brăila
Iași	Iași, Neamț, Vaslui, Botoșani
Oradea	Bihor, Satu Mare
Sibiu	Sibiu, Alba
Slatina	Olt
Suceava	Suceava
Târgoviște	Dâmbovița
Târgu Mureș	Mureș, Harghita
Timișoara	Timiș, Arad, Caraș-Severin, Hunedoara

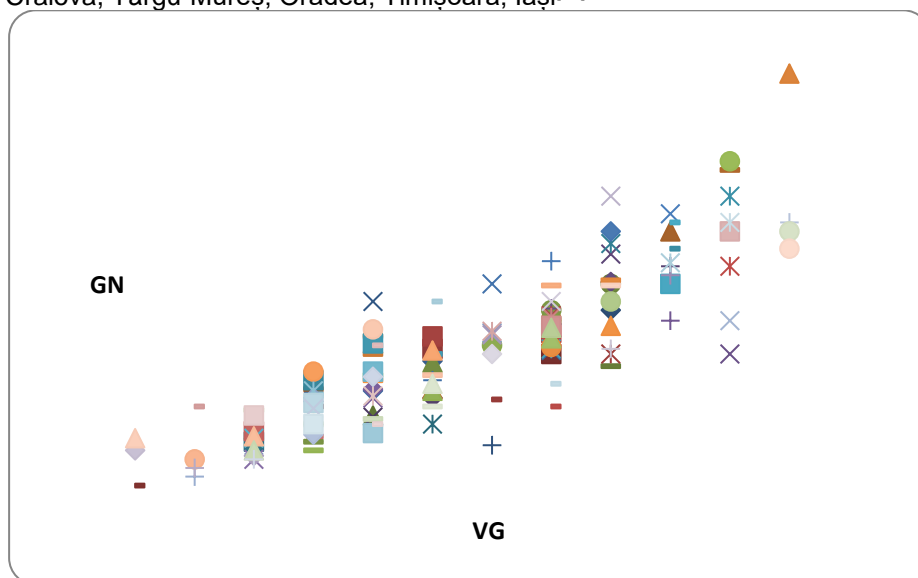
13.18. Anexa 18. Centre de tratament ROP

Centru	Laser- terapie	Anti-VEGF	Centrele asigurate
Bacău	-	Da	Bacău
Brașov	Da	Da	Brașov
București	Da	Da	București, Constanța, Craiova, Târgoviște, Galați, Bacău
Cluj-Napoca	Da	Da	Cluj-Napoca, Târgu-Mureș (anti-VEGF)
Iași	Da	Da	Oradea (anti-VEGF)
Oradea	Da	-	Iași, Suceava
Sibiu	Da	Da	Oradea
Târgu-Mureș	Da	-	Sibiu
Timișoara	Da	Da	Târgu-Mureș
			Timișoara

13.19. Anexa 19. Evaluarea rapidă a momentului inițierii screening-ului ROP în funcție de vârsta de gestație, vârsta postmenstruală și vârsta cronologică^[23]

Momentul primei examinări în ROP		
VG (săptămâni)	Vârsta la examinarea inițială (săptămâni)	
	VPM	VCr
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
Peste 30	Peste 34/înainte de externare	4/înainte de externare

13.20. Anexa 20. Vârsta de gestație și greutatea la naștere ale nou-născuților prematuri diagnosticați cu forme severe de ROP în anul 2018 în România – centrele București, Constanța, Craiova, Târgu-Mureș, Oradea, Timișoara, Iași^[18]



Legendă: VG – vârstă de gestație, GN – greutate la naștere

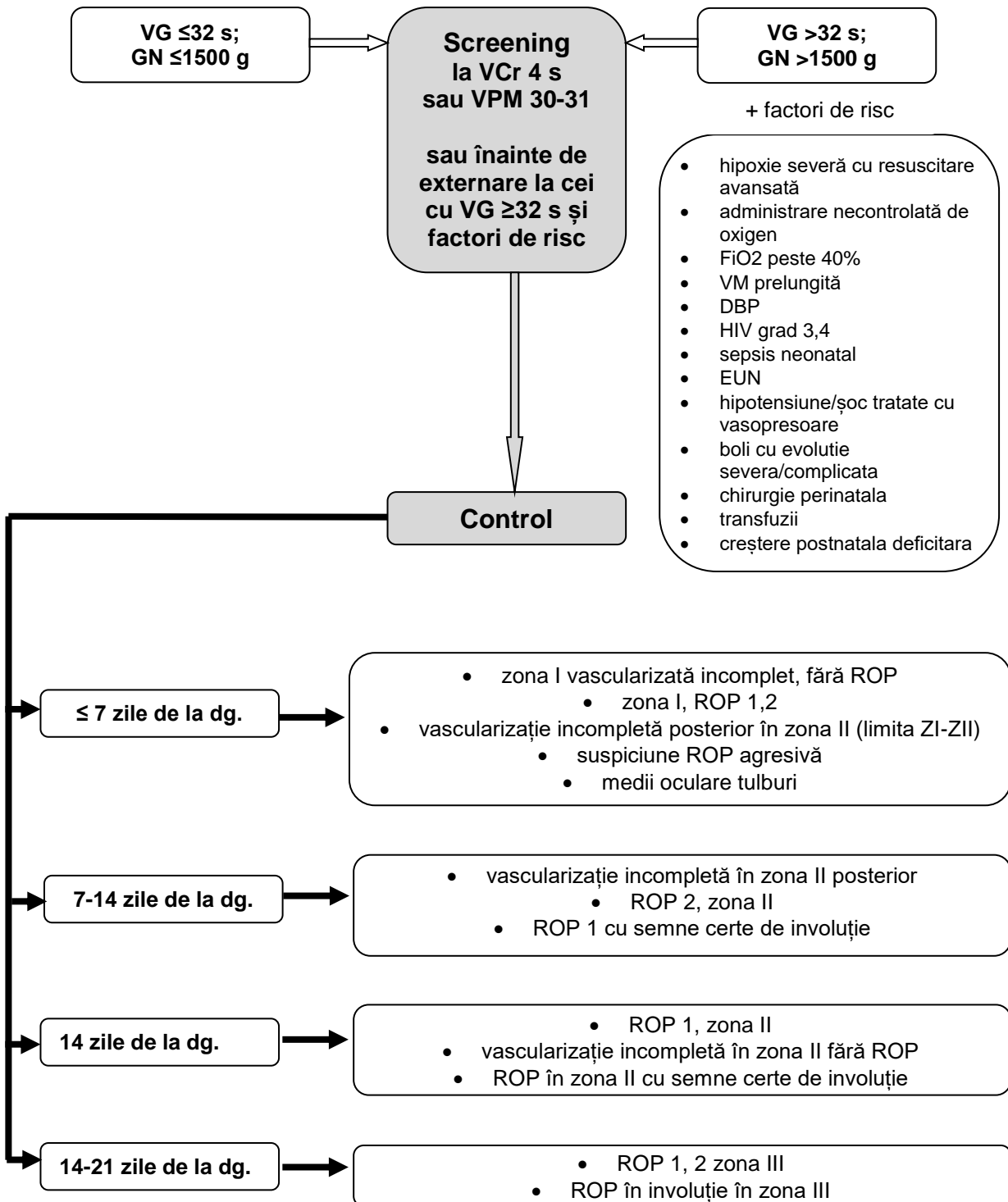
13.21. Anexa 21. Minifarmacopee^[27,174,242,149,263]

Numele medicamentului	Tropicamida
Clasificare	Midriatic anticolinergic
Prezentare	Soluție oftalmică 0,5%, 1%
Indicații	Realizarea midriazei pentru screening sau tratament ROP, cicloplegic
Mecanism de acțiune	Blocarea receptorilor muscarinici postsinaptici de la nivelul sfincterului irian
Doza	1-2 picături din soluția 0,5% de 2-3 ori la interval de 5-10 minute
Administrare	În sacul conjunctival
Efecte adverse	Tahicardie, constipație, retenție urinară, înroșirea feței, vedere încețoșată, fotofobie, senzație de arsură a ochiului, reducerea motilității gastro-intestinale, creșterea presiunii intraoculare; efectul midriatic debutează la 5-20 de minute
Numele medicamentului	Fenilefrina
Clasificare	Midriatic agonist direct α_1 adrenergic
Prezentare	Soluție oftalmică 10%, 2,5%
Indicații	Realizarea midriazei pentru screening sau tratament ROP

Mecanism de acțiune	Stimularea dilatatorului irian
Doza	1-2 picături de 2-3 ori la interval de 5-10 minute
Administrare	În sacul conjunctival
Efecte adverse	Creșterea tranzitorie a tensiunii arteriale, bradicardie, iritație oculară, congestie nazală, strănut
Numele medicamentului	Ciclopentolat
Clasificare	Midriatic anticolinergic
Prezentare	Soluție oftalmică 0,2%, 0,5%, 1%
Indicații	Realizarea midriazei pentru screening sau tratament ROP, cicloplegic
Mecanism de acțiune	Blocarea receptorilor muscarinici postsinaptici de la nivelul sfincterului irian și corpului ciliar
Doza	1-2 picături de 2-3 ori la interval de 5-10 minute
Administrare	În sacul conjunctival
Efecte adverse	Tahicardie, constipație, retenție urinară, înroșirea feței, vedere încetșată, încetinirea golirii gastrice, senzație de arsură oculară, fotofobie, conjunctivită, creșterea presiunii intraoculare, aritmie, vasodilatație, ataxie, confuzie, convulsii; efectul maxim apare la 30-60 de minute de la administrare, efectele farmacologice pot dura 6-24 de ore
Numele medicamentului	Dexametazona
Clasificare	Corticosteroid
Indicații	Administrare după laserterapie
Mecanism de acțiune	Efect antiinflamator local
Doza	De 3-4 ori pe zi 10-14 zile - la indicația medicului curant - unguent/colir
Administrare	În sacul conjunctival
Efecte adverse	-
Numele medicamentului	Oxibrupocaina
Clasificare	Anestezic local
Indicații	Anestezie topică pentru screening și tratament ROP
Mecanism de acțiune	Blocarea fibrelor nervoase senzitive corneene și conjunctivale
Doza	1-2 picături cu 30-60 secunde înaintea procedurii
Administrare	În sacul conjunctival
Efecte adverse	Leziuni ale epitelului corneean
Numele medicamentului	Fentanyl
Clasificare	Anestezic opioid
Indicații	Analgezie, sedare, anestezie
Doza	Sedare și analgezie: 0,5 - 2 μg/kg pe doza iv lent Se repetă în caz de nevoie (de obicei la 2 - 4 ore). Rata de infuzie continuă: 1 - 2 μg/kg bolus urmat de 0,5-1, max 3 mcg/kg/oră Toleranța se poate dezvolta rapid după perfuzie constinuă Anestezie: 5 - 50 μg/kg pe doză
Administrare	Intravenos
Efecte adverse	Deprimare respiratorie, apnee, rigiditate musculară, bradicardie, mișcări mioclonice, hipotensiune arterială, greață, vărsături. Alte reacții adverse rare pot include: laringospasm, reacții alergice și asistole. Reacțiile de hipersensibilitate apar rar și pot fi recunoscute prin înroșire a feței sau a pielii, mâncărimi, senzație de sufocare sau umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului.
Numele medicamentului	Midazolam

Clasificare	Benzodiazepină cu durată scurtă de acțiune, sedativ, hipnotic, anticonvulsivant
Indicații	Sedare, anestezie, anticonvulsivant de linia a 2-a sau a 3-a în convulsiile neonatale
Doza	0,05-0,15 mg/kgc/doză intravenos lent sau în perfuzie (în 15 minute); doza se poate repeta la fiecare 2-4 ore, de câte ori este nevoie. Ca terapie de întreținere se poate administra în perfuzie cu ritm de 0,01-0,06 mg/kgc/oră; doza se poate crește cu 0,025 mg/kgc/oră până la un maxim de 0,4 mg/kgc/oră în funcție de răspunsul terapeutic.
Administrare	Se diluează în ser fiziologic sau glucoză 5% până la o concentrație finală de administrare de 0,5 mg/ml
Efecte adverse	Depresie respiratorie, apnee, stop cardiac, bradicardie, mioclonii, echivalențe convulsive. Dacă administrarea se face rapid în bolus sau la nou-născuții cu afecțiuni ale sistemului nervos central preexistente pot apărea hipotensiune și/sau convulsii. Administrarea prelungită poate determina sindrom de abținere la tentativa de întrerupere.
Numele medicamentului	Propofol
Clasificare	Anestezic sistemic
Indicații	Sedare, anestezie generală
Doza/Administrare	i.v. bolus 1mg/kgc urmat de infuzie continuă 50-200 μg/kg/min
Efecte adverse	Hipotensiune, bradicardie, depresie respiratorie, apnee
Monitorizare	Frecvența cardiacă, frecvența respiratorie, tensiunea arterială, saturația în oxigen
Numele medicamentului	Paracetamol
Clasificare	Inhibitor al sintezei de prostaglandine la nivel de sistem nervos central și periferic, blocarea generării impulsurilor dureroase
Indicații	Analgezic, antipiretic
Doza/Administrare	p.o./i.v./i.rectal: 10-12 mg/kgc/doză la 6-8 ore sau 20 mg/kgc/doză la 12 ore la prematurii de 28-32 săptămâni; 10-15 mg/kgc/doză la 6 ore sau 30 mg/kgc/doză la 12 ore peste 32 săptămâni
Efecte adverse	Eruptii, discrazii sangvine (neutropenie, leucopenie, trombocitopenie), necroză hepatică la supradoză
Numele medicamentului	Ibuprofen
Clasificare	Inhibitor al sintezei de prostaglandine (inhibitor al COX-1, COX-2)
Indicații	Analgezic, antitermic, antiinflamator
Doza/Administrare	p.o. 4-10 mg/kgc/doză la 6-8 ore (max. 40 mg/kgc/zi) ca analgezic
Efecte adverse	Edeme, hipertensiune, retenție de fluide, hiperpotasemie, hemoragie/iritație gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală, neutropenie, anemie, inhibarea agregării plachetare, creșterea enzimelor hepatice, insuficiență acută renală

13.22. Anexa 22. Algoritm de screening al ROP



13.23. Anexa 23. Algoritm de tratament al ROP

