

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**LEANDRO JEREZ CHAVES**

**Avaliação *in vivo* da segurança de tartarato de metoprolol  
intravítreo em olhos com hemangioma circunscrito de  
coroide. Estudo fase I**

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

**LEANDRO JEREZ CHAVES**

**Avaliação *in vivo* da segurança de tartarato de metoprolol  
intravítreo em olhos com hemangioma circunscrito de  
coroide. Estudo fase I**

**Versão corrigida**

Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-  
graduação

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo  
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos  
Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-  
Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2023**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Leandro Jerez Chaves

Avaliação *in vivo* da segurança de tartarato de metoprolol intravítreo em olhos com hemangioma circunscrito de coroide. Estudo fase I. / Leandro Jerez Chaves; Orientador, Rodrigo Jorge. Ribeirão Preto. - 2023.

188p.: 28il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

1. Coroide. 2. Injeção intravítrea. 3. Beta-bloqueador. 4. Metoprolol. 5. Toxicidade ocular. 6. Eletroretinograma. 7. Hemangioma.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluno:** Chaves, Leandro Jerez

**Título:** Avaliação *in vivo* da segurança de tartarato de metoprolol intravítreo em olhos com hemangioma circunscrito de coroide. Estudo fase I.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_



## ***Dedicatória***

*À minha família e àqueles que me apoiaram nesta  
jornada.*

*Eles sabem quem são!*

## ***Agradecimentos***

Agradeço às pessoas às quais dedico toda a minha vida, pois são a razão dela existir: meus pais, **Ronaldo** e **Shirley**. Muito obrigado pelo amor infinito, apoio e investimento constante nos meus estudos. Por terem me dado todas as ferramentas para que eu alcançasse meus sonhos, mesmo abdicando dos seus.

Aos meus irmãos **Luciano** e **Ângelo**, à **Danielle**, ao **Lucas** e aos meus amigos próximos, pelo amor, companheirismo e apoio incondicional. Por estarem presentes e serem meu porto seguro.

A todos os mestres e amigos da UFJF que me proporcionaram fundações sólidas. Em especial ao Prof. Dr. **Leonardo Provetti Cunha**, por despertar meu interesse pela Oftalmologia.

A todos os docentes da Divisão de Oftalmologia do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Em especial ao Prof. Dr. **João Marcello F. Furtado**, Prof. Dr. **Sidney Júlio de Faria e Sousa**; Prof. Dr. **Antônio Augusto Velasco e Cruz** e Prof. Dr. **Eduardo Melani Rocha**, pela dedicação ao ato de ensinar, e pela paciência em fazê-lo.

**A todos os contratados, médicos colaboradores, pós-graduandos, funcionários** do HCFMRP-USP e Hospital Estadual de Ribeirão Preto, por todo o conhecimento compartilhado.

Aos meus amigos e colegas de residência: **André Ruppert, Alexandre Gomide, Bruna Melchior, Carolina Titonelli, Davi Lazarini, Julian Cássio, Tomás Teixeira e Vivian Sartori**, além de todos os **“R+”, “R-” e fellows**, pelos ensinamentos e pela parceria nos anos de residência. Tive o privilégio de me formar médico oftalmologista me sentindo em casa, graças ao acolhimento, à confiança e ao apoio de todos.

A toda a equipe da Divisão de Oftalmologia do Hospital Estadual de Américo Brasiliense, por me proporcionar o cenário ideal para aprender, ensinar e trabalhar. Especialmente à Dra **Luciana Vicente**, pelo acolhimento, pela confiança e pelas oportunidades.

Ao Prof. Dr. **Rodrigo Jorge**, meu orientador, pelas grandes oportunidades e o exemplo ímpar de dedicação e esforços para assegurar a excelência na formação dos **fellows** e pós-graduandos. Seu incessante empenho na busca da verdade científica é admirável.

Ao Prof. Dr. **André M. Vieira Messias**, pelos conhecimentos, incentivo e disponibilidade para a análise estatística deste projeto.

À Profa. Dra **Zélia Maria Correa**, por me acolher em Cincinnati, compartilhar generosamente o seu conhecimento e instigar meu interesse pela oncologia ocular. Agradeço imensamente pela amizade, por todas as revisões críticas e valiosas contribuições durante a realização de diversos trabalhos.

Aos meus grandes amigos **Amanda Schnorr, Julian Cássio e Tomás Teixeira** que juntamente com o **Daniel Santana** conviveram comigo os anos de *fellowship* e com os quais compartilho histórias e lembranças felizes. Em especial à **Amanda**, pela sintonia ímpar, constante suporte, por ter expandido a minha mente e me conduzido a uma jornada de autoconhecimento. Ao **Julian**, pela amizade sincera e parceria constante. Ao **Tomás**, pelo exemplo de sensatez, conhecimento e coragem.

Aos amigos e colegas do *fellowship* **Marina Labarrere, Natacha B. Junqueira, Danilo Jorge, Pedro F. Dalgalarondo, Talitha Borges, Annelise Nicotti, Edísio Tavares e Igor Coelho**, por toda ajuda, pelo incentivo e pela troca de experiências. Sem a ajuda de todos vocês eu não seria metade do que sou. Sou grato por crescermos juntos. Agradeço a contribuição da **Renata Moreto, Annelise e Talitha** pela gravação do estudo eletrofisiológico deste estudo.

Aos médicos contratados do Setor de Retina da Divisão de Oftalmologia do HCFMRP-USP: Dr. **José Afonso Ramos Filho**, Dr. **Marcelo Menegatti Esperandio**, Dra. **Francyne Veiga Reis Cyrino**, Dr. **Rafael de Angelis**, Dra. **Maria Letícia Paccola** e Dr. **Marco Sérgio Alves Folgosa**, pelo ensino, paciência e dedicação.

A todos os **funcionários do “balcão 2”, centro cirúrgico, FAEPA, do Departamento e da secretaria do Programa de Pós-Graduação** em Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP. Especialmente à **Lucélia Albiéri, Andreia G. Baptista, Alessandra Moraes, Rogério A. Mazzucato Castania e Maria Cecília Onofre**, pelo carinho, constante disponibilidade e suporte.

A todos os **pacientes** que tive o privilégio de conhecer, os quais a mim confiaram suas visões. Especialmente àqueles que participaram deste estudo, meus agradecimentos.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para concretização deste projeto.

## ***Apoio Financeiro***

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), cujo apoio foi imprescindível para a execução deste projeto.

*Resumo*

---

Chaves LJ. **Avaliação *in vivo* da segurança de tartarato de metoprolol intravítreo em olhos com hemangioma circunscrito de coroide. Estudo fase I.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Objetivos:** Avaliar a segurança da injeção intravítrea (IVT) de tartarato de metoprolol em olhos com hemangioma circunscrito de coroide (HCC). **Casuística e Métodos:** Ensaio clínico, não randomizado, prospectivo, incluindo cinco olhos de cinco pacientes diagnosticados com HCC em topografia macular ou peridiscal. Todos os casos eram sintomáticos e refratários ao tratamento prévio com IVT de agentes antiangiogênicos (anti-VEGF). As avaliações iniciais e de seguimento incluíram medida da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), medida da pressão intraocular (PIO), avaliação de sinais inflamatórios do segmento anterior (celularidade, *flare*, transparência da córnea e alterações irianas e/ou do cristalino) e posterior (vitrite, vasculite e hemorragias na retina), imagens coloridas do fundo de olho (Topcon), autofluorescência (Spectralis® Heidelberg), medida da espessura retiniana no subcampo central e avaliação qualitativa da retina por tomografia de coerência óptica (TCO) (Spectralis® Heidelberg). A eletrorretinografia de campo total (Espion-E3, registrado com eletrodos de fibra do tipo DTL- Dawson, Trick e Litzkow) foi realizada na visita inicial e quatro semanas após a intervenção, seguindo a recomendação da *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV). A intervenção consistiu na IVT de 50 microgramas de tartarato de metoprolol (Betacris®, tartarato de metoprolol 1 mg/ml, Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, Brasil). O período de seguimento foi de trinta dias. A análise estatística comparou intraindividualmente o pré e pós-tratamento utilizando o teste-t pareado. **Resultados:** A média de idade da amostra foi de 54,2 anos, o sintoma visual mais prevalente foi baixa acuidade visual. O tempo de duração dos sintomas variou de quatro meses a dez anos. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre as amplitudes e o tempo de pico das ondas-a e -b nas respostas do eletrorretinograma de campo total. Não houve sinais clínicos de inflamação intraocular, alteração significativa da PIO ou MAVC. A média  $\pm$  desvio padrão da PIO na visita inicial e quatro semanas após a intervenção foi, respectivamente, de  $12,6 \pm 2,88$  e  $13,4 \pm 2,70$  mmHg ( $p = 0,5069$ ). Nenhuma alteração no padrão de autofluorescência foi identificada ao longo do estudo. A espessura da retina no subcampo central reduziu em quatro dos cinco pacientes e aumentou em  $3 \mu\text{m}$  em um dos casos. A média  $\pm$  desvio padrão da espessura da retina no subcampo central da visita inicial e quatro semanas após a intervenção foi, respectivamente, de  $623,80 \pm 248,49$  e  $592,80 \pm 247,44 \mu\text{m}$  ( $p = 0,2203$ ). A análise qualitativa identificou discreta redução nos espaços císticos nas camadas nucleares externa e interna e do espaço sub-retiniano. **Conclusão:** Os resultados indicaram ausência de sinais de toxicidade ocular aguda após a IVT de tartarato de metoprolol na dose de 50 microgramas em pacientes não vitrectomizados. Este estudo piloto não avaliou a toxicidade para a retina em longo prazo, diferentes concentrações da medicação ou complicações de recorrentes injeções.

**Palavras-chaves:** Coroide. Injeção intravítrea. Beta-bloqueador. Metoprolol. Toxicidade ocular. Eletrorretinograma. Hemangioma.

*Abstract*

---

---

Chaves LJ. **In vivo assessment of the safety of intravitreal injection of metoprolol tartrate in eyes with circumscribed choroidal hemangioma, Phase I clinical trial.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Purposes:** To evaluate the safety of intravitreal injection of metoprolol tartrate in eyes with circumscribed choroidal hemangioma (HCC). **Casuistic and Methods:** Non-randomized, prospective clinical trial including five eyes of five patients diagnosed with HCC. All patients were symptomatic and refractory to previous treatment with intravitreal injection of antiangiogenic agents. Baseline and follow-up assessments included measurement of best-corrected visual acuity (BCVA), measurement of intraocular pressure (IOP), assessment of anterior segment inflammatory signs (cellularity, flare, corneal transparency, iris, and lens changes), and posterior segment (vitritis, vasculitis, and retinal hemorrhages), fundus color imaging (Topcon), autofluorescence (Spectralis® Heidelberg), measurement of central subfield retinal thickness, and qualitative evaluation of the retina by optical coherence tomography (OCT) (Spectralis® Heidelberg). Full-field electroretinography (Espion-E3 recorded with Dawson, Trick e Litzkow (DTL)-type electrodes) was performed at baseline and four-week after the intervention, following the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) recommendations. The intervention consisted of intravitreal injection of 50 micrograms of metoprolol tartrate (Betacris®, metoprolol tartrate 1 mg/ml, Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, Brazil). The follow-up period was thirty days. Statistical analysis involved pre- and post-treatment intraindividual comparison using the paired t-test. **Results:** The average age was 54.2 years; the most prevalent visual symptom was low visual acuity. The duration of symptoms ranged from four months to ten years. There was no statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between the amplitudes and peak times of a and -b waves in the full-field electroretinogram responses. There were no clinical signs of intraocular inflammation or significant change in IOP or BCVA. The mean  $\pm$  standard deviation of IOP at the initial visit and four weeks after the intervention was  $12.6 \pm 2.88$  and  $13.4 \pm 2.70$  mmHg, respectively ( $p = 0.5069$ ). No change in the autofluorescence pattern was identified throughout the study. Central subfield retinal thickness decreased in four of the five patients and increased by 3  $\mu\text{m}$  in one of the cases. The mean  $\pm$  standard deviation of the central subfield retinal thickness at baseline and four weeks after the intervention was, respectively,  $623.80 \pm 248.49$  and  $592.80 \pm 247.44$   $\mu\text{m}$  ( $p = 0.2203$ ). Qualitative analysis identified a slight reduction in cystic spaces in the outer and inner nuclear layers and the subretinal space. **Conclusions:** The results indicate no signs of acute ocular toxicity after intravitreal injection of metoprolol tartrate at a dose of 50 micrograms in non-vitreotomized patients. This pilot study did not assess long-term retinal toxicity, different drug concentrations or complications from recurrent intravitreal injections.

**Keywords:** Choroid. Intravitreal injection.  $\beta$ -blocker. Metoprolol. Ocular toxicity. Electroretinogram. Hemangioma.



## ***Lista de Figuras***

---

- 
- Figura 1 -** Densidade de cones e bastonetes em relação à excentricidade na retina humana. Os cones se concentram principalmente na região foveal que corresponde aos cinco graus centrais do campo visual. A densidade de bastonetes é muito superior à de cones na periferia da retina ..... 29
- Figura 2 -** Fotografia colorida do fundo de olho normal. Região macular circundada pelas arcadas vasculares. A mácula possui os seguintes componentes, do centro para a periferia: umbo, fóveola, parafóvea e perifóvea. Periferia extrema, *ora serrata* e *pars plana* não estão registradas na imagem ..... 31
- Figura 3 -** Corte histológico da retina central humana. À esquerda observa-se a divisão entre retina interna e retina externa. À direita nota-se a correspondência entre a divisão histológica e divisão simplificada das camadas celulares da retina (camada de células ganglionares, camada de neurônios intermediários, camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina). EPR = Epitélio pigmentado da retina. Coloração de Richardson azul de metileno/azure II ..... 34
- Figura 4 -** Corte histológico da coróide humana. Observa-se o aspecto lamelar, predominantemente composto das estruturas vasculares, e tecido conjuntivo frouxo, com presença do pigmento melanina ao longo de todo o estroma, com maior concentração na camada de médios vasos. Coloração de hematoxilina-eosina ..... 36
- Figura 5 -** Fototransdução nos bastonetes. À esquerda representação esquemática de um bastonete com os discos de membrana celular localizados no segmento externo. O diagrama ao centro ilustra a membrana celular com os mecanismos de transporte iônico responsáveis pelo seu potencial elétrico aproximado de - 30 mV. O diagrama à direita ilustra as reações da cascata de ativação celular após a estimulação pela luz. O efeito final é a hiperpolarização (potencial de membrana aproximado de - 60 mV) e consequente redução da liberação de glutamato na fenda sináptica ..... 39
- Figura 6 -** Campo receptivo e vias direta e indireta de transmissão entre fotorreceptores e células bipolares. **(a)** O campo receptivo de uma célula bipolar é constituído por duas porções, uma área circular de retina, que proporciona aferência direta do fotorreceptor, chamada de centro do campo receptivo, e uma área de retina adjacente, que proporciona aferências à via de células horizontais, chamada de periferia do campo receptivo. **(b)** Via direta: ilustrada uma célula bipolar - ON despolarizada após a incidência de luz sobre o centro do campo receptivo.

- (c) Via indireta: ilustrada a célula bipolar *ON* hiperpolarizada pela célula horizontal hiperpolarizada. Devido à intervenção da célula horizontal o efeito da luz nos fotorreceptores da periferia do campo receptivo é sempre oposto ao efeito da luz sobre os fotorreceptores do centro.....41
- Figura 7 -** Resposta de uma célula ganglionar centro - *OFF* a uma sombra sob seu campo receptivo. **(a)** Sob iluminação uniforme, o centro e a periferia se anulam, produzindo baixo nível de resposta; **(b)** Quando a sombra atinge somente a porção periférica do campo receptivo, há efeito hiperpolarizante, inibindo a despolarização celular; **(c)** Quando a sombra cobre o centro do campo receptivo, a inibição determinada pela periferia é vencida, e a resposta celular aumenta. **(d)** Na ocorrência do sombreamento completo do centro e da periferia do campo receptivo, a célula novamente apresenta inibição da resposta central.....43
- Figura 8 -** Eletrorretinograma de campo total. Curvas registradas e reportadas de acordo com as recomendações da ISCEV .....48
- Figura 9 -** Exemplos de hemangioma facial e retinografia colorida de hemangioma difuso de coroide. O hemangioma facial também pode ser chamado de *nevus flammeus* ou mancha em vinho do porto. Pode haver assimetria entre os reflexos vermelhos. A retinografia demonstra o característico “*tomato catsup fundus*” e focos de alterações do epitélio pigmentado da retina.....50
- Figura 10 -** Histologia do hemangiomas de coroide. **(A)** Hemangioma difuso de coroide. Não há clara definição dos limites da lesão dentro do estroma coroidal. Setas pretas indicam áreas de fibrose retiniana e migração de pigmento do epitélio pigmentado da retina (magnificação 50 x). **(B)** hemangioma circunscrito de coroide. Observam-se limites definidos da lesão, e efeito compressivo sobre os melanócitos (magnificação 120 x).....51
- Figura 11 -** Retinografia colorida de hemangioma circunscrito de coroide. Lesão solitária de coloração avermelhada em topografia macular .....53
- Figura 12 -** Alterações histopatológicas desencadeadas pelos hemangiomas de coroide. **(A)** Nódulo fibroso que representa a transformação de células do epitélio pigmentado da retina (EPR) sobrejacentes ao hemangioma de coroide. Uma fina camada de ossificação (seta) está presente na interface entre a base do nódulo fibroso e o hemangioma (Magnificação 90 x); **(B)** Extensa degeneração microcistoide das camadas externas da retina sobrejacente a um hemangioma de coroide. (Magnificação 35 x); **(C)** Proliferação e duplicação do EPR

- sobrejacente a um hemangioma associado à drusa. (Magnificação 180 x); **(D)** Calcificação da superfície do hemangioma. Observa-se fina camada de proliferação de células epiteliais (setas) na interface entre a trabécula óssea e o hemangioma. A retina sobrejacente apresenta degeneração e numerosos macrófagos carregados com pigmento. (Magnificação 50x)..... 55
- Figura 13 -** Ecografia modo B de hemangioma circunscrito de coroide. Lesão cupuliforme em parede ocular com ecogenicidade interna homogênea semelhante à da coroide e dos tecidos periorbitais ..... 57
- Figura 14 -** Angiografia com fluoresceína (AGF) e a angiografia com indocianina verde (ICG). O exame é realizado simultaneamente e as imagens da esquerda correspondem à AGF..... 59
- Figura 15 -** Autofluorescência de casos distintos de hemangiomas circunscritos de coroide. A foto à esquerda corresponde à autofluorescência do paciente da Figura 12, um caso assintomático. Observa-se discreta alteração do padrão de autofluorescência, restrito ao setor perifoveal temporal superior. Em contraste, a foto da direita mostra um caso sintomático e crônico com importante alteração do EPR, áreas de hiperfluorescência decorrente do acúmulo de fluido sub-retiniano e rastro descendente de atrofia ..... 61
- Figura 16 -** Tomografia de coerência óptica (TCO) no hemangioma circunscrito de coroide (HCC). Comparativo entre diferentes modos de aquisição de imagens. **(A)** TCO de domínio espectral (paciente da Figura 12). Apesar de excelente definição das camadas da retina existe limitação na identificação de estruturas da coroide e não é possível identificar seus limites posteriores ou tecido escleral. **(B)** Mesmo paciente, sendo a imagem capturada utilizando o modo EDI (do inglês *enhanced depth imaging*). Observa-se significativa melhora da visualização da coroide e superfície interna do tumor, ainda sem identificar tecido escleral e com discreta piora na resolução da imagem da retina. **(C)** TCO *swept-source* sobre outro paciente com hemangioma. Permite avaliar a retina, delimitar os limites da lesão e identifica a junção esclero-coroïdal, potencialmente aumentando a acurácia na medida da espessura tumoral ..... 63
- Figura 17 -** Hemangioma circunscrito de coroide tratado com *LASER*. À esquerda lesão amelanótica, nasal ao disco, com metaplasia do EPR subjacente. À direita aspecto imediato após fotocoagulação da lesão e região perilesional próxima. Note as

marcas brancas devido ao edema da retina desencadeado pelo efeito fototérmico do LASER.....65

**Figura 18 -** Hemangiomas circunscritos de coroide tratados com terapia térmica transpupilar (TTT). Retinografia colorida antes e após o tratamento de casos distintos. Setas brancas indicam a extensão do fluido sub-retiniano pré-tratamento nas fotos A<sub>1</sub> e B<sub>1</sub>. **(A<sub>1</sub>)** Lesão em arcada temporal superior próxima ao disco com extenso descolamento de retina seroso. **(A<sub>2</sub>)** Aspecto fundoscópico um mês após o tratamento. Note alterações atróficas e hipertróficas do EPR. **(B<sub>1</sub>)** Lesão peripapilar superior, com descolamento de retina seroso perilesional e acúmulo de fluido macular. **(B<sub>2</sub>)** Aspecto fundoscópico 12 meses após o tratamento com duas sessões de TTT. Note discreta alteração do EPR. **(C<sub>1</sub>)** Lesão macular com metaplasia do epitélio pigmentado da retina e fluido acometendo a mácula. **(C<sub>2</sub>)** Aspecto fundoscópico 15 meses após duas sessões de TTT .....67

**Figura 19 -** Retinopatia da radiação. Paciente de 62 anos com hemangioma de coroide tratado com braquiterapia há 13 anos. Melhor acuidade visual corrigida de conta dedos a um metro. **(A)** Retinografia colorida com áreas de fibrose sub-retiniana, mobilização do EPR, lesão alaranjada foveal e perifoveal temporal e estreitamento vascular em arcada temporal inferior. **(B)** Autofluorescência com hipoautofluorescência difusa e pontos de hiperautofluorescência sugestivos de sofrimento do EPR. **(C)** Imagem *infra-red en face* e TCO de domínio espectral demonstrando atrofia de coroide e retina, com perda de clara delimitação das bandas da retina externa, degeneração cística e espessamento da banda correspondente ao EPR, com aspecto de calcificação. Paciente apresentava ainda catarata subcapsular posterior.....78

**Figura 20 -** Ilustração esquemática demonstrando a complexidade de vias de sinalização dos receptores transmembrana acoplados à proteína G (GPCRs). **(A)** Via de sinalização envolvendo estrutura heterotrimérica, demonstrando diferentes tipos de subunidades  $\alpha$  e complexo  $\beta\gamma$ . **(B)** Esquema de regulação do GPCRs por diferentes proteínas-esqueleto. As proteínas-esqueleto são agrupadas em três categorias: proteínas esqueleto com domínio PDZ, que possuem capacidade de ligação com a porção carboxi-terminal do GPCRs e com várias proteínas de sinalização (e.g. proteína quinase C, fosfolipases e canais iônicos); proteínas esqueleto sem domínio PDZ, que se ligam na porção citoplasmática do GPCRs e em múltiplas proteínas de sinalização como quinases, fosfolipases e receptores intracelulares; e arrestinas capazes de promover a

- internalização ou degradação dos receptores além de promoverem sinalização independente da proteína G .....91
- Figura 21 -** Hemangiomas infantis tratados com betabloqueadores. Casos encontrados na literatura. **(A)** e **(B)** Recém-nascido feminino, com 28 dias de vida, apresentando hemangioma palpebral associado com lesão iriana plana com aumento de tortuosidade vascular entre 2 e 4 horas estendendo-se da margem até raiz da íris; **(C)** Regressão completa da lesão cutânea e intraocular seis meses após o tratamento com betabloqueadores (timolol tópico seguido de propranolol via oral). **(D)** Recém-nascido masculino, com 23 dias de vida, apresentando episódios espontâneos de hifema associado com lesão vascular iriana nodular às 6 horas; **(E)** e **(F)** progressiva regressão após dois e dez meses, respectivamente, do início de tratamento tópico com timolol colírio 0,05% (aplicados de 12 em 12 horas)..... 104
- Figura 22 -** Métodos de aquisição das imagens maculares da tomografia de coerência óptica dos casos estudados. As linhas vermelhas indicam os limites interno (correspondente à membrana limitante interna) e externo (correspondente à membrana de Bruch) da retina. **(A)** Paciente do estudo (P<sub>2</sub>) Protocolo empregado para a medida da espessura retiniana no subcampo central. **(B)** Paciente do estudo (P<sub>3</sub>). Protocolo empregado para análise qualitativa da retina, utilizando o rastreamento capaz de abranger a totalidade da lesão. Para melhor avaliação das estruturas da coroide, utilizou-se o artifício EDI (*enhanced depth imaging*) em todos os cortes ..... 122
- Figura 23 -** Estímulo de LED do tipo Ganzfeld (cúpula de campo total) (esquerda). Voluntária com eletrodos DTL posicionados (centro). Detalhe do posicionamento do eletrodo DTL na pálpebra inferior (direita). Equipamentos utilizados para estimulação luminosa e aquisição das respostas elétricas do eletrorretinograma de campo total. .... 124
- Figura 24 -** Tartarato de metoprolol. Foi aplicada IVT de 0,05 ml da solução estéril, sem diluição ..... 125
- Figura 25 -** Técnica de injeção intravítrea: **(1)** Antissepsia das pálpebras com PVPI tópico a 10 %; **(2)** Campo fenestrado e blefarostato estéreis; **(3)** Instilação do colírio de PVPI a 5% no local da injeção; **(4)** Marcação 4 mm posterior ao limbo no quadrante temporal superior; **(5)** Injeção intravítrea da medicação seguido do exame de oftalmoscopia binocular indireto (não demonstrado); **(6)** Remoção do PVPI tópico palpebral e instilação de colírio de antibiótico em fundo de saco conjuntival ..... 127

- 
- Figura 26** - Retinografia colorida e autofluorescência na avaliação inicial. Identificam-se características de cronicidade (mobilização de pigmento do EPR, fibrose sub-retiniana e importante alteração da autofluorescência macular em P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>. Em contrapartida, P<sub>4</sub> apresenta relativa preservação da autofluorescência macular, sendo as principais alterações observadas localizadas sobrejacentes à lesão peridiscal superior..... 133
- Figura 27** - Curvas do eletrorretinograma de campo total (ERG). Média das curvas gravadas adaptadas ao escuro (DA 0,01 ERG e DA 3,0 ERG) e ao claro (LA 3,0 ERG e LA 30 HZ ERG) dos cinco olhos acometidos por hemangioma circunscrito de coroide (P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>) na avaliação inicial (rosa) e quatro semanas após a IVT de 50 mcg de metoprolol (azul) ..... 136
- Figura 28** - Tomografia de coerência óptica basal e quatro semanas após a IVT de metoprolol. A imagem do fundo de olho em infravermelho e a exata localização do corte óptico (linha verde) são apresentados concomitante ao corte óptico. A utilização do protocolo de rastreamento vertical (exemplificado no P<sub>5</sub>) permite documentar ausência de eventual mudança gravitacional do fluido sub-retiniano. Nos casos em que foram utilizados protocolos horizontais de captura de imagem, a comparação individualizada entre cortes sobre diferentes regiões tumorais permitiu excluir a mudança gravitacional do fluido sub-retiniano..... 140

## ***Lista de Tabelas***

---



<b>Tabela 1 -</b>	Publicações sobre hemangiomas circunscritos de coroide tratados com terapia fotodinâmica.....	71
<b>Tabela 2 -</b>	Comparativo entre publicações sobre o tratamento do hemangioma circunscrito de coroide com diferentes modalidades de radioterapia .....	79
<b>Tabela 3 -</b>	Estudos acerca do desfecho visual após o tratamento de hemangioma circunscrito de coroide com diferentes terapias .....	87
<b>Tabela 4A -</b>	Estudos em humanos que avaliaram o uso de betabloqueadores em condições associadas ao campo da oftalmologia - Coriorretinopatia serosa central.....	97
<b>Tabela 4B-</b>	Estudos em humanos que avaliaram o uso de betabloqueadores em condições associadas ao campo da oftalmologia - Hemangiomas de íris.....	103
<b>Tabela 4C -</b>	Estudos em humanos que avaliaram o uso de betabloqueadores em condições associadas ao campo da oftalmologia - Tremor essencial em cirurgiões. ....	107
<b>Tabela 5 -</b>	Dados demográficos e clínicos da amostra estudada .....	132
<b>Tabela 6 -</b>	Comparação entre média $\pm$ erro padrão das principais repostas do ERG de campo total na visita inicial e quatro semanas após a injeção intravítrea de metoprolol.....	135
<b>Tabela 7 -</b>	Variação da pressão intraocular por tempo observado .....	137

## *Lista de Símbolos e Abreviaturas*

---

<b>AV-</b>	Acuidade visual
<b>AGF-</b>	Angiografia com fluoresceína sódica
<b>ANVISA-</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BAV-</b>	Baixa acuidade visual;
<b>Ca<sup>2+</sup>-</b>	Cálcio
<b>cd-</b>	Candela
<b>CMT-</b>	Espessura do subcampo foveal
<b>DA 0.01 ERG-</b>	<i>Dark-adapted 0.01 ERG</i>
<b>DA 10 ERG-</b>	<i>Dark-adapted 10.0 ERG</i>
<b>DA Ops-</b>	<i>Dark-adapted Oscillatory potentials</i>
<b>DTL-</b>	<i>Dawson, Trick e Litzkow</i>
<b>EDI-</b>	<i>Enhanced depth imaging</i>
<b>EMC-</b>	Edema macular cistoide
<b>EOG-</b>	Eletro-oculograma
<b>EPR-</b>	Epitélio pigmentado da retina
<b>ERG-</b>	Eletrorretinograma
<b>ETDRS-</b>	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reserarch Group</i>
<b>FDA-</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FSR-</b>	Fluido sub-retiniano
<b>ffERG-</b>	Eletrorretinograma de campo total (do inglês <i>full-field electroretinogram</i> )
<b>GDP-</b>	Guanosina difosfato
<b>GMPc-</b>	Guanosina monofosfato cíclico
<b>GNV-</b>	Glaucoma neovascular
<b>GTP-</b>	Guanosina trifostato

<b>HCC-</b>	Hemangioma circuncrito de coroide
<b>GPCRs-</b>	Receptores transmembrana acoplados à proteína G
<b>HCFMRP-USP-</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>Hz-</b>	<i>Hertz</i>
<b>ICAM1-</b>	Molécula de adesão intercelular do tipo 1
<b>ICG-</b>	Indocianina verde
<b>iNOS-</b>	Isoforma induzível da enzima óxido nítrico sintetase
<b>ipRGC-</b>	<i>Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells</i>
<b>ISCEV-</b>	<i>International Society for Electrophysiology of Vision</i>
<b>IVT-</b>	Injeção intravítrea
<b>K<sup>+</sup></b>	Potássio
<b>LA 3 ERG-</b>	<i>Light-adapted 3.0 ERG</i>
<b>LA 30 Hz ERG-</b>	<i>Light-adapted 30Hz flicker ERG</i>
<b>LASER-</b>	Amplificação da luz por emissão estimulada de radiação
<b>LDL-</b>	<i>Low density lipoprotein</i>
<b>M-</b>	<i>Magno</i>
<b>m<sup>2</sup>-</b>	Metro quadrado
<b>MAVC-</b>	Melhor acuidade visual corrigida
<b>mcg-</b>	Micrograma
<b>mfERG-</b>	Eletrorretinograma multifocal
<b>MM-</b>	Movimento de mãos
<b>mm-</b>	Milímetro
<b>ms-</b>	milisegundo
<b>Na<sup>+</sup>-</b>	Sódio

<b>nm-</b>	Nanómetro
<b>NVC-</b>	Neovascularização de coroide
<b>OCT-</b>	<i>Optical Coherence Tomography</i>
<b>OCT-A-</b>	Angiografia por tomografia computadorizada
<b>P-</b>	<i>Parvo</i>
<b>PCDT-</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>PDT-</b>	<i>Terapia fotodinâmica</i>
<b>PERG-</b>	Eletrorretinograma de padrão reverso
<b>PEV-</b>	Potenciais visuais evocados
<b>phot-</b>	<i>Fóton</i>
<b>PIO-</b>	Pressão intraocular
<b>RNA-</b>	Ácido ribonucléico
<b>s-</b>	Segundo
<b>ss-OCT-</b>	<i>Swept-source optical coherence tomography</i>
<b>SUS-</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCLE-</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TCO-</b>	Tomografia de coerência óptica
<b>TTT-</b>	Terapia térmica transpupilar
<b>µm-</b>	Micrômetro
<b>µV-</b>	Microvolt
<b>VEFG-</b>	Fator de crescimento do endotélio vascular

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>26</b>
1.1. Anatomia da retina e trato uveal	27
1.2. A via visual e a eletrofisiologia da visão	38
1.3. O estudo eletrofisiológico da visão	45
1.4. Tumores vasculares da coroide	48
1.4.1. Avaliação complementar	56
1.4.2. Modalidades terapêuticas	64
1.4.3. Estudos comparativos entre as modalidades terapêuticas	81
1.4.4. Prognóstico visual	86
1.5. Betabloqueadores	88
1.5.1 Betabloqueadores e o campo da oftalmologia	93
1.5.2. Metoprolol	109
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>115</b>
2.1. Objetivo geral	116
2.2. Objetivos específicos	116
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>117</b>
3.1. Desenho do estudo e considerações éticas	118
3.2. Características da amostra	118
3.3. Pacientes	118
3.3.1. Critérios de inclusão	118
3.3.2. Critérios de exclusão	119
3.4. Métodos de avaliação	119
3.5. Estudo eletrofisiológico da retina	123
3.6. Injeção intravítrea de metoprolol	125
3.7. Parâmetros de segurança avaliados	127
3.8. Avaliação basal e visitas de seguimento	128
3.9. Análise estatística	129
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>130</b>
4.1. Resultados específicos	134
4.1.1. Variações no estudo eletrofisiológico da retina	134
4.1.2. Variação da MAVC	136
4.1.3. Avaliação de sinais inflamatórios	136
4.1.4. Variação da pressão intraocular (PIO)	137
4.1.5. Variação do padrão da retinografia colorida e autofluorescência	137
4.1.6. Variações do padrão da tomografia de coerência óptica	138
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>141</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>152</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>154</b>
<b>8. ANEXO</b>	<b>177</b>
<b>9. APÊNDICE</b>	<b>183</b>

## ***1- Introdução***

---

É por meio do sentido da visão que os seres vivos realizam grande parte das interações com o ambiente. Considerando o campo da oncologia ocular, a função visual pode ser afetada pelo desenvolvimento de tumores próprios dos olhos e/ou anexos oculares; por metástases ou síndromes paraneoplásicas.

Especificamente sobre os tumores intraoculares, mesmo aqueles sem características de malignidade, ou seja, sem crescimento rápido e desordenado com invasão de tecidos e órgãos, produção de metástases, anaplasia e atipia celular, a depender da localização, e de alterações da homeostase ocular, podem desencadear a degeneração de tecidos e conseqüente ameaça à função visual. Isto ocorre especialmente quando as lesões se localizam na mácula. Exemplos desses tumores são o hamartoma combinado de retina e coroide, *nevus* de coroide, hemangioma cavernoso da retina, hemangioma capilar da retina e os hemangiomas de coroide.

Inicialmente, será apresentada uma breve explanação sobre aspectos estruturais e funcionais da via visual seguida de revisão da literatura com relação aos tumores vasculares da coroide e suas modalidades terapêuticas. Adicionalmente, será apresentada revisão sobre os betabloqueadores, com ênfase no emprego desta classe medicamentosa no campo da oftalmologia.

## **1.1 Anatomia da retina e trato uveal**

A retina é o neuroepitélio que reveste internamente a cavidade do bulbo ocular e é responsável pela transformação do estímulo luminoso (energia eletromagnética) em informação elétrica por meio do processo de fototransdução. A fototransdução é um conjunto de reações químicas que convertem a captura dos fótons em mudança no potencial elétrico da membrana plasmática celular. Esse processo ocorre no segmento externo dos fotorreceptores, portanto a luz deve atravessar todas as camadas da retina antes de atingir o elemento receptor. Na retina humana existem classicamente dois tipos de neurônios especializados ou fotorreceptores: bastonetes – sensíveis a apenas um fóton de luz, responsáveis pela visão escotópica (com pouca claridade) e percepção de movimentos; e cones – envolvidos na visão fotópica (claridade) e visão de cores (Bron; Tripathi, R; Tripathi,

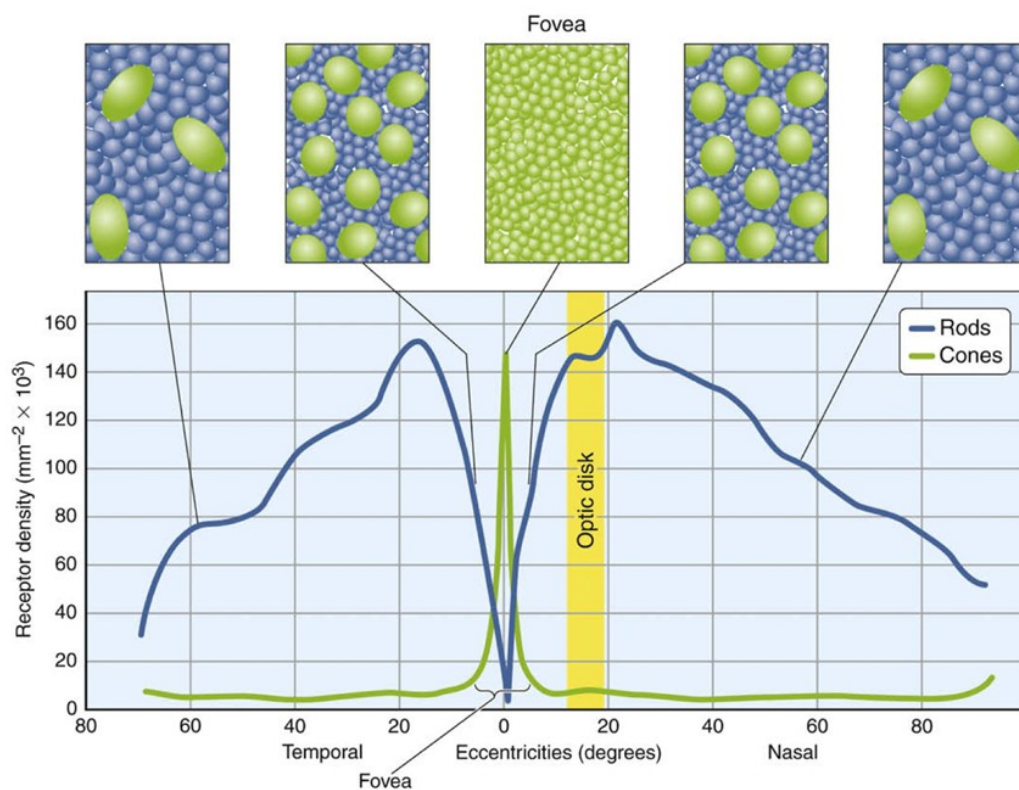


B, 1997; Mustafi; Engel; Palczewski, 2009; Dantas, 2013; Hussey; Hadyniak; Johnston Jr, 2022). Todavia, a descoberta que uma subpopulação de células ganglionares da retina com capacidade fototransdutora configurou a descoberta de um terceiro fotorreceptor. As células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis, ipRGC (do inglês, *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) correspondem a cerca de 0,4 a 1,5% do total de células ganglionares e estão localizadas ao redor da fóvea. Utilizam o fotopigmento melanopsina, e contribuem para a percepção visual humana assim como regulação do ciclo circadiano, constrição pupilar e regulação neuroendócrina. Estas células, diferentemente dos cones e bastonetes, despolarizam após a incidência da luz, são menos sensíveis à luz do que os fotorreceptores clássicos e possuem espectro de absorção em torno de 480 nm (Provencio et al., 2000; Dacey et al., 2005; Markwell; Feig; Zele 2010; Brown et al., 2012; Maynard; Zele; Feigl, 2015; La Morgia et al., 2016; Bear; Connors; Paradiso, 2017; Spitschan et al., 2017; Zele et al., 2018a,b; Allen; Martial; Lucas, 2019).

Estima-se cem milhões de bastonetes e seis milhões de cones na retina humana. Nós, humanos, somos tricromatas, portanto nossos cones expressam três diferentes tipos de opsinas, receptores de membrana ligados à proteína G (GPCRs) sensíveis à luz de diferentes comprimentos de onda do espectro visível. Os cones podem apresentar a opsina sensível ao comprimento de onda curto (cone azul, com absorção máxima do comprimento de onda entre 415 e 430 nm), comprimento de onda intermediário (cone verde, com absorção máxima do comprimento de onda entre 530 e 537 nm) ou comprimento de onda longo (cone vermelho, com absorção máxima do comprimento de onda entre 555 e 565 nm). Por outro lado, todos os bastonetes expressam a rodopsina como fotopigmento, estando esta também ligada à GPCRs, cuja absorção máxima é do comprimento de onda de 498 nm. Os bastonetes são capazes de responder ao estímulo de um único fóton de luz, enquanto os cones necessitam de mais de 100 fótons para gerar resposta elétrica (Mustafi; Engel; Palczewski, 2009). A grande sensibilidade dos bastonetes à luz decorre da maior quantidade de fotopigmento no segmento externo, da razão entre bastonetes, células bipolares e células amácrinas (também referida como alta convergência) e do processo de múltiplas ampliações dentro da retina, resultando em tremendo incremento do sinal inicial. Além disso, há possibilidade de modulação

do sinal (ligada à proporção da redução na concentração intracelular de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) e consequente fechamento de canais iônicos transmembrana). A distribuição dos fotorreceptores não é uniforme na retina, assim como a proporção entre os tipos de cones não é equivalente. Existem duas vezes mais cones vermelhos do que cones verdes, e a população de cones azuis corresponde a apenas 5% do total dos cones (Mustafi; Engel; Palczewski, 2009). Os bastonetes e cones azuis estão ausentes na fóveola. Os cones se concentram na região foveal. Para além da mácula, em direção à periferia, ocorre diminuição da densidade dos cones e aumento da densidade dos bastonetes (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Mustafi; Engel; Palczewski, 2009; Ryan et al., 2012; Dantas, 2013; Hussey; Hadyniak; Johnston, 2022) (Figura 1).

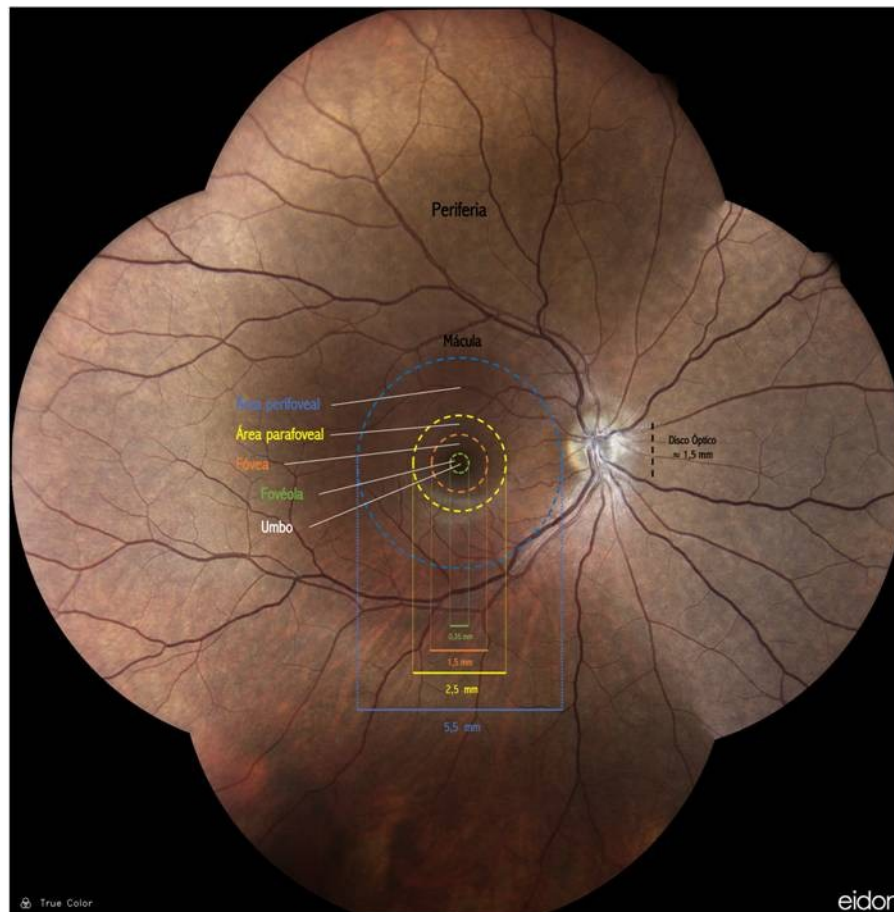
**Figura 1** - Densidade de cones e bastonetes em relação à excentricidade na retina humana. Os cones se concentram principalmente na região foveal que corresponde aos cinco graus centrais do campo visual. A densidade de bastonetes é muito superior à de cones na periferia da retina



Fonte: Adaptado de Mustafi, Engel e Palczewski (2009).

Clinicamente, a retina possui as regiões central e periférica. A retina central é sinônimo de polo posterior e engloba a área macular e a papila. A região macular corresponde à área de melhor acuidade visual (AV), tem aproximadamente 5,5 mm de diâmetro, localiza-se aproximadamente 4,7 mm temporal ao disco óptico e é limitada superior e inferiormente pelas arcadas temporais. Apresenta coloração amarelada devido ao pigmento macular que contém carotenoides como a zeaxantina e luteína. Estes pigmentos limitam o ofuscamento cromático aumentando a AV e protegem a mácula da degeneração induzida pela luz de comprimento de onda curto. A mácula clínica é composta por perifóvea, parafóvea, fóvea, fovéola e umbo (Figura 2). Corresponde a 4% do total da superfície da retina e abriga a maioria dos cones e células ganglionares da retina. A fóvea tem diâmetro entre 1,0 e 1,5 mm e é deprimida em relação ao resto da retina, com profundidade entre 200 e 250  $\mu\text{m}$ , o que reduz o espalhamento lateral da luz. No centro foveal encontra-se a fovéola e o umbo, com a maior densidade de fotorreceptores (cerca de 200.000 cones/ $\text{mm}^2$ ). Na fovéola e no umbo a retina está reduzida a apenas o elemento receptor, estando ausente a camada nuclear interna, plexiforme interna e de células ganglionares. Nesta área, os cones são maiores e mais finos. Como os segmentos externos são maiores, a membrana limitante externa ondula-se, havendo a formação de uma concavidade voltada para o epitélio pigmentado da retina (EPR), que pode ser chamada de fóvea externa. A retina periférica é demarcada além das arcadas vasculares. Há a média periferia ou periferia equatorial e a extrema periferia, que corresponde à *ora serrata* e *pars plana* (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Ryan et al., 2012; Dantas, 2013; Hussey; Hadyniak; Johnston, 2022) (Figura 2).

**Figura 2** - Fotografia colorida do fundo de olho normal. Região macular circundada pelas arcadas vasculares. A mácula possui os seguintes componentes, do centro para a periferia: umbo, fóveola, parafovea e perifóvea. Periferia extrema, *ora serrata* e *pars plana* não estão registradas na imagem



Fonte: Arquivo do autor.

A alta AV da fóvea é resultante de um conjunto de fatores: convergência da luz para a região foveal (aproximadamente 75% da luz incidente nos olhos é direcionada para a região foveal), organização anatômica que reduz a perda da luz ao passar por outras camadas da retina; ausência de vasos sanguíneos na zona avascular foveal; alta densidade de cones; razão 1:1:1 entre cones, células bipolares e células ganglionares da retina central (também referida como baixa convergência); e magnificação cortical (Mustafi; Engel; Palczewski, 2009; Ryan et al., 2012; Hussey; Hadyniak; Johnston, 2022). O processo de magnificação cortical decorre do fato de a região foveolar, que corresponde a cerca de 0,01% da área da retina humana ser

responsável por 8 a 10% do córtex visual. Já a região foveal (ou seja, os 5 graus centrais) correspondem a aproximadamente 40% do córtex visual (Ryan et al., 2012; Hussey; Hadyniak; Johnston, 2022).

Histologicamente, a retina é organizada em lamelas, que apresentam diferentes estruturas celulares. De acordo com o suprimento vascular, a retina neurossensorial pode ser dividida em retina externa (camada de fotorreceptores, membrana limitante externa, camada nuclear externa e o 1/3 externo da camada plexiforme externa) e interna (camada plexiforme externa, 1/3 médio e 1/3 interno, camada nuclear interna, plexiforme interna, de células ganglionares, de fibras nervosas e membrana limitante interna). A retina interna é nutrida pela artéria central da retina e seus ramos, enquanto a externa, por difusão dos plexos vasculares da coroide (Figura 3). A retina também pode ser dividida em duas partes: área central, caracterizada pela presença de duas ou mais camadas de núcleos celulares na camada de células ganglionares; e periférica, caracterizada pela presença de somente uma camada de núcleos celulares na camada de células ganglionares (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Ryan et al., 2012; Dantas, 2013; Hussey; Hadyniak; Johnston, 2022).

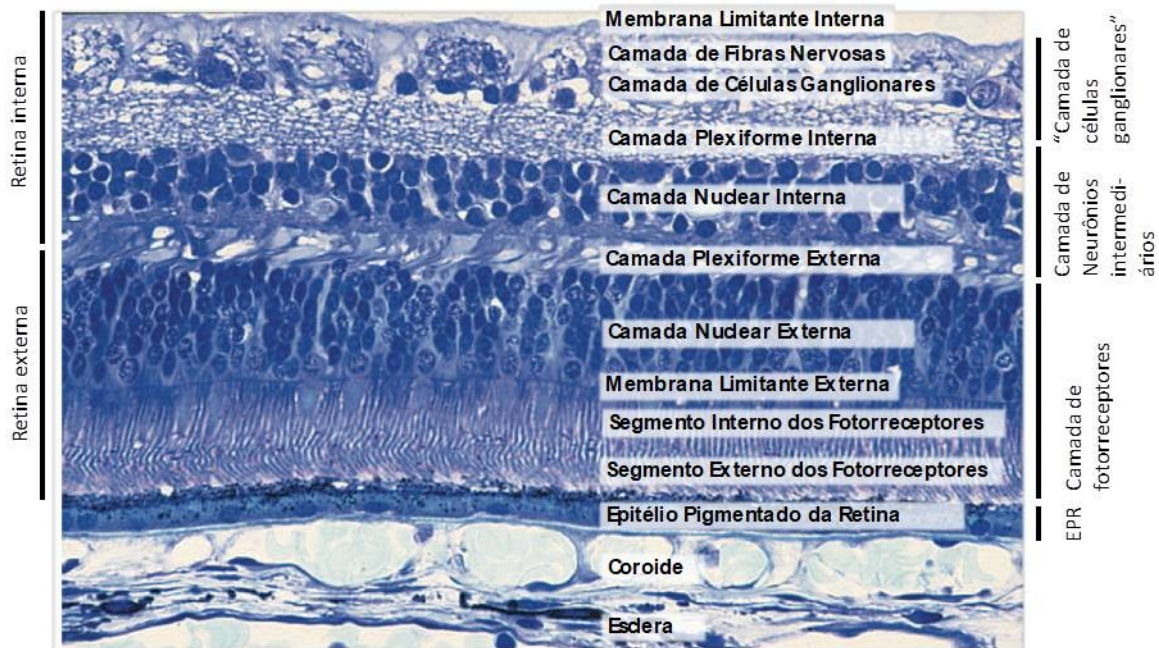
Simplificadamente, a retina é composta por quatro camadas de células (camada de células ganglionares, camada de neurônios intermediários, camada de células fotorreceptores e o EPR) e duas camadas de interconexões neuronais (camadas plexiforme interna e externa). Em cortes histológicos, pode-se identificar uma estrutura multifacetada e muito mais complexa, por causa da justaposição de partes anatomicamente similares de células adjacentes. As chamadas “membranas limitantes” são formadas por componentes das células de Müller. A membrana limitante interna encontra-se na superfície da retina, é uma membrana verdadeira, acelular, formada por prolongamento de células de Müller. A membrana limitante externa localiza-se na região mais interna dos segmentos internos dos fotorreceptores, não é uma membrana verdadeira, mas um alinhamento de complexos juncionais entre células de Müller adjacentes a células fotorreceptoras (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013; Bear; Connors; Paradiso, 2017).

Abaixo da membrana limitante interna identifica-se a camada de fibras nervosas, composta pelos axônios das células ganglionares, que vão constituir o

nervo óptico. A camada de células ganglionares abriga os corpos celulares das células ganglionares, o terceiro neurônio da via visual. A camada plexiforme interna é o local onde ocorrem as sinapses entre os axônios das células bipolares, dendritos das células ganglionares e processos das células amácrinas. A camada nuclear interna é o domicílio dos núcleos das células bipolares, das células de Müller e das células horizontais e amácrinas. As células amácrinas encontram-se na porção interna desta camada enquanto as células horizontais encontram-se na porção externa. Posteriormente, identifica-se a camada plexiforme externa, que é a camada sináptica entre os axônios dos cones, bastonetes, dendritos das células bipolares e processos das células horizontais. A camada nuclear externa contém os corpos celulares dos cones e bastonetes, com núcleos e citoplasma. As próximas camadas identificadas são a membrana limitante externa e a camada dos cones e bastonetes. Na camada de cones e bastonetes observa-se os segmentos interno e externo dos fotorreceptores. Por fim, encontra-se o EPR, uma monocamada de células hexagonais com microvilosidades apicais em contato com o segmento externo dos fotorreceptores e porção basal em contato com a membrana de Bruch (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013) (Figura 3).



**Figura 3** - Corte histológico da retina central humana. À esquerda observa-se a divisão entre retina interna e retina externa. À direita nota-se a correspondência entre a divisão histológica e divisão simplificada das camadas celulares da retina (camada de células ganglionares, camada de neurônios intermediários, camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina). EPR = Epitélio pigmentado da retina. Coloração de Richardson azul de metileno/azure I



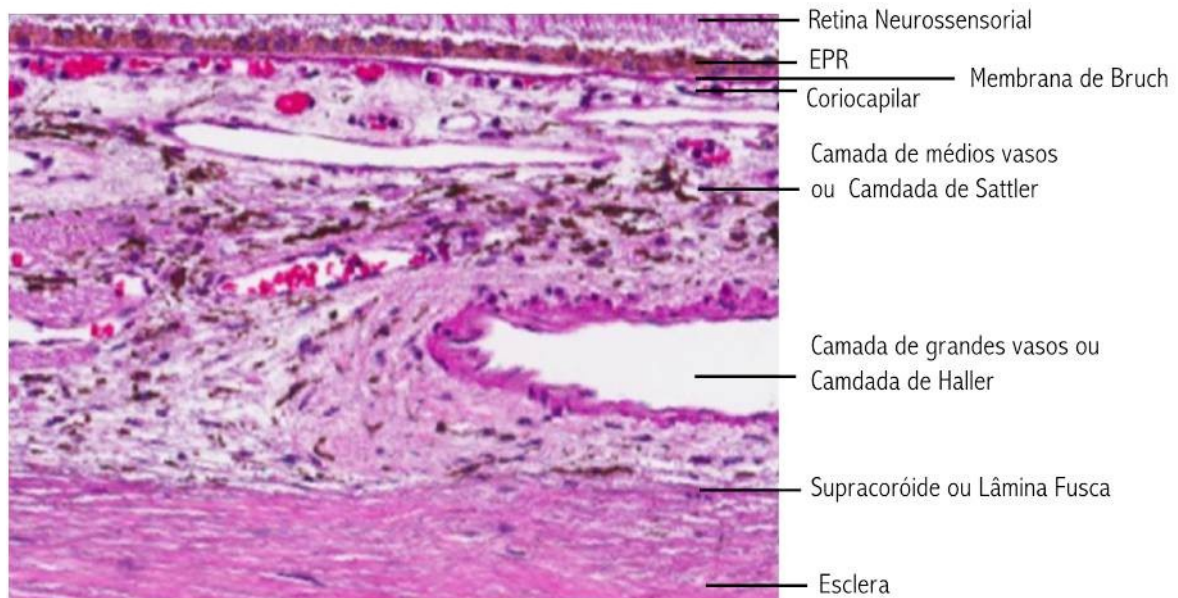
Fonte: adaptado de Swaroop e Zack (2002).

O trato uveal compõe a túnica média do globo ocular. É uma camada vascular pigmentada situada entre a esclera e o neuroepitélio. A coróide, juntamente com o corpo ciliar e a íris, formam o trato uveal. Ela ocupa a porção posterior do globo ocular e é contínua anteriormente com o corpo ciliar, ao nível da *ora serrata*. Possui espessura maior no polo posterior, de aproximadamente 0,22 mm, com redução gradual até valores entre 0,10 e 0,15 mm entre o equador e a periferia. É responsável por nutrir a retina externa e o segmento anterior do globo ocular (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013). Outras funções da coróide são: gerar gradiente de pressão oncótica entre a retina e o EPR (decorrente de elevada permeabilidade vascular), sendo responsável pela absorção de fluido sub-retiniano (FSR); regulação do fluxo por meio do sistema nervoso autônomo e regulação calórica da retina (Dantas, 2013).

Histologicamente, a coroide pode ser dividida em quatro camadas: supracoroide ou lâmina fusca; estroma; coriocalilar e membrana de Bruch (Figura 4). A supracoroide está localizada entre a coroide e a esclera, possui espessura de 30  $\mu\text{m}$  e é formada por fibras colágenas e elásticas, melanócitos e fibroblastos, células ganglionares e plexo nervoso. É atravessada por troncos das artérias ciliares posteriores curtas, próximo ao disco óptico. As artérias ciliares posteriores longas caminham na supracoroide sem se ramificarem e se direcionam anteriormente para formar o grande círculo arterial da íris. Nesta camada há um espesso plexo nervoso, que distribui fibras para toda a coroide sendo o principal contingente formado por fibras vasomotoras mielínicas e amielínicas (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013). O estroma é formado por tecido conjuntivo (fibras colágenas e elásticas), células (fibrócitos sem pigmento, melanócitos, mastócitos com granulações, macrófagos, linfócitos e plasmócitos) e vasos. Os vasos formam a principal estrutura da coroide e podem ser divididos em três camadas: dos grandes vasos (Haller), dos vasos médios (Sattler) e a coriocalilar (Ruysch). Os vasos são provenientes de duas correntes: a antero-posterior (artérias recorrentes do grande círculo da íris) e pósterio-anterior (artérias ciliares curtas). A zona média de anastomose é no equador (região menos vascularizada). A coriocalilar é uma camada especial, pois é a nutridora da porção retina externa, sendo uma camada única de capilares fenestrados organizados em lobulos (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013). A membrana de Bruch tem aproximadamente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , é acelular e pode ser dividida em cinco componentes: membrana basal do EPR; camada de fibras colágenas internas; camada de fibras elásticas; camada de fibras colágenas externas e membrana basal do endotélio da coriocalilar (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013).



**Figura 4** - Corte histológico da coroide humana. Observa-se o aspecto lamelar, predominantemente composto das estruturas vasculares, e tecido conjuntivo frouxo, com presença do pigmento melanina ao longo de todo o estroma, com maior concentração na camada de médios vasos. Coloração de hematoxilina-eosina



Fonte: adaptado de Asanad et al. (2019)

A coroide recebe entre 65 e 85% de todo o fluxo sanguíneo ocular. As artérias ciliares posteriores são ramos da artéria oftálmica, que normalmente emite um ramo lateral e um medial para irrigação da coroide. A artéria ciliar posterior medial é o primeiro ramo da artéria oftálmica e pode ter origem em comum com a artéria central da retina. A artéria ciliar posterior lateral é o segundo ramo da artéria oftálmica. Antes de perfurarem a esclera, as artérias ciliares posteriores originam vários ramos, rodeando o disco óptico, constituindo as artérias ciliares posteriores curtas (em número entre 15 e 20) e duas artérias ciliares posteriores longas. O fluxo sanguíneo é maior na região foveal e peripapilar (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013).

As artérias ciliares posteriores curtas penetram a esclera, próximo ao disco óptico, formando o círculo vascular de Haller-Zinn e irrigando a coroide circumpapilar e a região periférica da cabeça do nervo óptico. A divisão da camada vascular da coroide ocorre de maneira setorial, formando áreas triangulares. As artérias ciliares posteriores longas penetram a esclera no meridiano horizontal, a aproximadamente

4 mm do disco óptico e seguem trajeto retilíneo até a região da *ora serrata*. Nesta região, emitem quatro ou cinco ramos, dos quais a dupla mais calibrosa se une as artérias ciliares anteriores para constituir o grande círculo arterial da íris e os demais recorrem em direção posterior e confundem-se com as demais artérias da coróide (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013).

A drenagem venosa é constituída pelas veias corticosas, em número de quatro, distribuídas setorialmente (quadrantes temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior). Localizam-se ao nível do equador e formam uma ampola de recepção venosa antes de emergirem na esclera (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013).

A inervação da túnica vascular tem origem no gânglio ciliar, através dos nervos ciliares curtos, do nasociliar e por intermédio dos ciliares longos. O gânglio ciliar localiza-se na porção súpero-lateral do nervo óptico, recebe ramos aferentes do nervo nasociliar, do nervo oculomotor (fibras parassimpáticas) e do simpático cervical. Os ramos eferentes constituem os nervos ciliares curtos. Os nervos formam um plexo coroidal e na íris terminam nos vasos (fibras vasomotoras), nas fibras musculares (fibras motoras) e no estroma iridiano (fibras sensitivas) (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013).

A inervação parassimpática ocorre, essencialmente, através de neurônios pré-ganglionares do núcleo acessório do nervo oculomotor e de pós-ganglionares do gânglio ciliar. As fibras simpáticas possuem origem na coluna intermédio lateral da medula no nível dos primeiro, segundo e terceiro nervos torácicos (Dantas, 2013). Portanto, os vasos do trato uveal são inervados e modulados pelo sistema nervoso autônomo, contrastando com os vasos da circulação retiniana, que são desprovidos de inervação autonômica. As arteríolas retinianas respondem a fatores químicos locais como o oxigênio, dióxido de carbono, óxido nítrico e sulfato de hidrogênio (Dantas, 2013; Ruan et al., 2020).

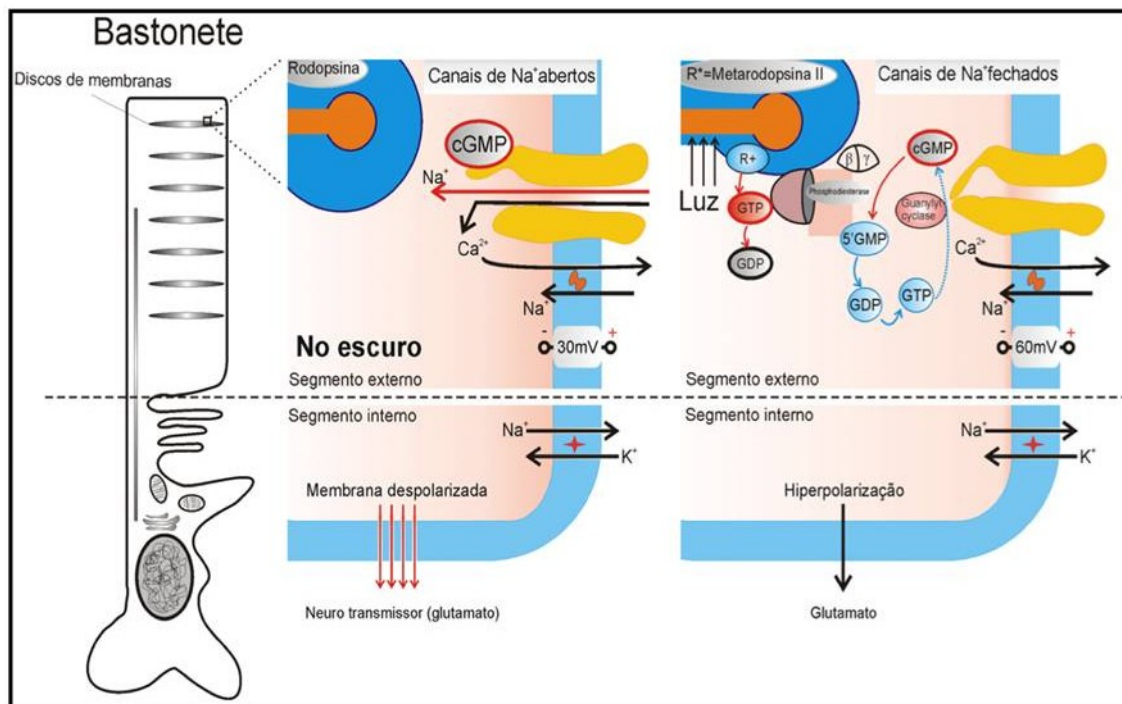
## 1.2 A via visual e a eletrofisiologia da visão

A via óptica é o trajeto que os impulsos nervosos oriundos na retina percorrem até o córtex do lobo occipital. A avaliação objetiva da retina e via óptica é possível por meio do estudo eletrofisiológico e a avaliação subjetiva da função visual é possível por meio de exames como campimetria e microperimetria. Para a adequada interpretação desses exames é fundamental a compreensão do processo de fototransdução e condução do impulso elétrico (Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997; Dantas, 2013; Machado; Haertel, 2013).

Os primeiros neurônios da via óptica são os fotorreceptores: cones e bastonetes. O processo de fototransdução é semelhante nessas células, apesar dos diferentes tipos de opsinas expressas. Anteriormente à chegada da luz, os fotorreceptores são mantidos parcialmente despolarizados por uma corrente elétrica, que resulta, na sua maior parte, da abertura constante dos canais de  $\text{Na}^+$  (canais dependentes do GMPc) do seu segmento externo, da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , presente no segmento interno, e da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ , presente no segmento externo; que mantém elevada a concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . O fotorreceptor despolarizado libera constantemente o neurotransmissor glutamato em seu terminal sináptico com a célula bipolar (Lamb; Pugh, 2006; Mustafi; Engel; Palczewski, 2009; Dantas, 2013).

Nos bastonetes, quando um fóton de luz visível é absorvido por uma molécula de rodopsina, a energia absorvida causa a isomeração do seu cromóforo, o 11-cis *retinal* para a forma trans, o 11-trans *retinal*. Essa reação inicia a transformação da rodopsina em metarodopsina II, que ativa uma proteína G heterotrimétrica, a transducina, iniciando uma cascata de reações enzimáticas, denominada fototransdução. Essas reações levam à diminuição da concentração intracelular de GMPc, que leva ao fechamento dos canais de  $\text{Na}^+$  na membrana plasmática do segmento externo do fotorreceptor causando sua hiperpolarização e conseqüente corte da liberação de glutamato no terminal sináptico com a célula bipolar, gerando a transmissão do estímulo visual (Figura 5) (Lamb; Pugh, 2006). O processo de fototransdução dos cones utiliza três opsinas diferentes e necessita de maiores níveis de intensidade luminosa para iniciar o processo (Mustafi; Engel; Palczewski, 2009; Dantas, 2013)

**Figura 5** - Fototransdução nos bastonetes. À esquerda representação esquemática de um bastonete com os discos de membrana celular localizados no segmento externo. O diagrama ao centro ilustra a membrana celular com os mecanismos de transporte iônico responsáveis pelo seu potencial elétrico aproximado de - 30 mV. O diagrama à direita ilustra as reações da cascata de ativação celular após a estimulação pela luz. O efeito final é a hiperpolarização (potencial de membrana aproximado de - 60 mV) e consequente redução da liberação de glutamato na fenda sináptica

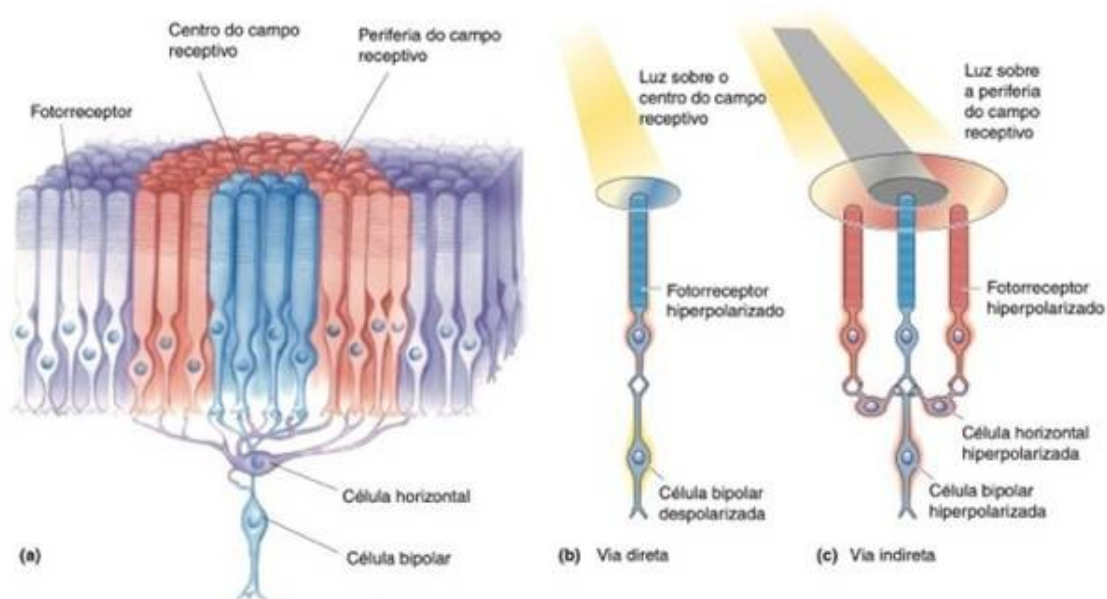


Fonte: Foto cedida pelo Prof. Dr. André Messias.

Os segundos neurônios da via óptica são as células bipolares. Onze subtipos de células bipolares já foram descritos na retina de macacos (a saber: seis tipos de células bipolares difusas; célula bipolar anã; célula bipolar invaginante, célula bipolar do cone azul e célula bipolar dos bastonetes), sendo uma característica morfológica distintiva o local e o tipo de terminação sináptica dentro da camada plexiforme interna (Dowling, 2009). Na retina dos mamíferos, as células bipolares se conectam seletivamente, ou com cones ou com bastonetes. Essas células recebem sinais diretamente de um fotorreceptor (via direta) ou de fotorreceptores periféricos do campo receptivo, através de células horizontais (via indireta). As células bipolares podem ser divididas em células bipolares do tipo - ON e células bipolares do tipo - OFF, de acordo com a resposta ao glutamato liberado pelo fotorreceptor (Dantas,

2013; Bear; Connors; Paradiso, 2017). As células bipolares, que conectadas com os bastonetes, são exclusivamente do tipo - *ON*. As células bipolares conectadas com os cones podem ser do tipo - *ON* ou *OFF* (Dantas, 2013). Na via direta, a luz incidindo sobre um cone pode hiperpolarizar uma célula bipolar do tipo *OFF* (neste caso, a luz efetivamente a inibe) ou despolarizar uma célula bipolar do tipo *ON* (neste caso, a célula é “acionada” ou “ligada”). A diferença na resposta das células bipolares resulta da possibilidade da expressão de dois receptores distintos do glutamato. O sistema de células bipolares - *ON* utiliza um receptor metabotrópico do glutamato que respondem ao glutamato com a hiperpolarização. Portanto, após a redução do glutamato na fenda sináptica, há despolarização da célula bipolar - *ON*. Diferentemente, o sistema bipolar - *OFF* utiliza um receptor ionotrópico do glutamato, que após a redução de glutamato secundário á hiperpolarização do fotorreceptor, desencadeia hiperpolarização da membrana da célula bipolar - *OFF*. Além da via direta, as células bipolares estão conectadas com células horizontais a um anel circunscrito de fotorreceptores que cerca o grupo central (via indireta). As células horizontais apresentam hiperpolarização após a hiperpolarização dos fotorreceptores. O efeito da hiperpolarização da célula horizontal se contrapõe ao efeito da luz sobre os fotorreceptores vizinhos (Dantas, 2013; Bear; Connors; Paradiso, 2017) (Figura 6).

**Figura 6** - Campo receptivo e vias direta e indireta de transmissão entre fotorreceptores e células bipolares. **(a)** O campo receptivo de uma célula bipolar é constituído por duas porções, uma área circular de retina, que proporciona aferência direta do fotorreceptor, chamada de centro do campo receptivo, e uma área de retina adjacente, que proporciona aferências à via de células horizontais, chamada de periferia do campo receptivo. **(b)** Via direta: ilustrada uma célula bipolar - ON despolarizada após a incidência de luz sobre o centro do campo receptivo. **(c)** Via indireta: ilustrada a célula bipolar ON hiperpolarizada pela célula horizontal hiperpolarizada. Devido à intervenção da célula horizontal o efeito da luz nos fotorreceptores da periferia do campo receptivo é sempre oposto ao efeito da luz sobre os fotorreceptores do centro



Fonte: Adaptado de Bear, Connors e Paradiso (2017).

O padrão de convergência entre fotorreceptores e células bipolares difere entre o sistema escotópico e fotópico e de acordo com a excentricidade na retina. As células bipolares que realizam sinapse com os bastonetes podem conectar-se com 15 a 50 bastonetes, sendo este número diretamente proporcional à excentricidade da região foveal. As células bipolares anãs e células bipolares invaginantes possuem relação singular com um único cone, enquanto as células bipolares difusas realizam contato com seis ou sete cones (Dowling, 2009).

Os terceiros neurônios da via óptica são as células ganglionares, cujos axônios formam o nervo óptico. Os axônios são, inicialmente, amielínicos e percorrerem a superfície interna da retina, convergindo para a papila óptica, situada

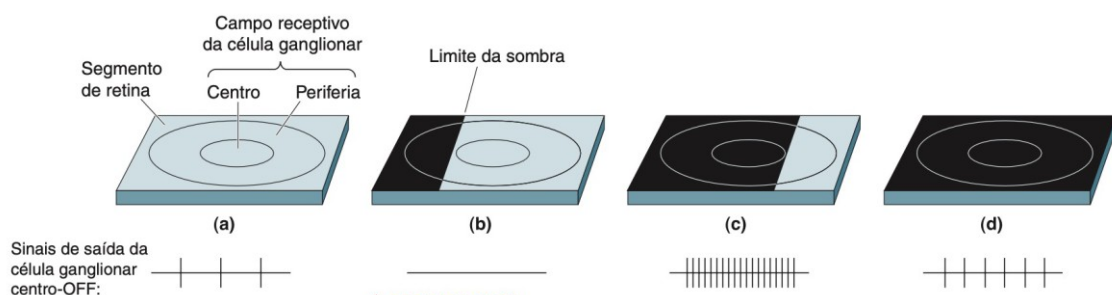
no polo posterior, medialmente à mácula (Dowling, 2009; Dantas, 2013; Bron; Tripathi, R; Tripathi, B, 1997). Entre 10 e 15 subtipos morfológicos de células bipolares foram descritos em retinas de vertebrados. As células ganglionares anãs (também chamadas células ganglionares P, *parvo*, i.e. “pequeno”, em latim) são as mais prevalentes na retina e realizam sinapse com células bipolares anãs, na relação de 1:1, no centro da retina. São capazes de responder com despolarizações sustentadas ao longo da persistência do estímulo. Outro tipo de célula ganglionar são as células ganglionares em parasol (também nomeadas células ganglionares M, *magno* i.e. “grande”, em latim). Possuem maiores campos receptivos, conduzem potenciais de ação mais rapidamente pelo nervo óptico e são mais sensíveis aos estímulos com baixo contraste. No entanto, não são capazes de sustentar a resposta ao longo da persistência do estímulo. Existem ainda células ganglionares classificadas como não M e não P, sendo estas menos caracterizadas (Dowling, 2009; Bear; Connors; Paradiso, 2017).

As células ganglionares disparam potenciais de ação, quer estejam expostas ou não à luz, sendo que a incidência de luz no centro ou na periferia do campo receptivo desencadeia alteração da frequência dos disparos. Os campos receptivos das células ganglionares possuem organização concêntrica e nomenclatura respectivamente semelhante aos campos receptivos das células bipolares. As células ganglionares *ON* respondem com aumento da frequência de despolarização quando possuem o centro do campo receptivo estimulado por luz. Já as células ganglionares *OFF* reduzem a frequência de despolarização quando um ponto de luz é projetado no centro do campo receptivo e responde com aumento da frequência se um “ponto escuro” for projetado no centro do campo receptivo. Em ambos os tipos celulares, caso haja estímulo simultâneo do receptivo central e periférico, haverá resposta fraca em sentido coerente com a resposta do campo receptivo central. Portanto, as células ganglionares são responsivas, principalmente quando diferenças de iluminação ocorrem nos seus campos receptivos, com exagero do contraste nas bordas deste campo (Figura 7). Além disso, existem células P e células não M e não P, classificadas como células ganglionares de oposição de cores. De maneira análoga, apresentam campos receptores com centros possuindo sensibilidade espectral diferente da periferia e, portanto, participam no estágio inicial



do processamento da visão de cores (Dowling, 2009; Bear; Connors; Paradiso, 2017)

**Figura 7** - Resposta de uma célula ganglionar centro - *OFF* a uma sombra sob seu campo receptivo. **(a)** Sob iluminação uniforme, o centro e a periferia se anulam, produzindo baixo nível de resposta; **(b)** Quando a sombra atinge somente a porção periférica do campo receptivo, há efeito hiperpolarizante, inibindo a despolarização celular; **(c)** Quando a sombra cobre o centro do campo receptivo, a inibição determinada pela periferia é vencida, e a resposta celular aumenta. **(d)** Na ocorrência do sombreamento completo do centro e da periferia do campo receptivo, a célula novamente apresenta inibição da resposta central



Fonte: Adaptado de Bear, Connors e Paradiso (2017).

Os nervos ópticos, de cada lado, convergem para formar o quiasma óptico, do qual se destacam posteriormente os dois tratos ópticos, que terminam nos respectivos copos geniculados laterais. No quiasma óptico as fibras oriundas das retinas nasais, cruzam para o lado oposto enquanto as fibras oriundas nas retinas temporais seguem ipsilateralmente. Assim, cada trato óptico contém as fibras temporais homolateral e as fibras nasais contralateral. Conforme o destino, pode-se distinguir quatro tipos de fibras na via óptica: (1) fibras retino-hipotalâmicas (conectam-se ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo e interferem na regulação dos ritmos biológicos); (2) fibras retinotectais (conectam-se com o colículo superior e estão relacionadas com certos reflexos de movimentos dos olhos ou das pálpebras, desencadeados por impulsos visuais, como o reflexo de piscar); (3) fibras retino-pré-tectais (conectam-se à área pré-tectal e estão relacionadas com os reflexos pupilares fotomotor direto e consensual); e (4) fibras retinogeniculadas que efetivamente medeiam a visão consciente e terminam comunicando-se com os



neurônios localizados no corpo geniculado lateral (Machado; Haertel, 2013; Bear; Connors; Paradiso, 2017).

Os axônios dos neurônios do corpo geniculado lateral (quarto neurônio da via óptica) constituem as radiações ópticas ou trato geniculo-calcarino que terminam na área visual, no sulco calcarino, localizado no lobo occipital. O trajeto das fibras das radiações ópticas é distinto: as fibras dorsais seguem trajeto posterior quase retilíneo; as fibras ventrais se dirigem, inicialmente, para adiante, em direção ao polo temporal, encurvando-se em sequência para se direcionarem para o lobo occipital. Formam assim uma alça, denominada alça temporal ou alça de Meyer lateral (Machado; Haertel, 2013; Bear; Connors; Paradiso, 2017).

Em resumo, a informação de aproximadamente 106 milhões de fotorreceptores converge para um milhão de células ganglionares, que por sua vez, promovem a eferência do impulso elétrico para fora do globo ocular. Na retina central, especialmente na fóvea, relativamente poucos fotorreceptores alimentam cada célula ganglionar, ao passo que na retina periférica, há milhares de fotorreceptores para cada célula ganglionar. Assim, o mapeamento do espaço visual no conjunto de fibras do nervo óptico não é uniforme. Existe uma super-representação neural dos poucos graus centrais do campo visual. Essa especialização assegura maior AV central, mas exige que o olho se movimente constantemente para trazer as imagens dos objetos de interesse para o centro da fóvea (Bear; Connors; Paradiso, 2017). No entanto, existe perfeita correspondência entre as partes da retina, corpo geniculado lateral, radiações ópticas e sulco calcarino. As fibras correspondentes à parte superior da retina ocupam a posição mais alta nas radiações ópticas e se projetam no lábio superior do sulco calcarino; as fibras das partes inferiores da retina ocupam posição mais baixa e se projetam nos lábios inferiores do sulco calcarino e, por fim, as fibras maculares possuem posição intermediária e se projetam na parte posterior do sulco calcarino. Devido a essa correspondência é possível localizar precisamente certas lesões da via óptica, por meio da campimetria (Machado; Haertel, 2013; Bear; Connors; Paradiso, 2017).

A campimetria, assim como a microperimetria, são exames funcionais subjetivos e dependem do entendimento e da colaboração do indivíduo examinado.

A avaliação objetiva do sistema visual é possível por meio do estudo eletrofisiológico da visão.

### 1.3 O estudo eletrofisiológico da visão

O registro e a análise do conjunto de potenciais elétricos gerados após a exposição ao estímulo luminoso, com diferentes metodologias e condições do sistema visual constituem o estudo eletrofisiológico da visão. A Sociedade Internacional de Eletrofisiologia da Visão (*ISCEV - International Society for Electrophysiology of Vision*) padroniza as condições de gravação e reporte de cada teste. Os principais testes envolvidos são o eletro-oculograma (*EOG*) (Constable et al., 2017), o eletrorretinograma de campo total (*ffERG*) (do inglês *full-field electroretinogram*) (Robson et al., 2022) e multifocal (*mfERG*) (Hoffmann et al., 2021), o eletrorretinograma de padrão reverso (*PERG*) (Bach et al., 2013) e os potenciais visuais evocados (*PEV*) (Odom et al., 2016). A eletrofisiologia clínica da visão permite medidas objetivas e correlacionadas com a anatomia da via visual.

O *ffERG* registra a resposta em massa da retina à flashes de luz, portanto é útil para avaliar a função global da retina. Trata-se da única medida objetiva da função retiniana e é utilizado, entre outros propósitos, em diagnósticos clínicos de doenças hereditárias da retina e reações tóxicas. É capaz de diferenciar disfunção difusa da retina interna ou externa e alterações predominantemente do sistema de cones ou bastonetes. O protocolo padrão recomendado pela ISCEV é composto por duas condições distintas: adaptado ao escuro (fase escotópica) e adaptado ao claro (fase fotópica). Os *flashes* (com duração máxima de 5 ms) são difusos e apresentados dentro de uma cúpula de campo total. As respostas elétricas são gravadas por eletrodos em contato com a córnea, conjuntiva bulbar ou pele da pálpebra inferior. Pode ser realizado em condição de midríase farmacológica ou com ajustes específicos das potências dos *flashes* de acordo com o diâmetro da pupila (utiliza-se um fator de correção pré-determinado com intuito de proporcionar a iluminação homogênea da retina tendo como referência uma pupila de 8 mm de diâmetro). O período de adaptação ao escuro é, no mínimo, de 20 minutos enquanto o de adaptação ao claro é 10 minutos (Robson et al., 2022).

As repostas do ERG escotópico são:

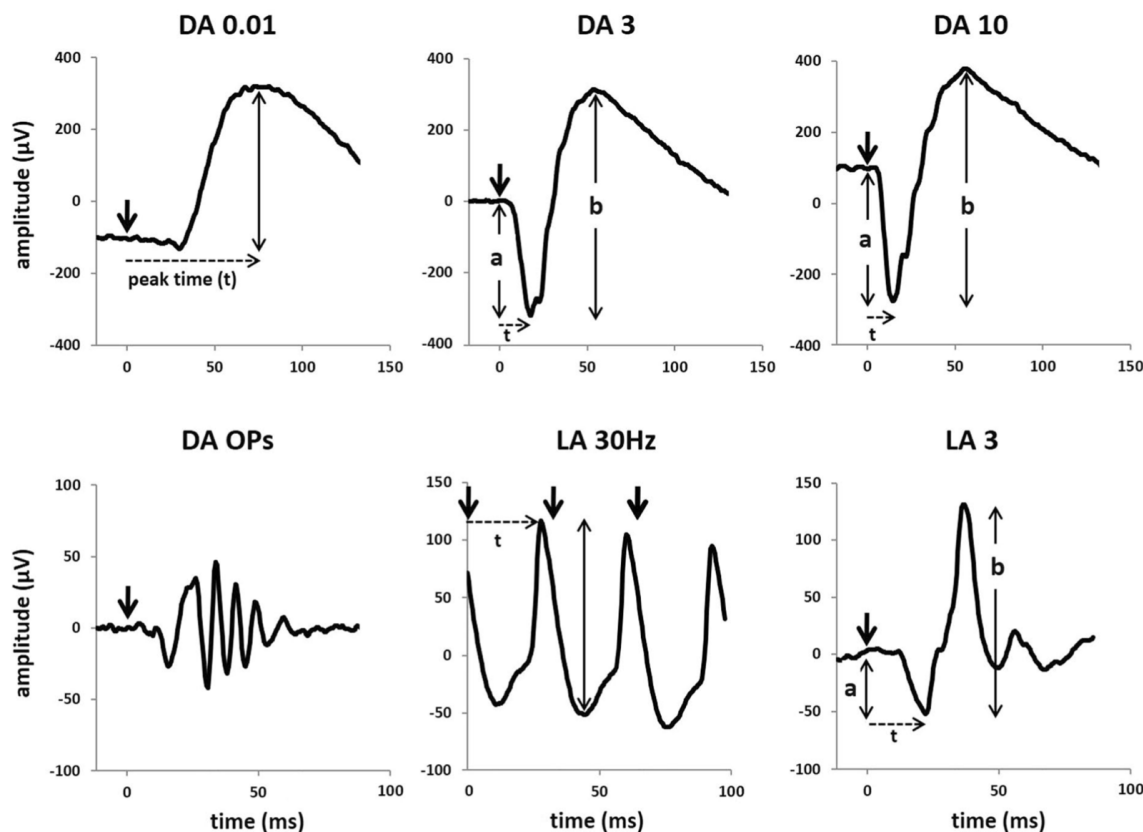
1. Adaptado ao escuro com estímulo de  $0,01 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$ , podendo ser abreviado como DA 0.01 ERG (*“Dark-adapted 0.01 ERG”*). É utilizado na avaliação das células bipolares ON dependentes dos bastonetes, sendo previamente chamado como resposta de bastonetes ou *rod b-wave*. A luminância utilizada é menor do que a do limiar dos cones e, em olhos saudáveis, a resposta mostra uma onda-b de amplitude na ordem de  $300 \mu\text{V}$  e tempo de pico em torno de 100 ms.
2. Adaptado ao escuro com estímulo de  $3 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$ , podendo ser abreviado como DA 3 ERG (*“Dark-adapted 3.0 ERG”*). É utilizado na avaliação da resposta combinada dos fotorreceptores e células bipolares dos sistemas de cones e bastonetes, sendo a dominância do sistema de bastonetes. Foi denominada previamente como resposta máxima combinada ou resposta máxima escotópica. A luminância utilizada é maior do que a do limiar dos cones. A resposta normal apresenta uma onda-a com amplitude da ordem de  $300 \mu\text{V}$  e tempo de pico de 10 a 30 ms seguida por uma onda-b de amplitude da ordem de  $600 \mu\text{V}$  e tempo de pico de 60 a 80 ms.
3. Adaptado ao escuro com estímulo de  $10 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$ , podendo ser abreviado como DA 10 ERG (*“Dark-adapted 10 ERG”*). É utilizado na avaliação da resposta combinada com reforço da onda-a, refletindo a função dos fotorreceptores. Foi previamente denominado “alta intensidade” (*High intensity*). Pode ser uma resposta mais informativa em casos de opacidade de meios, pupilas pequenas ou retinas imaturas.
4. Potenciais oscilatórios adaptados ao escuro, podendo ser abreviados como DA OPs (*“Dark-adapted Oscillatory potentials”*). São repostas gravadas separadamente utilizando o estímulo de 3 ou  $10 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$  ou filtradas (filtro de 75 a 200 Hz) da fase ascendente da onda-b da resposta DA 3 ERG ou DA 10 ERG previamente gravadas. É derivado principalmente das células amácrinas podendo haver participação das células ganglionares, portanto, refletem a atividade elétrica da retina interna. Esta resposta possui três a quatro picos com amplitudes da

ordem de 40  $\mu\text{V}$  e tempo de pico de cerca de 40 ms. Quando gravadas com flash de maior intensidade (10 phot  $\text{cd.s.m}^{-2}$ ) os potenciais oscilatórios são mais largos e a razão entre as amplitudes da onda b e onda-a é menor do que os gravados com menor intensidade (3 phot  $\text{cd.s.m}^{-2}$ ).

As repostas do ERG fotópico são:

5. Adaptado ao claro com estímulo de 3 phot  $\text{cd.s.m}^{-2}$  com iluminação de fundo de 30  $\text{cd.s.m}^{-2}$ , podendo ser abreviado como LA 3 ERG ("*Light-adapted 3.0 ERG*"). Nesta reposta, a onda-a tem origem nos cones e células bipolares *OFF* e a onda-b tem origem nas células bipolares *ON* e *OFF* do sistema de cones (recebendo contribuição dos cones sensíveis à luz azul, verde e vermelha). Foi previamente denominada resposta dos cones. Esse estímulo gera uma resposta rápida, com pequena onda-a seguida por outra onda-b de amplitude em torno de 150  $\mu\text{V}$  e tempo de pico de 30 ms.
6. Adaptado ao claro com estímulos de 3 phot  $\text{cd.s.m}^{-2}$  em frequência próxima de 30 estímulos por segundo (aceitável a variação entre 28-33 Hz) com iluminação de fundo de 30  $\text{cd.s. m}^{-2}$ , podendo ser abreviado como LA 30 Hz ERG ("*Light-adapted 30Hz flicker ERG*"). Por utilizar uma frequência maior que a capacidade de resposta dos bastonetes representa a reposta do sistema de cones. A origem do estímulo encontra-se, principalmente, nos cones sensíveis à luz verde ou vermelha e correspondentes células bipolares *ON*- e *OFF*. Os cones sensíveis à luz azul possuem contribuição mínima. A resposta elétrica gravada em olhos normais tem frequência de 30 Hz e amplitude da ordem de 100  $\mu\text{V}$  (Figura 8).

**Figura 8** - Eletrorretinograma de campo total. Curvas registradas e reportadas de acordo com as recomendações da ISCEV



Fonte: Adaptado de Robson et al. (2022).

Os valores de referência podem variar de acordo com o tipo de eletrodo utilizado e cada laboratório deve ter seu banco normativo. Adicionalmente, protocolos estendidos para o ERG, igualmente padronizados pela ISCEV, podem ser utilizados em situações específicas.

#### 1.4 Tumores vasculares da coroide

Hemangiomas de coroide são hamartomas vasculares. Os hamartomas são tumores benignos formados pela mistura anormal de tecidos e células normais da área em que crescem. Mesmo não apresentando características de malignidade (como crescimento desordenado, invasão de tecidos ao redor, produção de metástases, e alterações histológicas como anaplasia e pleomorfismo) podem

desencadear disfunção nos tecidos circunjacentes, levando a sintomas e complicações clínicas. A primeira descrição histológica de hamangioma foi feita por Leber (1868), e podem ser difusos ou circunscritos. Os tumores circunscritos geralmente não são associados com alterações extraoculares, enquanto as lesões difusas são geralmente associadas à síndrome de Sturge-Weber.

A síndrome de Sturge-Weber, ou hemangiomatose encefalofacial, é uma facomatose caracterizada pela presença de hamartomas congênitos do olho, da pele e do sistema nervoso central (principalmente o hemangioma leptomonígeo difuso). O envolvimento ocular compreende alterações palpebrais como o *nevus flammeus* ou “mancha em vinho-do-porto” e do globo ocular como o ingurgitamento vascular conjuntival, glaucoma pós trabecular, ingurgitamento e tortuosidade vascular da retina e hemangioma difuso de coroide. A incidência da síndrome é de 1 para 50.000 pessoas. Não há predileção por sexo nem padrão de herança definido. O hemangioma difuso de coroide é a principal manifestação uveal na síndrome, presente entre 40 e 55% dos casos (Witschel; Font, 1976; Roach, 1992; Sullivan; Clarke; Morin, 1992).

Os hemangiomas difusos da coroide são, classicamente, lesões unilaterais e ipsilaterais as lesões cutâneas. São identificadas ainda na infância, por meio do rastreio fundoscópico de pacientes que apresentam hemangioma facial, ou comprometimento visual secundário à ambliopia ou descolamento de retina (Sullivan; Clarke; Morin, 1992; Anand; Augsburger; Shields, 1989) (Figura 9).

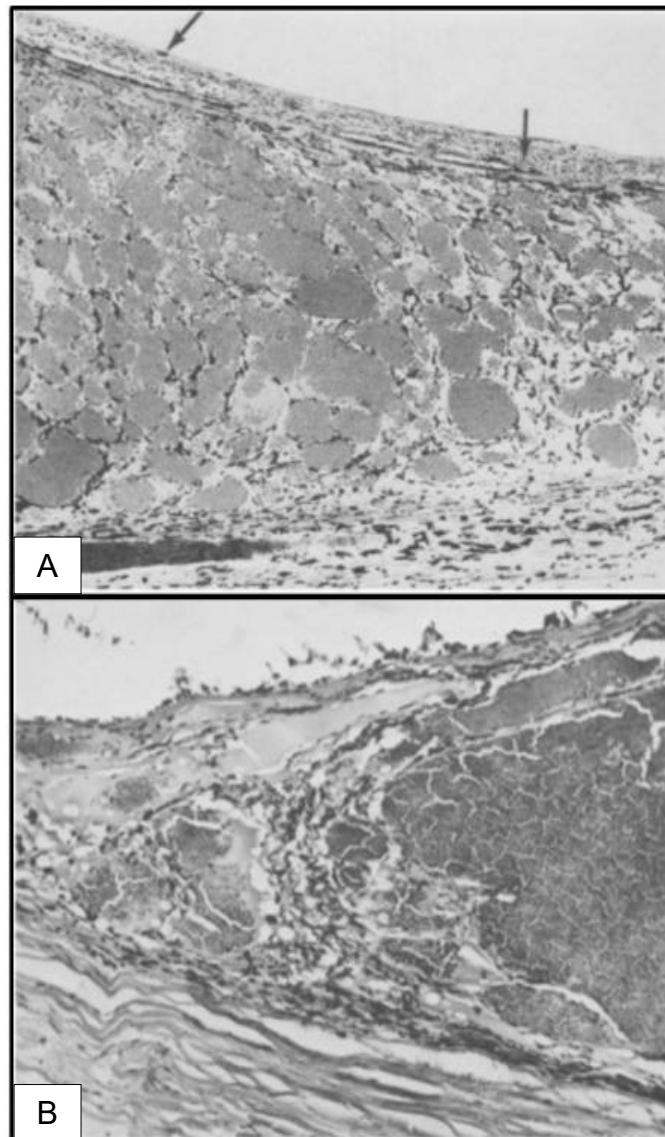
**Figura 9** - Exemplos de hemangioma facial e retinografia colorida de hemangioma difuso de coróide. O hemangioma facial também pode ser chamado de *nevus flammeus* ou mancha em vinho do porto. Pode haver assimetria entre os reflexos vermelhos. A retinografia demonstra o característico “*tomato catsup fundus*” e focos de alterações do epitélio pigmentado da retina



Fonte: arquivo pessoal e cortesia do Prof. Dr. Raul Vianna.

Histologicamente, o tumor se mistura com a vascularização normal da coróide, sem franca delimitação (Figura 10) e não são incomuns vasos ingurgitados, com paredes finas, localizados na episclera e no tecido perilimbar subconjuntival (Witschel; Font, 1976).

**Figura 10** - Histologia do hemangiomas de coroide. **(A)** Hemangioma difuso de coroide. Não há clara definição dos limites da lesão dentro do estroma coroidal. Setas pretas indicam áreas de fibrose retiniana e migração de pigmento do epitélio pigmentado da retina (magnificação 50 x). **(B)** hemangioma circunscrito de coroide. Observam-se limites definidos da lesão, e efeito compressivo sobre os melanócitos (magnificação 120 x)



Fonte: Adaptado de Witschel e Font (1976).

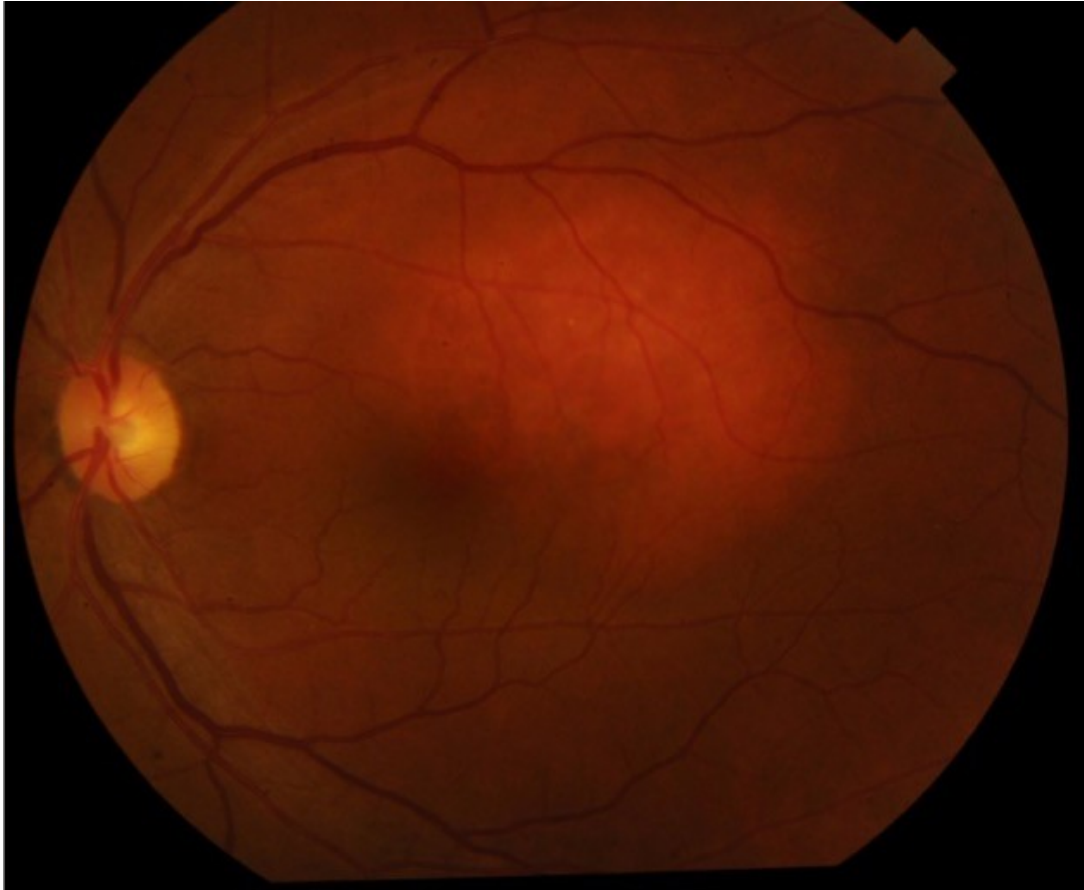
Os pacientes acometidos apresentam assimetria do reflexo vermelho entre os olhos. Identifica-se reflexo vermelho mais acentuado no olho acometido (“*tomato catsup fundus*”) (Susac; Smith; Scelfo, 1974). O exame fundoscópico pode identificar alterações do EPR e descolamento seroso. Casos de descolamento total da retina podem evoluir com glaucoma neovascular (GNV) (Sullivan; Clarke; Morin, 1992)



A forma circunscrita da coroide é considerada doença rara e a estimativa de incidência é dificultada pela existência de lesões assintomáticas. Não há padrão de herança definido e existe controversa sobre a predileção por sexo: alguns autores descrevem discreta maior prevalência no sexo masculino (Sanborn; Augsburger; Shields, 1982; Schalenbourg; Piguet; Zografos, 2000; Shields et al., 2001; Krohn et al., 2019), enquanto outros relataram incidência semelhante entre homens e mulheres (Witschel; Font, 1976).

O hemangioma circunscrito de coroide (HCC) é um hamartoma vascular congênito não hereditário. A lesão coroidal, vermelho-alaranjada, mal definida, em forma de placa ou doma, acomete o polo posterior (com maior frequência o quadrante súpero-temporal, próximo à mácula), com média de altura descrita entre 2 e 4 mm (Sanborn; Augsburger; Shields, 1982; Schalenbourg; Piguet; Zografos, 2000; Krohn et al., 2019) (Figura 11). Schalenbourg; Piguet; Zografos (2000), em uma série histórica com 66 pacientes com HCC, observaram a presença de descolamento de retina em 83% dos casos. Em outra série multicêntrica, incluindo 113 pacientes, Krohn et al. (2019) identificaram FSR em 67% dos casos, edema intrarretiniano em 42%, alterações pigmentadas sobrejacentes ao tumor em 29%, metaplasia fibrosa em 23%, atrofia do EPR em 16%, exsudação lipídica em 16%, drusas em 9% e ausência de pigmento laranja ou hemorragias na retina. Um dado interessante deste estudo foi a correlação da presença de FSR com a localização mais nasal e próxima da margem superior do disco óptico. Os autores aventaram a possibilidade da maior pressão de perfusão do tumor, com contribuição das artérias ciliares posteriores curtas. O acúmulo de lipofuscina sobre a lesão foi descrito, sendo mais bem avaliado por meio do exame de autofluorescência. As lesões eram classicamente solitárias, unilaterais e não tenderam a crescer ao longo dos anos.

**Figura 11** - Retinografia colorida de hemangioma circunscrito de coroide. Lesão solitária de coloração avermelhada em topografia macular

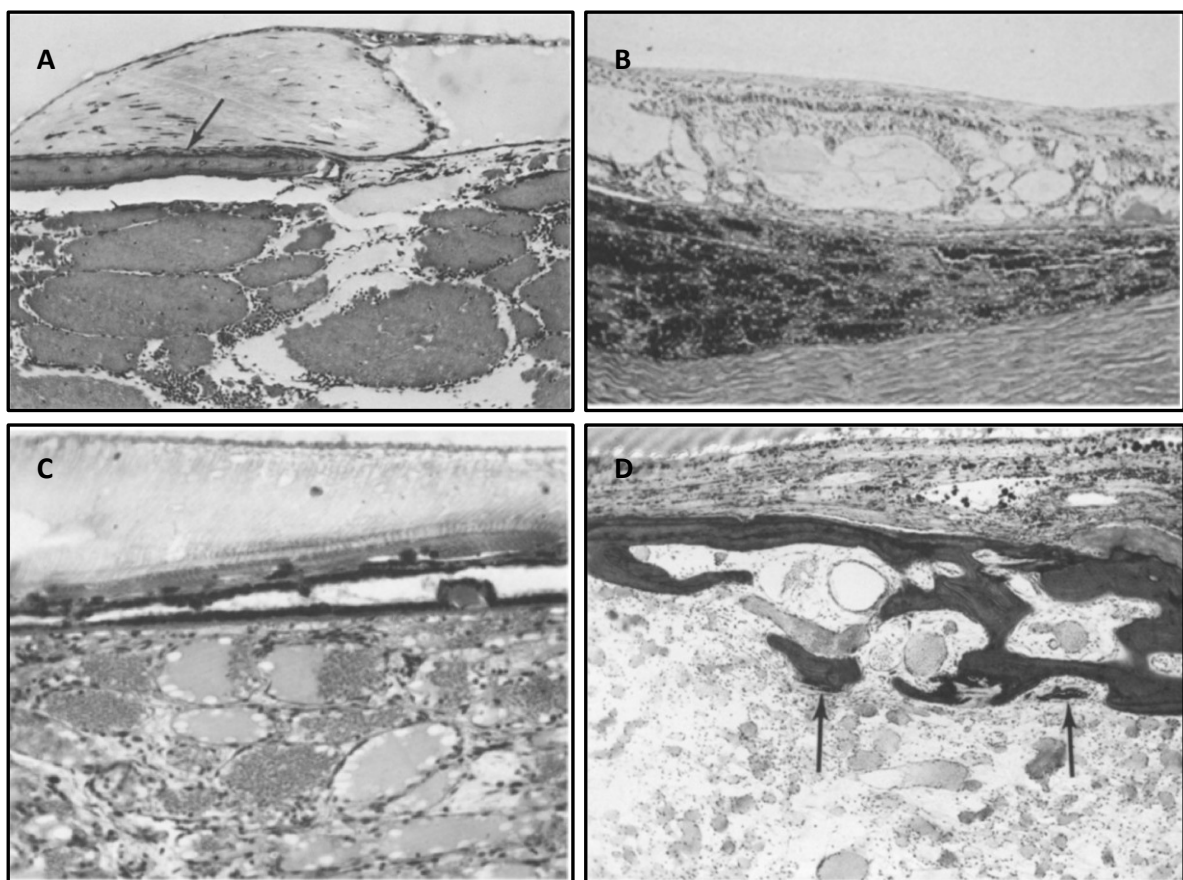


Fonte: Arquivo do autor.

Histologicamente, é possível delimitar bem a lesão dos tecidos não envolvidos, que são separados por uma lamela de tecido coroidal e melanócitos (Figura 11). Podem ser classificados de acordo com a prevalência do padrão vascular em: capilar (apresenta vasos pequenos, em formato de capilares, planos, com poucas e esparsas células endoteliais e escasso tecido conjuntivo frouxo); cavernoso (apresenta grandes vasos de paredes finas, recobertas por endotélio plano, com canais vasculares separados por septo intervacular), ou misto. Não são observadas células musculares lisas nas paredes dos vasos, não há proliferação de células endoteliais anormais nem anormalidades da membrana basal (Witschel; Font, 1976).

As lesões podem ser assintomáticas. Na eventualidade de sintoma, o mais prevalente é BAV. Outros sintomas reportados são: alterações de campo visual, metamorfopsia e *floaters*. Os sintomas oftalmológicos decorrem do acúmulo de FSR e/ou alterações degenerativas do EPR e da retina neurosensorial subjacentes à lesão. As lesões em geral não são acompanhadas de exsudatos duros sub-retinianos ou intrarretinianos. Outros achados reportados foram membrana epirretinianas e neovascularização de coroide (NVC) (Ruby et al., 1992). A AV pode se deteriorar, em longo prazo, a despeito do sucesso no controle do FSR. Casos com descolamento total da retina podem evoluir com neovascularização do segmento anterior e GNV (Witschel; Font, 1976). A despeito da apresentação clínica do HCC e do hemangioma difuso serem diferentes, as alterações desencadeadas por estes tumores aos tecidos circunjacentes são histologicamente semelhantes. Na coroide, observa-se compressão dos melanócitos contra a esclera, coriocapilar e, algumas vezes, limites da lesão tumoral. Não há proliferação melanocítica reativa. A coriocapilar não é primariamente envolvida pelo tumor vascular, mas pode apresentar diferentes estágios de obliteração e esclerose em áreas sobrejacentes ao tumor; podendo, inclusive, apresentar focos de calcificação. A membrana de Bruch está preservada na maioria dos casos, mas pode estar comprometida em áreas circunvizinhas aos focos de alteração da coriocapilar. No EPR podem ser observados focos de atrofia, proliferação focal, formação de drusas e metaplasia fibrosa. Em casos crônicos é possível identificar focos de calcificação. Na retina ocorrem alterações degenerativas com presença de FSR, perda de fotorreceptores, degeneração cistoide, degeneração das camadas externas e gliose. Não é infrequente a invasão de células do EPR na retina degenerada. Ocorre relativa preservação das camadas de células ganglionares e fibras nervosas (Witschel; Font, 1976) (Figura 12).

**Figura 12** - Alterações histopatológicas desencadeadas pelos hemangiomas de coroide. **(A)** Nódulo fibroso que representa a transformação de células do epitélio pigmentado da retina (EPR) sobrejacentes ao hemangioma de coroide. Uma fina camada de ossificação (seta) está presente na interface entre a base do nódulo fibroso e o hemangioma (Magnificação 90 x); **(B)** Extensa degeneração microcistoide das camadas externas da retina sobrejacente a um hemangioma de coroide. (Magnificação 35 x); **(C)** Proliferação e duplicação do EPR sobrejacente a um hemangioma associado à drusa. (Magnificação 180 x); **(D)** Calcificação da superfície do hemangioma. Observa-se fina camada de proliferação de células epiteliais (setas) na interface entre a trabécula óssea e o hemangioma. A retina sobrejacente apresenta degeneração e numerosos macrófagos carregados com pigmento. (Magnificação 50x)



Fonte: Adaptado de Witschel e Font (1976).

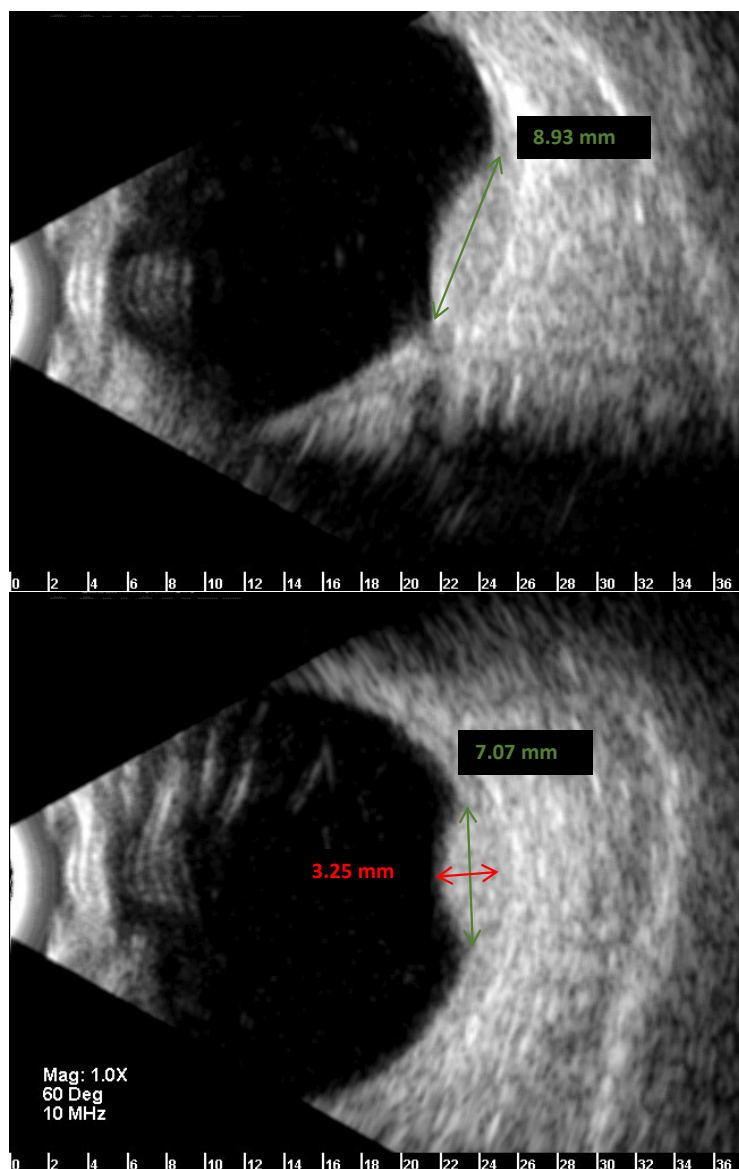
Os principais diagnósticos diferenciais são: *nevus* de coroide, melanoma amelanótico de coroide, metástases, osteoma de coroide e coriorretinopatia serosa central. Os exames complementares de ultrassonografia ocular, angiografia com indocianina verde (ICG), tomografia de coerência óptica (TCO) e angiografia fluoresceínica (AGF) são ferramentas fundamentais para elucidação diagnóstica.

### 1.4.1 Avaliação complementar

A partir desta subseção as informações serão exclusivamente relativas à forma circunscrita do hemangioma de coroide, por se tratar de condição presente nos indivíduos que compõem a amostra deste estudo.

Os principais exames complementares são o ultrassom ocular e a ICG. No ultrassom, o modo B mostra lesão com topografia em forma de doma ou cupuliforme, próximo ao disco ou polo posterior, com altura pequena a moderada (geralmente menor que 6 mm), sem escavação de coroide, relação base/altura  $< 3$ , podendo ser detectado descolamento de retina seroso associado. E ecogenicidade interna é alta (80 a 100%) e regular, semelhante à coroide ao redor (Figura 13). Quando associado à metaplasia óssea de EPR (casos crônicos) pode haver atenuação ou sombra posterior. Não há pulsação ou fluxo vascular no exame dinâmico (Verbeek; Koutentakis; Deutman, 1995). O modo A da ecografia revela pico de alta ecogenicidade na superfície do tumor seguido de alta ecogenicidade interna, devido à essência vascular da lesão (Schalenbourg; Piguet; Zografos, 2000; Krohn et al., 2019)

**Figura 13** - Ecografia modo B de hemangioma circunscrito de coroide. Lesão cupuliforme em parede ocular com ecogenicidade interna homogênea semelhante à da coroide e dos tecidos periorbitais

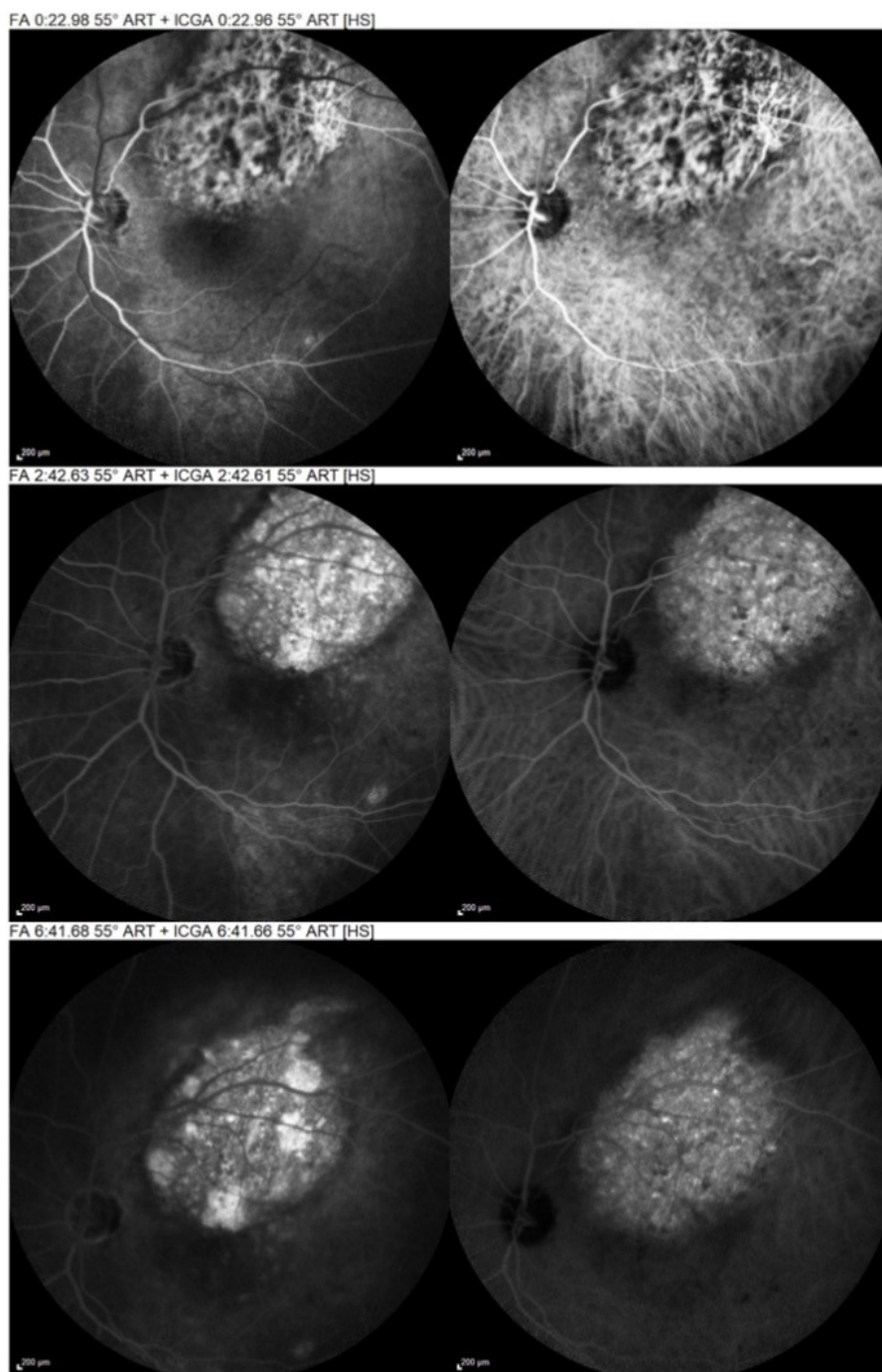


Fonte: Arquivo do autor.

A ICG permite melhor visualização da vascularização da coroide. A lesão apresenta enchimento precoce, em padrão rendilhado e centrípeto. O enchimento precoce dos vasos tumorais contrasta com a região tumoral, que apresenta aspecto hipofluorescente e bordas bem delimitadas. As lesões circunscritas apresentam, na fase tardia, importante redução da fluorescência, quando comparada com a coroide circunvizinha, caracterizando o fenômeno de *washout*. Pode-se ainda observar

pontos de hiperfluorescência sobrejacentes à lesão. Alterações sobrejacentes do EPR podem bloquear a fluorescência da indocianina verde. Os achados deste exame são relevantes para o diagnóstico diferencial de melanoma amelanótico de coróide e metástases da coróide, que apresentam enchimento lento e menos intenso (Schalenbourg; Piguet; Zografos, 2000; Shields et al., 2001) (Figura 14).

**Figura 14** - Angiografia com fluoresceína (AGF) e a angiografia com indocianina verde (ICG). O exame é realizado simultaneamente e as imagens da esquerda correspondem à AGF



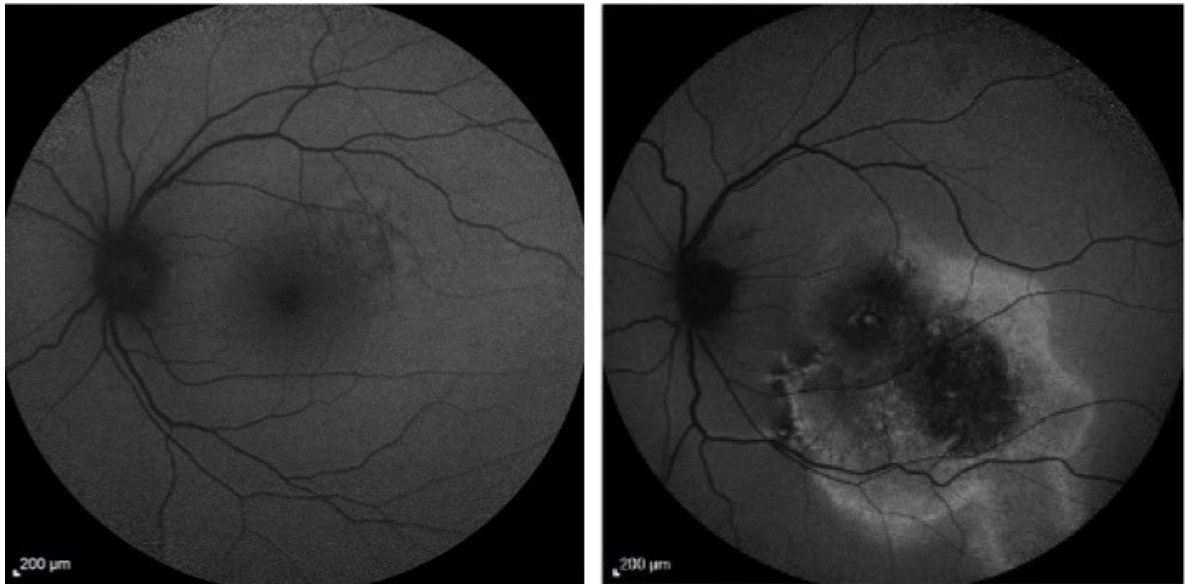
Fonte: Arquivo do autor



Outros exames complementares que podem ser empregados são: AGF, autofluorescência, TCO e ressonância nuclear magnética. Na AGF pode-se observar hiperfluorescência em padrão rendilhado nas fases iniciais, seguida de hiperfluorescência moderada nas fases intermediárias, e intensa na fase tardia, por impregnação (Schalenbourg; Piguet; Zografos, 2000; Shields et al., 2001; Krohn et al., 2019).

Na autofluorescência, os tumores sem tratamento prévio apresentam hipoautofluorescência ou isoautofluorescência, sem identificação de granulações, na maioria dos casos. A autofluorescência ao redor do tumor representa a condição do EPR. Observa-se hiperautofluorescência na presença de acúmulo de pigmento laranja ou FSR recente. Por outro lado, a hipofluorescência é observada em focos de metaplasia fibrosa e/ou atrofia do EPR. Para olhos tratados com PDT (terapia fotodinâmica), fotocoagulação a LASER, braquiterapia ou radiação de feixe externo, observa-se hipoautofluorescência sobrejacente ao tumor, sem padrão granular ou com padrão granular fino. A autofluorescência ao redor do tumor apresenta hipoautofluorescência em áreas de hiperplasia, metaplasia fibrosa ou atrofia do EPR e isoautofluorescente em áreas de FSR recente. O padrão de autofluorescência de áreas com FSR é variável, de acordo com a cronicidade: áreas com fluido recente, sem danos significativos ao EPR, apresenta hiperfluorescência moderada, enquanto áreas com fluido crônico, associadas à hiperplasia e atrofia do EPR apresentam hipoautofluorescência moderada ou intensa. Este exame pode ainda identificar “tratos/rastros descendentes de atrofia” correspondente a áreas de sofrimento do EPR desencadeadas pelo deslocamento gravitacional do FSR crônico (Ramasubramanian et al., 2010). Portanto, a autofluorescência configura um exame capaz de identificando achados sugestivos de áreas de sofrimento do EPR mais efetivamente que a análise fundoscópica ou com retinografias coloridas isolada; sendo, inclusive, capaz de trazer informações sobre a história prévia da lesão, especialmente no que diz respeito à presença de FSR prévio (Ramasubramanian et al., 2010) (Figura 15).

**Figura 15** - Autofluorescência de casos distintos de hemangiomas circunscritos de coroide. A foto à esquerda corresponde à autofluorescência do paciente da Figura 12, um caso assintomático. Observa-se discreta alteração do padrão de autofluorescência, restrito ao setor perifoveal temporal superior. Em contraste, a foto da direita mostra um caso sintomático e crônico com importante alteração do EPR, áreas de hiperfluorescência decorrente do acúmulo de fluido sub-retiniano e rastro descendente de atrofia

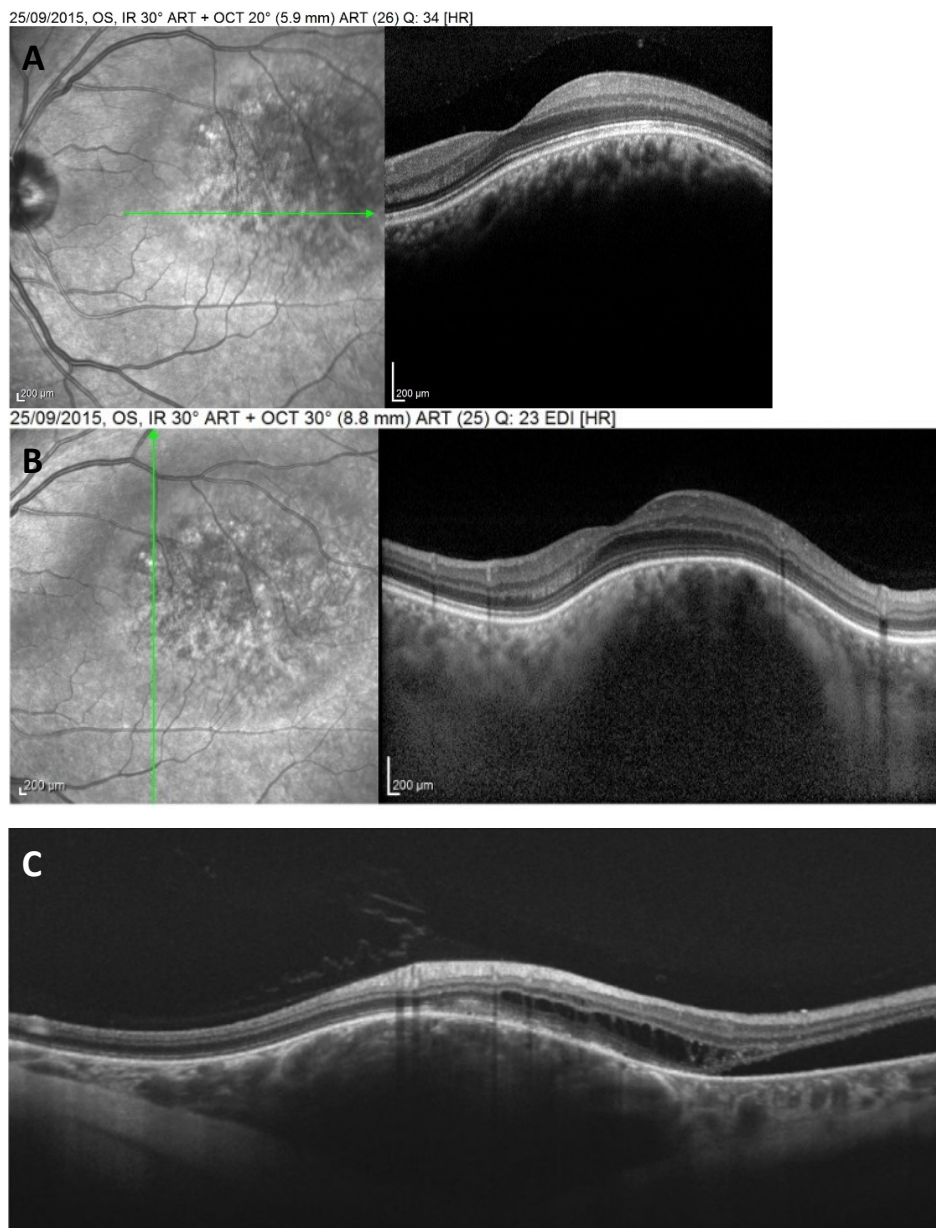


Fonte: Arquivo do autor.

A TCO identifica massa tumoral em topografia de coroide com aspecto arredondado suave, sem protuberâncias que alterem sua curvatura. Há relativa preservação anatômica da coriocapilar, sem compressão, e os limites posteriores da lesão são de difícil delimitação, mesmo utilizando-se o modo de melhor visualização da coroide como EDI (*enhanced depth imaging*). Por outro lado, existem evidências que o emprego do SS-OCT (*swept-source optical coherence tomography*) permite melhor definição das estruturas posteriores ao EPR, permitindo melhor delimitação tumoral e consequentes medidas de espessura tumoral (Filloy et al., 2015). O lumen vacular das camadas coriocapilar, de Haller e de Sattler é aumentado, diferentemente da compressão observada nos casos de metástases, *nevus* e melanoma (Shields et al., 2015). Apresenta organização descrita como padrão “em esponja” (Filloy et al., 2015). É possível se identificarem condições secundárias, como espessamento ou atrofia da camada de Bruch, espessamento do EPR, FSR, edema da retina neurosensorial, degeneração cística da retina interna e

descontinuidade/atrofia das camadas da retina externa. É útil para quantificar a resposta das possíveis terapias empregadas, podendo identificar a redução FSR, do edema intrarretiniano e alterações na arquitetura das camadas da retina (Shields et al., 2015; Raval et al., 2019), como a esclerose da coriocapilar que ocorre após o tratamento com PDT. A medida da espessura da do tumor pela TCO, mesmo com o modo EDI não é intercambiável com a medida pela ecografia (Ozkurt; Salimani; Demirci, 2018). É reportado que a medida realizada com TCO pode ser até 51% menor que a obtida com a ecografia ocular (Rojanaporn et al., 2015). O padrão do fluido retiniano nessas lesões foi avaliado ao longo do tempo, por meio de TCO. A apresentação inicial mais frequente é o FSR isolado, que com passar do tempo se mostra associado com fluido intrarretiniano e evolui para edema macular avançado (Lee et al., 2018).

**Figura 16** - Tomografia de coerência óptica (TCO) no hemangioma circunscrito de coroide (HCC). Comparativo entre diferentes modos de aquisição de imagens. **(A)** TCO de domínio espectral (paciente da Figura 12). Apesar de excelente definição das camadas da retina existe limitação na identificação de estruturas da coroide e não é possível identificar seus limites posteriores ou tecido escleral. **(B)** Mesmo paciente, sendo a imagem capturada utilizando o modo EDI (do inglês *enhanced depth imaging*). Observa-se significativa melhora da visualização da coroide e superfície interna do tumor, ainda sem identificar tecido escleral e com discreta piora na resolução da imagem da retina. **(C)** TCO *swept-source* sobre outro paciente com hemangioma. Permite avaliar a retina, delimitar os limites da lesão e identifica a junção esclero-coroïdal, potencialmente aumentando a acurácia na medida da espessura tumoral



Fonte: arquivo do autor e adaptação de Filloy A. et al (2015)

A ressonância nuclear magnética identifica lesão hiperintensa comparada com o vítreo em T1 e T2. Esses achados contrastam com melanoma e metástases que apresentam lesões hiperintensas em T1 e hipointensas em T2. O tumor apresenta realce importante após a administração de gadolínio (Shields et al., 2001).

#### **1.4.2 Modalidades terapêuticas**

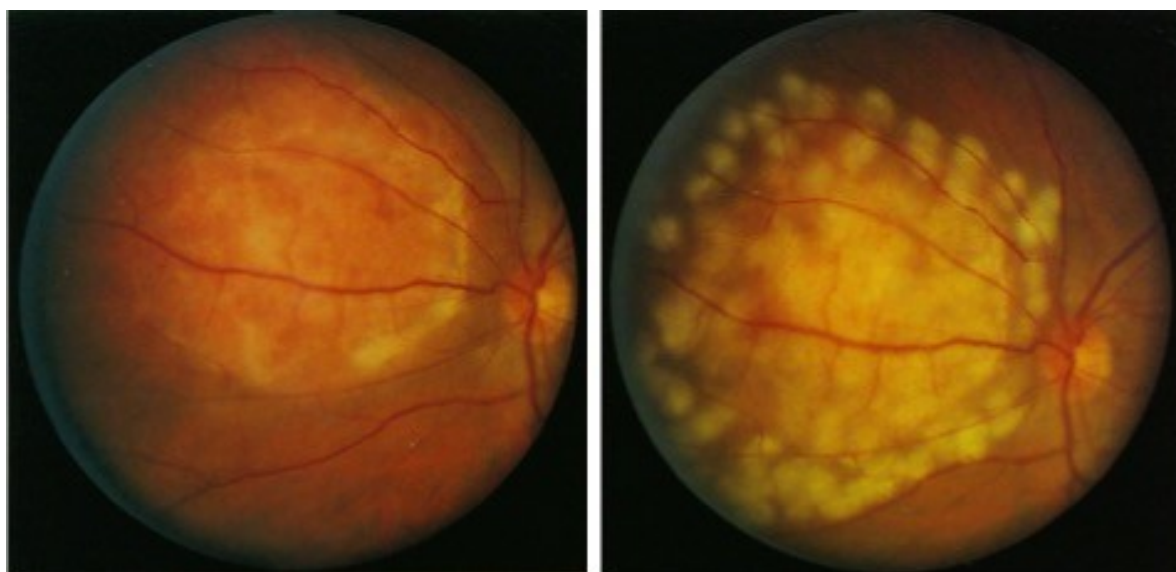
As lesões assintomáticas podem ser observadas, porém a presença de condições ameaçadoras à visão deve deflagrar o tratamento, com a finalidade de preservar a visão e prevenir o desenvolvimento de GNV secundário ao descolamento de retina extenso. O tratamento ideal deve promover o controle do FSR sem lesionar os tecidos circunjacentes. Contrariamente, a observação também pode ser uma opção para aqueles casos que apresentem alterações avançadas com degeneração macular que impossibilite melhora funcional (Shields et al., 2001).

No passado, pelo desafio de excluir o diagnóstico diferencial de melanoma amelanótico, a enucleação foi empregada como modalidade de tratamento. Após estudo sobre os aspectos clínicos e histopatológicos de 71 olhos enucleados com hemangiomas de coroide, realizado por Witschel e Font (1976), maior possibilidade de acesso aos exames complementares e a descoberta de tratamentos conservadores fizeram com que a maioria dos hemangiomas passasse a ser tratada de maneira conservadora, sem necessidade de enucleação. Atualmente, a enucleação é reservada para casos de olhos cegos dolorosos refratários ao tratamento (Verbeek; Koutentakis; Deutman, 1995; Shields et al., 2001).

Diferentes modalidades de tratamentos já foram utilizadas (Ramasubramanian; Shields, 2010). A fotocoagulação com arco de xenônio e fotocoagulação com *LASER* de argônio direcionada para a superfície do tumor foram modalidades utilizadas e reconhecidas como efetivas para os tumores circunscritos (Bonnet; Francoz-Taillanter, 1981; Sanborn; Augsburger; Shields, 1982; Anand; Augsburger; Shields, 1989; Bottoni; Tervaert; Deutman, 1990; Shields, 1994). Esta modalidade terapêutica foi defendida como primeira linha de tratamento (Bonnet; Francoz-Taillanter, 1981; Anand; Augsburger; Shields, 1989; Shields et al., 2001), por ser capaz de promover importante controle do FSR. Entretanto, a preservação de boa AV ao longo do seguimento não aconteceu na maioria dos casos; não era

infrequente a necessidade de mais de uma sessão de *LASER* para atingir o controle do fluido ou a recorrência ao longo do seguimento (Sanborn; Augsburger; Shields, 1982; Anand; Augsburger; Shields, 1989; Shields, 1994; Madreperla et al., 1997; Shields et al., 2001). Esta modalidade não deve ser utilizada em tumores subfoveais pelo dano tecidual inerente nem em tumores com descolamento de retina extensos, pela dificuldade de direcionamento correto do tratamento (Gündüz, 2004) (Figura 17).

**Figura 17** - Hemangioma circunscrito de coróide tratado com *LASER*. À esquerda, lesão amelanótica, nasal ao disco, com metaplasia do EPR subjacente. À direita, aspecto imediato após fotocoagulação da lesão e região perilesional próxima. Note as marcas brancas devido ao edema da retina desencadeado pelo efeito fototérmico do *LASER*



Fonte: Adaptado de Anand, Augsburger e Shields (1989).

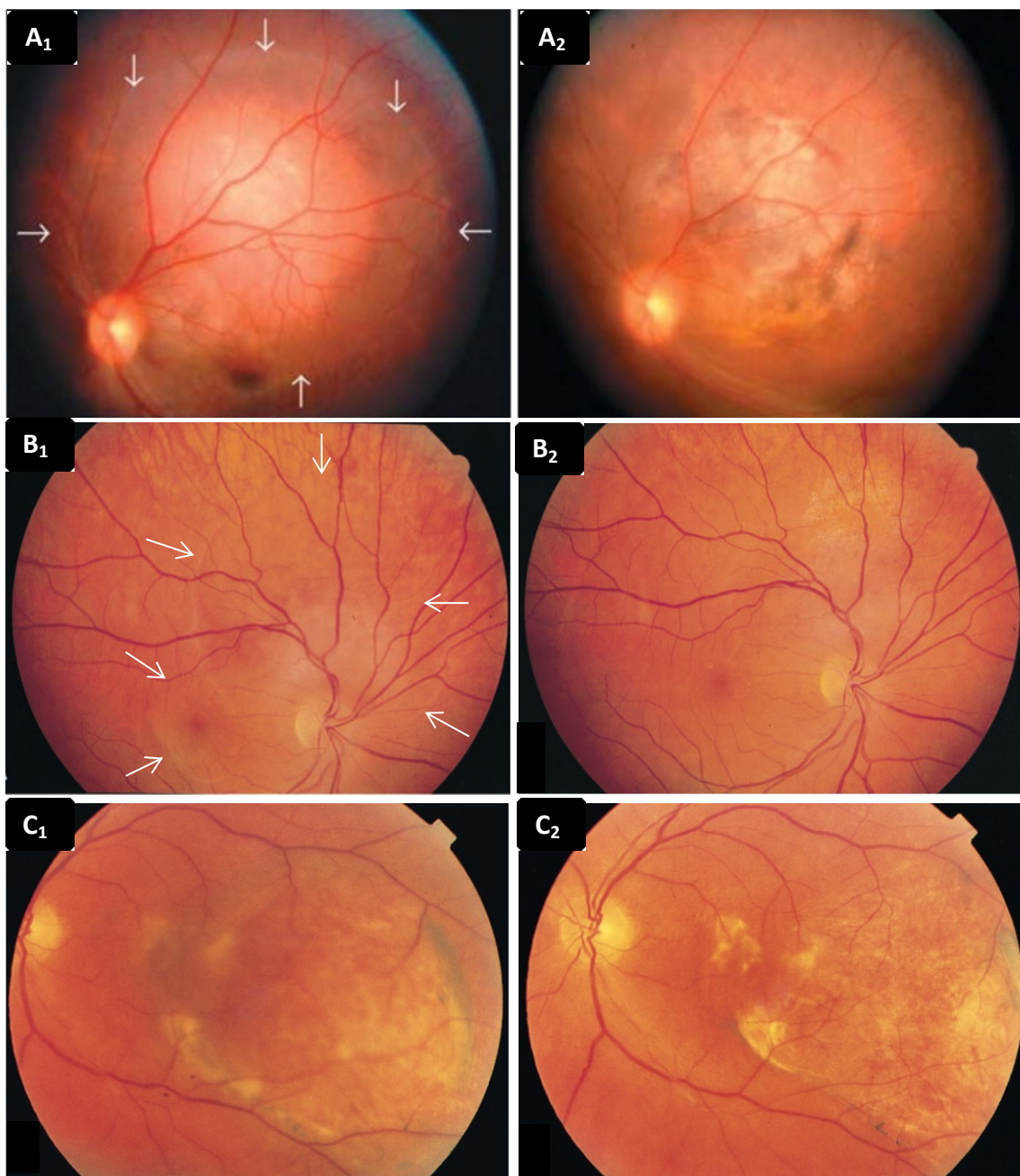
A terapia térmica transpupilar (TTT) é uma modalidade de tratamento que utiliza a radiação infravermelha (comprimento de onda de 810 nm) para entregar calor de maneira lenta e uniforme no tumor (atingindo temperaturas entre 45 e 60 graus Célsius) promovendo desnaturação de proteína, danos na membrana celular, efeitos cromossomiais e alteração de vias bioquímicas que culminam com a necrose e redução da espessura tumoral. Casos de tratamentos efetivos com essa modalidade de *LASER* foram relatados (Othmane et al., 1999; Rapizzi; Grizzard; Capone, 1999; García-Arumí; Ramsay; Guraya, 2000; Fuchs et al., 2002; Vianna et

al., 2004; Gambrelle; Kivelä; Grange, 2011). A atrofia coroidal e as alterações pigmentares de EPR foram descritas após o tratamento, limitando o uso dessa modalidade em lesões subfoveais. Outro ponto relevante é o potencial de dano ao nervo óptico e à camada de fibras nervosas nas lesões próximas ao disco óptico (Sanborn; Augsburger; Shields, 1982; Gündüz, 2004; Gündüz et al., 2021). Por outro lado, Gill e Simpson (2005), avaliando uma série de 11 olhos com lesões justapupilares ou parafoveais tratadas com TTT relataram melhora da AV em 55% dos olhos. Uma extensa revisão sobre o tratamento de HCC com TTT agrupou 38 casos, descrevendo o sucesso anatômico (resolução completa do FSR em 42% dos casos e redução parcial em 53%) e melhora da AV de duas ou mais linhas, na tabela de Snellen em 77% dos casos (entretanto é importante ressaltar que os autores não incluíram nessa análise os olhos com AV inicial menor do que 0,05 - equivalente de 20/400 na tabela de Snellen). Como complicações do tratamento, houve oclusão de ramo venoso (um caso), atrofia iriana focal (três casos), edema macular cistoide (EMC) (três casos) e fibrose pré retiniana (dois casos), atingindo a percentagem de complicações próxima a  $\frac{1}{4}$  dos casos (Gündüz, 2004) (Figura 18). Ademais, oclusões vasculares retinianas, trações retinianas, edema de disco óptico, isquemia ocular, sinéquias posteriores, catarata subcapsular posterior são complicações potenciais relatadas após o uso de TTT para tratamento de melanomas de coroide (Oosterhuis et al., 1995; Shields et al., 1998).

O uso associado de indocianina verde endovenosa no tratamento com TTT para HCC, foi publicado por Kamal, Watts e Rennie (2000). O racional desta associação consiste no aumento da absorção de calor nos tecidos coroidais - o pico de absorção da indocianina é de 805 nanômetros, levando a maior dano tumoral e teórico menor dano aos tecidos subjacentes. Esta terapia foi empregada previamente em casos de melanoma amelanótico de coroide. A série de casos incluiu seis pacientes sendo que 67% dos casos apresentaram melhora de duas ou mais linhas de AV (tabela de Snellen) e nenhum paciente apresentou redução da AV. Como complicações foram descritas piora transitória do edema macular (um caso) e oclusão de ramo vascular subjacente à lesão (um caso). Além disso, há o risco potencial de toxicidade idiossincrática com anafilaxia após a infusão da indocianina verde. O corante deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de alergia a iodetos.



**Figura 18** - Hemangiomas circunscritos de coróide tratados com terapia térmica transpupilar (TTT). Retinografia colorida antes e após o tratamento de casos distintos. Setas brancas indicam a extensão do fluido sub-retiniano pré-tratamento nas fotos A<sub>1</sub> e B<sub>1</sub>. (A<sub>1</sub>) Lesão em arcada temporal superior próxima ao disco com extenso descolamento de retina seroso. (A<sub>2</sub>) Aspecto fundoscópico um mês após o tratamento. Note alterações atróficas e hipertróficas do EPR. (B<sub>1</sub>) Lesão peripapilar superior, com descolamento de retina seroso perilesional e acúmulo de fluido macular. (B<sub>2</sub>) Aspecto fundoscópico 12 meses após o tratamento com duas sessões de TTT. Note discreta alteração do EPR. (C<sub>1</sub>) Lesão macular com metaplasia do epitélio pigmentado da retina e fluido acometendo a mácula. (C<sub>2</sub>) Aspecto fundoscópico 15 meses após duas sessões de TTT



Fonte: Adaptado de García-Arumí, Ramsay e Guraya (2000) e de Gill e Simpson (2005).



A PDT é um tratamento fotoquímico, no qual o *LASER* com comprimento de onda de 689 nm ou 692 nm é associado ao uso sistêmico do agente fotossensibilizador verteporfina (*Visudyne®*, *Novartis Ophthalmics, Hettlingen, Suíça*). Este agente se liga aos receptores de colesterol de baixa densidade (LDL) e após ativação pelo *LASER* desencadeia liberação de radicais livres com dano ao endotélio vascular seguido de adesão plaquetária que culminam com trombose e subsequente fibrose e regressão tumoral. Este mecanismo de lesão foi amplamente descrito em membranas neovasculares de modelo animal de NVC (Schmidt-Erfurth et al., 1994). Este tratamento foi extensivamente avaliado em pacientes com membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade (TAP, 1999; Bressler NM; TAP Study Group, 2001; Schmidt-Erfurth et al., 2002a), especialmente antes da descoberta e do avanço da terapia anti-angiogênica. Postula-se que outros fatores, além da maior ligação aos receptores de colesterol LDL, amplamente expressos no processo de angiogênese, estejam associados ao efeito trombótico dessa terapia. Seriam eles: características da perfusão das lesões, com menor velocidade de perfusão e aumento da permeabilidade das paredes vasculares com extravasamento do agente fotossensibilizador para o espaço extravascular. Esses fatores racionalizam o efeito deste tratamento em tumores que não apresentam proliferação vascular, como os hemangiomas de coróide (Schmidt-Erfurth et al., 2002b; Liu et al., 2018). O uso dessa modalidade para HCC foi inicialmente relatado por Barbazetto e Schmidt-Erfurth (2000), e a segurança, reprodutibilidade e os resultados anatômicos e visuais favoráveis em diversas publicações (maioria séries de casos) (Madreperla, 2001; Landau; Steen; Seregard, 2002; Robertson, 2002; Schmidt-Erfurth et al., 2002b; Jurklies et al., 2003; Porrini et al., 2003; Verbraak et al., 2003; Gupta et al., 2004; Singh et al., 2004; Jurklies; Bornfeld, 2005; Michels et al., 2005; Guagnini; De Potter; Levecq, 2006; Vicuna-Kojchen et al., 2006; Liu et al. 2018; Süsskind et al., 2018; Di Nicola et al., 2020), fazendo com que muitos autores recomendem a PDT como tratamento de primeira linha para o HCC.

Um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo não randomizado avaliou o efeito do PDT (parâmetros “padrão”: dose de 6 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal aplicados 15 minutos antes da sessão de *LASER* com comprimento de onda de 692 nm, potência de 50 J / cm<sup>2</sup> e tempo de exposição de 83 s) no tratamento de trinta e um casos de HCC sintomáticos. Os resultados demonstraram que uma sessão única de PDT foi

capaz de controlar o FSR em 82,8% dos casos. No final dos doze meses de seguimento, 93% dos casos não apresentavam FSR e a média da AV melhorou (média inicial de 20/60 e pós-tratamento de 20/35) ( $p < 0,001$ ). Os autores descrevem que os pacientes com visão inicial menor ou igual a 20/200 não apresentaram recuperação significativa relevante da AV. A recorrência foi relatada em dois casos e nenhum efeito adverso severo ocorreu (Boixadera et al., 2009). Outra série de casos incluindo setenta e nove olhos tratados com PDT revelou resolução parcial ou completa do FSR em 93% dos casos e identificou como fatores preditivos de AV melhor ou igual a 20/40 à AV inicial (melhor ou igual a 20/40), menor diâmetro tumoral inicial ( $< 2,9$  mm), ausência de EMC envolvendo o centro foveal e ausência de tratamento prévio (Di Nicola et al., 2020).

Diferentes técnicas de tratamento com PDT foram relatadas (Tabela 1) As principais variações compreendem combinações do tempo de infusão da medicação (padrão de 10 minutos versus em bolus), da potência do *LASER* (padrão de  $50 \text{ J/cm}^2$  e fluência de  $600 \text{ mW/cm}^2$  versus “dose dobrada” com potência de  $100 \text{ J/cm}^2$  e fluência de  $600 \text{ mW/cm}^2$  versus “meia dose” com potência de  $25 \text{ J/cm}^2$ ), da duração da exposição (padrão de 83 s versus “dupla duração” com 166 s) e do número de miras utilizadas (padrão de múltiplas miras versus mira única). Além disso, IVT adjuvantes de antiangiogênico podem ser associadas, acelerando o processo de reabsorção do FSR. Todos os protocolos descritos apresentaram efeito positivo no que diz respeito ao controle da exsudação tumoral (Papastefanou et al., 2018; Kumar et al., 2022b). Após o tratamento observa-se tipicamente regressão do tumor vascular quando avaliado por ultrassonografia. O exame de fundo de olho apresenta redução da proeminência tumoral, podendo-se notar aumento da pigmentação central ou modificação da coloração de tons alaranjados para os amarelados. Especialmente nos tumores maiores, que receberam mais de três aplicações de PDT até resolução completa do fluido, é possível observar áreas com perda focal de EPR ou coroide, que não aumentam ao longo do seguimento. Os exames de AGF e ICG demonstram, especialmente nas fases iniciais, redução e mesmo ausência de vasos tumorais. As lesões maiores podem evoluir com áreas permanentes de não perfusão coroidal identificadas nas fases precoces e tardias da ICG. A avaliação com microperimetria sobre a lesão tratada com PDT demonstrou recuperação parcial da sensibilidade da retina, tanto nas áreas que apresentam resolução do FSR quanto na topografia sobrejacente ao tumor, principalmente ao

longo dos seis primeiros meses posteriores ao tratamento. As áreas com atrofia de coroide persistem com escotomas na perimetria (Michels et al., 2005). A necessidade de mais de uma sessão de tratamento e recorrência foi relatada. Portanto, o seguimento regular, semestral, com TCO é recomendado em longo prazo (Stehouwer; Schlingemann; Verbraak, 2020).

Pelo racional do menor potencial de dano aos tecidos adjacentes, especialmente a retina neurossensorial, é apontada como uma alternativa interessante para lesões subfoveais e peridiscais (Gündüz et al., 2021), sendo a utilização do protocolo de “meia-dose” recentemente apontada como abordagem efetiva e segura para as lesões peripapilares (Kumar et al., 2022a). Os riscos inerentes do procedimento compreendem a atrofia da coroide, atrofia e proliferação do EPR, fibrose sub-retiniana, lesão do disco óptico (especialmente em tumores peripapilares), efusão uveal e hemorragia perifoveais (Kumar et al., 2022b; Jurklies; Bornfeld, 2005). Casos de oclusão vascular da coroide podem ocorrer após retratamentos, intervalo muito curto entre os tratamentos, escolha de mira ou posicionamento de mira que exceda o tamanho tumoral ou do protocolo adotado. Com o intuito de reduzir esse efeito adverso, sugere-se que a avaliação da perfusão coroidal com ICG seja considerada para a decisão sobre o retratamento (Schmidt-Erfurth et al., 2002b). Dois casos de oclusão de ramo arteriolar da retina também foram relatados (Xiao; Guo; Ouyang, 2013; Liu et al., 2018;). Além disso, há o risco potencial de toxicidade idiossincrática com anafilaxia após a infusão da verteporfina. Outros riscos que o tratamento possui são o extravasamento do agente durante a infusão com reações locais com edema, inflamação e bolhas, reações vasovagais e de hipersensibilidade raras (cefaleia, mal-estar geral síncope, tonturas, erupções cutâneas, urticária, prurido, eritema e alteração de pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca). Não é infrequente o relato de lombalgia durante a infusão da medicação. Os pacientes tratados possuem risco aumentado para queimaduras e não podem se expor diretamente à luz, tanto solar quanto artificial intensa (por exemplos bronzeamento artificial, lâmpadas fortes halógenas, luzes intensas de focos cirúrgicos, ou consultórios dentários, entre outras), por 48 horas. O medicamento é contraindicado em doentes com porfiria e naqueles com disfunção hepática grave.

**Tabela 1 - Publicações sobre hemangiomas circunscritos de coróide tratados com terapia fotodinâmica**

Primeiro autor	Ano	Nº de olhos	Método de Tratamento					Resultados: olhos (%)			
			Tratamento primário / secundário	Média <i>follow-up</i> (intervalo) em meses	Protocolo	Miras	Sessões	Regressão tumoral	Melhora ou estabilidade da AV	Complicações (olhos)	relatadas
Barbazetto e Schmidt-Erfurth (2000)	2000	2	2/0	11 (9-12)	Padrão 100 J/cm <sup>2</sup> 168 s	≥1 Sobrepostas	2-4	2 (100%)	2 (100%)	nenhuma	
(Madreperla (2001)	2001	3	3/0	4 (3-9)	Padrão	1	1	3 (100%)	3 (100%)	nenhuma	
Robertson (2002)	2002	3	3/0	13 (11-14)	Padrão †	≥1 Sobrepostas	1-2	3 (100%)	3 (100%)	nenhuma	
Schmidt-Erfurth et al. (2002b)	2002	15	15/0	19 (12-50)	Bolus (1 minuto) 100 J/cm <sup>2</sup> 166 s	1	1-4	15 (100%)	15 (100%)	nenhuma	
Landau, Steen e Seregard (2002)	2002	8	4/4	7 (3-15)	Padrão	≥1 (?)	1-2	7 (88%)	7 (88%)	efusão coroidal e hemorragia perifoveal (1)	
Jurklies et al. (2003)	2003	19	15/4	11 (2-24)	Bolus (2 minutos) 100 J/cm <sup>2</sup> 166 s	≥1 Sem sobreposição	1-5	19 (100%)	18 (95%)	nenhuma	
Verbraak et al. (2003)	2003	13	11/2	12 (3-22)	Bolus (1 minuto) 50-100 J/cm <sup>2</sup> 83-166 s	1	1-2	13 (100%)	13 (100%)	nenhuma	
Porrini et al. (2003)	2003	10	7/3	13 (7-16)	Padrão 75-100 J/cm <sup>2</sup> 125-186 s	1	1-3	10 (100%)	10 (100%)	nenhuma	
Singh et al. (2004)	2004	10	7/3	7 (1-13)	Padrão	≥1 Sobrepostas	1-2	10 (100%)	8 (80%)	atrofia coroidal (2)	
Gupta et al. (2004)	2004	3	2/1	(?) (4-6)	Padrão	≥ 1 Sobrepostas	1-2	3 (100%)	3 (100%)	nenhuma	
Soucek; Cihelková (2004)	2004	9	9/0	8 (3-18)	Padrão	≥1 Sobrepostas ou sem sobreposição	1-2	9 (100%)	9 (100%)	nenhuma	
Michels et al. (2005)	2005	15	15/0	36 (12-66)	Bolus (1 minuto) 100 J/cm <sup>2</sup> 166 s	≥1 Sem sobreposição	1	15 (100%)	15 (100%)	nenhuma	
Blasi et al. (2010)	2009	25	25/0	73,5 (60-?)	Padrão 50-100 J/cm <sup>2</sup> 125-186 s	≥1 Sem sobreposição	1-2	25 (100%)	25 (100%)	nenhuma	
Huang et al. (2009)	2009	14	(?)	17,5 (3-36)	Padrão	≥1 Sobrepostas	1-2	13 (93%)	13 (93%)	fibrose submacular	
Boixadera et al. (2009)	2009	31	24/7	12 (?)	Padrão	≥1 Sem sobreposição	1-3	31 (100%)	28 (96%)	nenhuma	
Elizalde et al. (2012)	2010	13	9/4	26 (7-67)	Padrão	≥1 Sem sobreposição	1-6	12 (92%)	13 (100%)	Degeneração cística da retina (1), metaplasia de EPR (2), atrofia de EPR com degeneração microcística (5)	
Zhang et al. (2010)	2010	25	25/0	35 (12-60)	Padrão 50-75 J/cm <sup>2</sup> 83-125 s	≥1 Sobrepostas ou sem sobreposição	1-2	25 (100%)	25 (100%)	nenhuma	
Su et al. (2014)	2014	22	22/0	28,5 (15-38)	Padrão e 50 J/cm <sup>2</sup> 166 s (dupla duração)	≥1 Sobrepostas ou sem sobreposição	1	22 (100%)	22 (100%)	nenhuma	
Jamison; Cauchi e Gilmour (2018)	2018	17	17/0	36,5 (2-106)	Padrão	≥1 Sem sobreposição	1-3	17 (100%)	16 (94%)	Membrana neovascular (1)	
Liu et al. (2018)	2018	22	19/3	12 (?)	Padrão	≥1 Sobrepostas	1-2	21 (95%)	22 (100%)	oclusão de ramo arterial (1)	
Ho et al. (2018)	2018	20	12/8	22 (12-120)	Padrão	≥1 Sobrepostas	1-5	20 (100%)	18 (90%)	Atrofia macular (4), fluido recalcitrante (3), crescimento tumoral (1)	
Lee, JH, Lee, CS e Lee, SC (2019)	2019	17	17/0	12 (?)	Padrão ou Dose dupla 50 J/cm <sup>2</sup> 83 s	≥1 Sem sobreposição	(?)	12 (66,5%)	(?)	nenhuma	

continua

## conclusão

Primeiro autor	Ano	Nº de olhos	Método de Tratamento					Resultados: olhos (%)		
			Tratamento primário / secundário	Média <i>follow-up</i> (intervalo) em meses	Protocolo	Miras	Sessões	Regressão tumoral	Melhora ou estabilidade da AV	Complicações relacionadas (olhos)
Di Nicola et al. (2020)	2020	79	69/10	43 (2-294)	Padrão	≥1 Sobrepostas	1-7	79 (100%)	70 (88,6 %)	Atrofia de EPR (14) Atrofia da retina externa (7)
I Karska-Basta et al. (2021)	2021	37	37/0	(?) (12-15)	Padrão	(?)	1-3	35 (95%)	28 (75,7%)	nenhuma
Kumar et al. (2022a)	2022	11	11/0	6 (?)	Padrão 25 J/cm <sup>2</sup> (meia fluência)	1	1-2	11 (100%)	11 (100%)	nenhuma
Pérez-González et al. (2022)	2022	4	2/2	28,75 (12-60)	Meia dose, 59 J/cm <sup>2</sup> 83 s	≥1 (?)	1	4 (100%)	4 (100%)	nenhuma

Padrão: infusão de vertporfina ao longo de 10 minutos, dose de 6 mg/m<sup>2</sup>, seguido da aplicação do LASER 5 minutos após o término da infusão com os parâmetros: potência = 50 J/cm<sup>2</sup>; intensidade = 600 mW/cm<sup>2</sup>, duração = 83 segundos.

**Follow-up**= tempo de seguimento; **AV**= Acuidade visual **(?)**= sem informação disponível. **EPR**= epitélio pigmentado da retina.

\* Excluído relato de caso único.

† aplicação do LASER 10 minutos após o término da infusão.

A indisponibilidade do aparelho de *LASER* específico e do fotosensibilizador (Visudyne®) são limitantes no cenário brasileiro. Além disso, o alto custo da medicação limita o acesso ao tratamento em países não desenvolvidos (Mandal et al., 2011; Kwon et al., 2012, Tian et al. 2018; Gündüz et al., 2021). Adicionalmente, desde julho de 2021, houve grande escassez de verteporfina no mercado mundial com grande impacto no tratamento de diferentes patologias oculares e consequente perda visual irreversível (Sirks et al., 2022).

A associação da PDT com agente antiangiogênico foi relatada com resultados positivos em relação à absorção rápida e sustentada do FSR e melhora da AV (Sagong; Lee; Chang, 2009; Hsu et al., 2011; Lasave; Serrano; Arevalo, 2020; Kumar et al. 2022b;). O uso de PDT foi associado a uma aplicação de bevacizumabe (2,5 mg/0,1mL), 30 dias após, em um caso de HCC com características de cronicidade. O tratamento foi efetivo com resolução do FSR, observado duas semanas após a aplicação. Apesar da melhora anatômica, com redução da lesão coroidal, não houve melhora da AV. Não houve deterioração da AV nem recorrência do fluido ao longo de doze meses de seguimento (Hsu et al., 2011). Outro relato de caso utilizou a PDT seguido imediatamente da injeção de bevacizumabe (1,25 mg/0,05 mL) demonstrando excelente desfecho anatômico e visual, sem recorrências ao longo de quatro anos de seguimento (Lasave; Serrano; Arevalo, 2020). A aplicação de bevacizumabe (1,25 mg/0,05 mL), precedendo em uma semana a PDT, foi descrito com resultados positivos em dois casos, sendo que um deles desenvolveu atrofia coriorretiniana focal sobrejacente ao tumor. Os autores discutem que essa estratégia permitiu melhor delimitação da lesão tumoral e, conseqüentemente, melhor direcionamento do tratamento, o que teoricamente reduziria as chances de atrofia da coróide. Por outro lado, os autores apontam que a atrofia apresentada em um dos casos pode ser resultante do aumento da irradiação na superfície do tumor, após a redução do FSR (Sagong; Lee; Chang, 2009). O antiangiogênico pode ter efeito reduzindo ou modulando a resposta inflamatória secundária à PDT; portanto, teoricamente, reduzindo a possibilidade de oclusões vasculares, hemorragia perifoveal e efusão uveal (Lasave; Serrano; Arevalo, 2020; Kumar et al. 2022b; Sagong; Lee; Chang, 2009). Não existe consenso na literatura

acerca do melhor momento para a aplicação do antiangiogênico, quando associado à PDT, nem o melhor parâmetro de PDT para o tratamento dessas lesões.

Foi realizada PDT seguida da aplicação de implante de liberação lenta de dexametasona (Ozurdex®) em uma paciente com HCC peripapilar. O implante foi realizado 15 dias após uma sessão de PDT com parâmetro padrão. Houve resolução do FSR, detectado 10 semanas após a PDT, sem recorrências ao longo de nove meses de seguimento (Bazin; Gambrelle, 2012). O uso de PDT associada com IVT de triancinolona também foi descrito (Huang et al., 2009).

Foi utilizado o agente antiangiogênico bevacizumabe para tratamento de fluido persistente em uma série de três casos. Um deles havia recebido tratamento com TTT, outro com *LASER* três meses antes. O terceiro caso recebeu aplicações de bevacizumabe como tratamento primário. Os três casos receberam duas aplicações cada um, com intervalo entre as doses de seis semanas. Todos apresentaram melhora anatômica e funcional sustentada ao longo dos doze meses de seguimento (Mandal et al., 2011). O uso de bevacizumabe foi relatado como retratamento de um paciente previamente tratado com *LASER* há mais de uma década e que apresentava recorrência de fluido com piora da AV. O retratamento utilizou dose única de bevacizumabe (1,25 mg/0,05 mL) e resultou em resolução do FSR acompanhado de melhora da AV, detectados quatro semanas após a intervenção. O seguimento foi de oito meses, sem novas recorrências (Sagong; Lee; Chang, 2009). Outros estudos corroboram os efeitos positivos do uso isolado de bevacizumabe como tratamento (Lee et al., 2018).

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEFG) é capaz de aumentar a permeabilidade vascular do endotélio afetando a expressão e montagem das *tigh junctions*. O emprego de agentes antiangiogênicos deve reduzir a exsudação associada ao tumor, presumidamente por reduzir as fenestras endoteliais e alteração das moléculas de adesão intercelular (Wang; Dentler; Borchardt, 2001). Todavia, o efeito positivo do tratamento possui duração relativamente curta (Kwon et al., 2012; Lee et al., 2018). Portanto, a despeito do baixo custo, maior facilidade de acesso quando comparado com PDT ou TTT, a monoterapia com bevacizumabe intravítreo aparenta ser insuficiente para o manejo do HCC. O uso repetido desta modalidade não deve atrasar o tratamento com PDT, haja visto que os casos crônicos, com EMC

avançado, possuem pior prognóstico visual e maior refratariedade a diferentes modalidades de tratamento (Lee et al., 2018).

Outro agente antiangiogênico, o cobercept (KH902, Chegdu Kanghong Biotech Co. Ltd. Sichuan, China), foi utilizado como tratamento primário em um estudo prospectivo envolvendo 42 indivíduos. A dose utilizada foi de 0,5 mg/0,05 mL em esquema mensal, por três meses iniciais seguido de reavaliação e definição do plano terapêutico: (1) observação na ocorrência de resolução completa do fluido intra/sub-retiniano; (2) continuidade de injeções mensais de cobercept, em esquema *pro re nata*, para os pacientes que obtiveram redução maior ou igual a 100 µm na espessura foveal central; ou (3) tratamento de resgate (utilizado fotocoagulação com *LASER* amarelo para lesões distando mais que 3000 µm do centro foveal ou PDT nas demais lesões) para os pacientes que apresentaram redução inicial menor que 100 µm na espessura foveal central. Os resultados mostraram que 54,76% dos casos apresentaram resposta anatômica positiva com o uso da medicação; e 45,24% dos casos necessitaram de terapia de resgate. Entre os pacientes com resposta positiva, houve recorrência de fluido e necessidade de retratamento em 26% dos casos. Não houve redução do tamanho tumoral nos casos tratados com IVT isolada ou IVT + *LASER*. O contrário ocorreu nos casos tratados com PDT. Não houve melhora estatisticamente significativa da AV em nenhum dos grupos e os autores relataram ausência de efeito adverso grave ocular ou sistêmico. Mesmo com baixo índice de reposta anatômica, não acompanhada de melhora funcional, os autores concluíram que o uso do comberceptp pode ser uma alternativa de tratamento primário parao HCC sintomático (Lai et al., 2020).

Os hemangiomas de coroide são tumores sensíveis à radioterapia. No entanto, considerando o HCC, esta modalidade de tratamento é reservada para os casos refratários ou com descolamentos de retina difusos que impossibilitem as alternativas terapêuticas, pelos efeitos adversos da radiação nos tecidos oculares (Hannouche et al., 1997; Madreperla et al., 1997) (Figura 19). O alto custo e a dependência de equipe multiprofissional especializada são fatores limitantes na disponibilidade nos países desenvolvidos e, especialmente, nos não desenvolvidos.

As principais modalidades que envolvem o uso de radioterapia são: radiação de feixe externo, braquiterapia e radiação de feixe de prótons (Naseripour et al.,



2018). Entre as modalidades acima, a braquiterapia representa aquela capaz de entregar o tratamento de maneira direcionada, de forma não homogênea, com maiores doses de radiação atuando na base do tumor, reduzindo a dose no ápice tumoral e, conseqüentemente, minimizando os efeitos adversos (Li; Jin; Liang, 2020). Para a braquiterapia, o paciente é submetido a dois procedimentos cirúrgicos, com as possíveis complicações pós-operatórias inerentes (Barbazetto; Schmidt-Erfurth, 2000), e o posicionamento da placa na região posterior do globo ocular pode ser desafiador (Frau et al., 2004). Por outro lado, avanços tecnológicos nas modalidades de radiação externa, como a feixe rotacional em modalidades estereotáxicas e a radiação de feixe de prótons com pico de Bragg têm proporcionado escape de radiação semelhante ao da braquiterapia, reduzindo as complicações tradicionais como ceratoconjuntivite, catarata, neuropatia óptica e retinopatia da radiação (López-Caballero et al., 2010).

A terapia com feixe de prótons difere da radioterapia de feixe externo e da braquiterapia pela capacidade de entregar precisamente sobre o tecido alvo a radiação de maneira homogênea, minimizando a irradiação de tecidos adjacentes. Apresenta-se como uma modalidade interessante para os casos de lesões próximas ao disco óptico e na região foveal (Levy-Gabriel et al., 2009). A dose total de radiação pode ser fracionada em quatro ou oito sessões, reduzindo seus efeitos adversos nos tecidos saudáveis, sem alterar o resultado (Mahdjoubi et al., 2019). Alguns autores avaliaram a eficácia e segurança da terapia de feixe de prótons com diferentes doses e fracionamentos (Zografos et al., 1998; Frau et al., 2004; Höcht et al., 2006; Chan et al., 2010; Zeisberg et al., 2014). As taxas de complicações variaram entre poucas ou ausentes (Frau et al., 2004) até de 40 a 47% para a retinopatia da radiação. Foram encontradas taxas menores de aumento da pressão intraocular (PIO), catarata, oclusão vasculares e olho seco. Essas complicações foram controladas com tratamentos específicos (Zografos et al., 1998; Höcht et al., 2006; Zeisberg et al., 2014). Para o tratamento com feixe de prótons também é necessário um procedimento cirúrgico com implantes de marcadores na esclera, realizado uma ou duas semanas antes da irradiação.

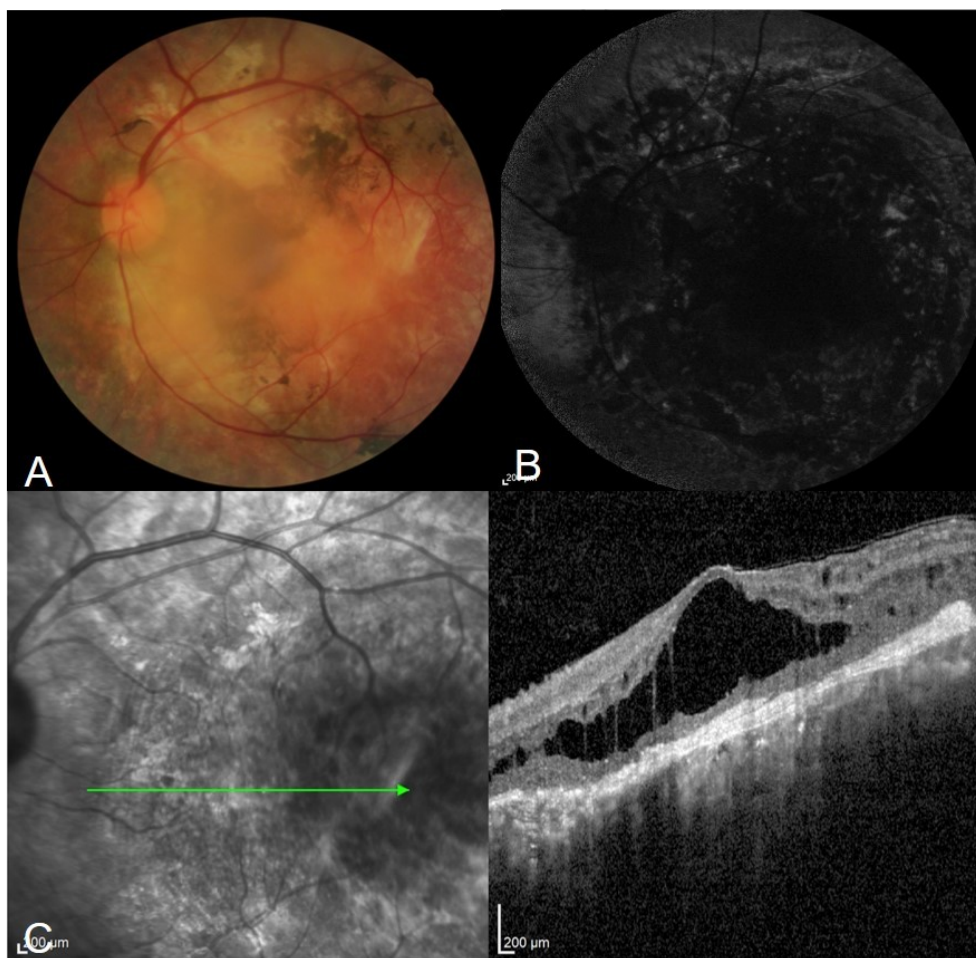
Diferentes radioisótopos foram utilizados na braquiterapia para HCC: Paládium-103 (Aizman et al., 2004), Cobalto-60 (Zografos et al., 1996), Iodo-125

(Augsburger; Freire; Brady, 1997; Madreperla et al., 1997; López-Caballero et al., 2010) e Rutênio-106 (Augsburger; Freire; Brady, 1997; Madreperla et al., 1997; Ritland; Eide; Tausjø, 2001; Cennamo et al., 2018; Naseripour et al., 2018; Li; Jin; Liang, 2020). Esses dois últimos são os atualmente empregados na oncologia ocular. O iodo-125 apresenta menor energia de fótons comparado com o Cobalto-60, sendo menos danoso às estruturas oculares adjacentes. O rutênio-106 apresenta menor penetração quando comparado com o Iodo-125 (Cennamo et al., 2018; Naseripour et al., 2018; Li; Jin; Liang, 2020).

As doses da radiação no ápice tumoral calculadas variaram nos estudos entre 25 (Ritland; Eide; Tausjø, 2001) e 100 (Cennamo et al., 2018) Gray, sendo a maioria delas menores ou iguais a 50 Gray (Augsburger; Freire; Brady, 1997; Madreperla et al., 1997; Ritland; Eide; Tausjø, 2001; Aizman et al., 2004; López-Caballero et al., 2010; Naseripour et al., 2018). A predominância da natureza retrospectiva dos estudos não permite identificar a tendência de se utilizarem doses menores ao longo dos anos. Entretanto, uma vez que doses menores demonstram o controle tumoral e menor incidência de efeitos adversos, os centros de tratamento tendem a adotar protocolos com doses calculadas de radiação no ápice tumoral menores que 20 Gray (Finger, 2019) (Tabela 2).

Estima-se que existam pouco mais que 100 centros no mundo com disponibilidade de terapia de feixe de prótons, distribuídos aproximadamente por 20 países. Nos Estados Unidos, *The Nation Association for Proton Therapy* contabiliza 38 centros ativos e cinco em desenvolvimento. A América do Sul não dispõe de nenhum centro. Felizmente, a Argentina possui, ainda em fase de construção e com previsão de término para 2023, o Centro Argentino de Protonterapia, em Buenos Aires. No Brasil, o tratamento com terapia com feixe de prótons tem registro na ANVISA (Diário Oficial da União 212, 06/11/2017), entretanto nenhuma entidade pública ou privada disponibiliza o tratamento.

**Figura 19** - Retinopatia da radiação. Paciente de 62 anos com hemangioma de coróide tratado com braquiterapia há 13 anos. Melhor acuidade visual corrigida de conta dedos a um metro. **(A)** Retinografia colorida com áreas de fibrose sub-retiniana, mobilização do EPR, lesão alaranjada foveal e perifoveal temporal e estreitamento vascular em arcada temporal inferior. **(B)** Autofluorescência com hipoautofluorescência difusa e pontos de hiperautofluorescência sugestivos de sofrimento do EPR. **(C)** Imagem *infra-red en face* e TCO de domínio espectral demonstrando atrofia de coróide e retina, com perda de clara delimitação das bandas da retina externa, degeneração cística e espessamento da banda correspondente ao EPR, com aspecto de calcificação. Paciente apresentava ainda catarata subcapsular posterior



Fonte: Arquivos do autor.

**Tabela 2 - Comparativo entre publicações sobre o tratamento do hemangioma circunscrito de coróide com diferentes modalidades de radioterapia\***

	Primeiro autor	País	Desenho do estudo (ano da publicação)	número de olhos	Dose no ápice tumoral; média (intervalo) [radioisótopo], Gray	Média do tempo de seguimento, meses (intervalo)	Resolução do fluido sub-retiniano (%)	Melhora ou estabilidade da acuidade visual (%)	Efeitos adversos (olhos)
<b>Braquiterapia</b>	Zografos et al. (1996)	Suíça	Série de casos retrospectiva / prospectiva (1996)	39	40-60 [ <sup>60</sup> Co]	(?) 12-120	39 (100%)	(?)	Migração de pigmento macular (13), fibrose sub-retiniana (6), cicatriz atrófia areolar (5), Oclusões vasculares / telangiectasias (3)
	Madreperla et al. (1997)	Inglaterra	Série de casos retrospectiva (1997)	8	50 [ <sup>125</sup> I ou <sup>106</sup> Ru]	25 (12-50)	8 (100%)	8 (100%)	Nenhum
	Augsburger, Luther e Brady (1997)	EUA	Série de casos retrospectiva (1997)	2	26-31 [ <sup>125</sup> I ou <sup>106</sup> Ru]	3 (2-4)	1 (50%)	1 (50%)	Descontinuidade e metaplasia do epitélio pigmentado da retina (2)
	Aizman et al. (2004)	EUA	Ensaio clínico prospectivo, não randomizado (2004)	5	29 (20-40) [ <sup>130</sup> Pd]	18,6 (6-29)	5 (100%)	4 (80%)	Retinopatia (1)
	López-Caballero et al. (2010)	Espanha	Série de casos retrospectiva (2009)	8	48 (43-55) [ <sup>125</sup> I]	83 (23-123)	8 (100%)	6 (75%)	Retinopatia (5), fibrose sub-retiniana (1), catarata (1), aumento da PIO (1)
	Cennamo et al. (2018)	Itália	Ensaio clínico prospectivo, não randomizado (2017)	7	100 (?) [ <sup>106</sup> Ru]	12 (?)	7 (100%)	(?)	Nenhum
	Naseripour et al. (2018)	Irã	Série de casos retrospectiva (2017)	21	30-40 [ <sup>106</sup> Ru]	38,5 (19-72)	21 (100%)	19 (90%)	Retinopatia (5), fibrose sub-retiniana (2), papilopatia (1)
Li, Jin e Liang (2020)	China	Série de casos retrospectiva (2020)	25	84,5 (56-129) [ <sup>106</sup> Ru]	28 (12-110)	24 (96%)	24 (96%)	Retinopatia (2)	
<b>Radioterapia de feixe externo</b>	Madreperla et al. (1997)	Inglaterra	Série de casos retrospectiva (1997)	2	18 a 30; aplicados em 10 a 15 frações	12 (?)	1 (50%)	2 (100%)	Nenhum
	Augsburger, Luther e Brady (1997)	EUA	Série de casos retrospectiva (1997)	3	20; aplicados em 10 a 11 frações	39 (6-83)	3 (100%)	2 (66%)	Descontinuidade e metaplasia do epitélio pigmentado da retina (2), catarata (1)
	Schilling et al. (1997)	Alemanha	Série de casos retrospectiva (1997)	36	20; aplicados em 10 frações	54 (4-288)	23 (64%)	28 (78%)	Fibrose sub-retiniana (7)
	Ritland, Eide e Tausjø (2001)	Noruega	Série de casos retrospectiva (2001)	9	20-24; aplicados em 5 a 10 frações	(?) (9-105)	9 (100%)	9 (100%)	Nenhum
	Höcht et al. (2006)	Alemanha	Análise retrospectiva de séries de casos (2006)	12	16 -30; aplicados em frações de 2 Gray, até 5 por semana	38,9 <sup>††</sup> (6-36)	12 (100%)	11 (92%)	Lacrimejamento (3), neuropatia óptica (3), Catarata (2), retinopatia (2)

continua

## conclusão

	Primeiro autor	País	Desenho do estudo (ano da publicação)	número de olhos	Dose no ápice tumoral; média (intervalo) [radioisótopo], Gray	Média do tempo de seguimento, meses (intervalo)	Resolução do fluido sub-retiniano (%)	Melhora ou estabilidade da acuidade visual (%)	Efeitos adversos (olhos)
<b>Feixe externo esterioestático</b>	Kivelä et al. (2003)	Finlândia	Série de casos intervencionista prospectiva (2003)	5	20; aplicados em 10 frações	> 20	5 (100%)	4 (80%)	Migração de pigmento macular (2)
	Hannouche et al. (1997)	França	Série de casos retrospectiva (1997)	13	30; aplicados em 4 frações	25 (9-48)	25 (100%)	25 (100%)	Nenhum
	Zografos et al. (1998)	Suíça	Série de casos intervencionista prospectiva (1998)	48	16,4 - 27,3; aplicados em 4 frações	(?) (12-108)	48 (100%)	45 (94%)	Neuropatia óptica secundária a radiação (?), retinopatia da radiação (?), catarata (?), glaucoma neovascular (?)
	Lee e Hungerford (1998)	Inglaterra	Série de casos retrospectiva (1998)	3	20; aplicados em 4 frações	26 (12-36)	2 (66%)	1 (33%)	Neuropatia e retinopatia da radiação (2), edema macular persistente (1)
	Hannouche et al. (1997)	França	Série de casos retrospectiva (2004)	17	20; aplicados em 4 frações	52 (36-90)	17 (100%)	17 (100%)	Nenhum
<b>Feixe de prótons</b>	Höcht et al. (2006)	Alemanha	Análise retrospectiva de séries de casos (2006)	25	20; aplicados em 4 frações	23,3 ††† (?)	23 (92%)	25 (100%)	Neuropatia óptica (12), Retinopatia (9), catarata (2), lacrimejamento (2), hemorragia vítrea (1), glaucoma (1)
	Levy-Gabriel et al. (2009)	França	Série de casos retrospectiva (2009)	71	20; aplicados em 4 frações	52 (8-133)	71 (100%)	68 (96%)	catarata (20), maculopatia da radiação (6), oclusão arteriolar (1), edema macular (2)
	Chan et al. (2010)	EUA	Série de casos retrospectiva (2009)	13	15 a 30; aplicados em 4 frações	51 (6-143)	11 (100%)†	9 (69%)	Retinopatia (4), catarata (2), neuropatia óptica (1), glaucoma neovascular (1)
	Zeisberg et al. (2014)	Alemanha	Série de casos retrospectiva (2013)	50	20; aplicados em 4 frações	55,4 (13-132)	50 (100%)	50 (100%)	Retinopatia (23), catarata (10), olho seco (9), neuropatia óptica (4), glaucoma (3), oclusão vascular (2), hemorragia vítrea (2)
	Mahdjoubi et al. (2019)	França	Série de casos retrospectiva (2017)	43	20; aplicados em 8 frações	25 (7-62)	42 (97%)	37 (86%)	catarata (3)

\*Excluindo relato de caso único

(?) dados não disponíveis

**EUA**= Estados Unidos da América; <sup>103</sup>**Pd**= Paládium 103; <sup>125</sup>**I** = Iodo 125; <sup>106</sup>**Ru**= Rutênio 106; <sup>60</sup>**Co**= Cobalto 60; **PIO**= pressão intraocular

† Dois casos que receberam o tratamento não apresentavam fluido sub-retiniano na avaliação inicial.

†† Média relatada incluiu 7 casos de hemangioma difuso de coroide associado a síndrome de Sturge Weber.

††† Média relatada incluiu 1 caso de hemangioma difuso de coroide associado a síndrome de Sturge Weber

O uso de propranolol via oral na dose de 120 mg por dia foi utilizado como tratamento adjuvante ao *LASER* para um paciente com HCC sintomático. A medicação foi iniciada três meses após o *LASER*, com intuito de controle do FSR. Os autores descreveram resolução do fluido e restauração da AV, sustentados pelos oito meses de seguimento (Sanz-Marco; Gallego; Diaz-Llopis, 2011). Por outro lado, dois estudos prospectivo avaliaram o uso de propranolol via oral demonstrando ausência de efeitos terapêuticos em casos de HCC sintomáticos, com doses entre 80 a 150 mg por dia (Tanabe et al., 2013; Sancho et al., 2018). Portanto, não há evidência científica que recomende essa abordagem terapêutica.

### **1.4.3 Estudos comparativos entre as modalidades terapêuticas**

Essas distintas modalidades de tratamento foram comparadas em diversos estudos. O tratamento com fotocoagulação com *LASER* (arco de Xenônio e *LASER* de Argônio), com a braquiterapia (Iodo-125 ou Rutênio-106 com dose calculada no ápice tumoral de 50 Gray) e a radioterapia de feixe externo (dose total variando entre 1800 e 3000 cGy, fracionadas em 10 a 15 sessões) foram comparados em estudo retrospectivo que incluiu 23 pacientes com diagnóstico de HCC. Treze desses pacientes foram tratados com *LASER*, que apresentaram desfecho visual pobre (38% obtiveram AV melhor ou igual a 20/40 em um ano de seguimento) e resultado anatômico mediano (46% apresentaram resolução do FSR). O tamanho tumoral não se alterou ao longo do seguimento. Oito pacientes foram tratados com braquiterapia. A AV em um ano de seguimento foi melhor ou igual a 20/40 em 75%, e 100% deles apresentaram resolução completa do FSR acompanhada de regressão tumoral. Dois pacientes foram tratados com radioterapia de feixe externo e obtiveram melhora da AV, porém nenhum deles obteve AV melhor ou igual a 20/40, e apenas um dos casos apresentou resolução do FSR a despeito de ambos os casos apresentarem regressão tumoral. Nenhum efeito adverso da radiação foi detectado. Os autores concluíram que a braquiterapia é uma alternativa efetiva comparada com a fotocoagulação. Nesse estudo, o tempo de seguimento de 12 meses pode ter influência no desfecho eventos adversos da radiação (Madreperla et al., 1997).

A comparação entre a PDT e *LASER* foi realizada de maneira retrospectiva. O estudo incluiu 28 pacientes: 23 no grupo do *LASER* e cinco no grupo da PDT. O grupo do *LASER* apresentou resolução do FSR em 57% dos casos, enquanto no grupo da PDT houve resolução em 100 % dos casos. No que diz respeito à AV, observou-se melhora em 26% dos casos do grupo *LASER* e 80% no grupo da PDT. Quatro pacientes (17%) tratados com *LASER* tiveram piora da AV e nenhum paciente tratado com PDT apresentou piora da visão. Os resultados corroboram o tratamento com a PDT (Scott et al., 2004).

O uso de TTT associada com indocianina verde (dose de 50 mg em 5 ml) foi comparado com a PDT (dose de verteporfina de 6 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal) em estudo prospectivo randomizado envolvendo 36 pacientes com período de seguimento de 24 semanas. Os autores concluíram que as duas modalidades de tratamento foram capazes de induzir atrofia tumoral e resolução do FSR. No entanto, os danos aos tecidos oculares foram maiores na PDT e a capacidade de melhora da AV foi maior no grupo TTT associada à indocianina verde (Tian et al., 2018). Uma série com 60 casos comparou, retrospectivamente, TTT com indocianina verde (dose de 50 mg em 5 ml), sem indocianina verde e a PDT (dose de verteporfina de 6 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal e fluência de 50 mJ/cm<sup>2</sup>). Os resultados corroboram o achado de melhor resultado visual no grupo tratado com TTT associada à indocianina verde. Quando avaliadas as complicações após o tratamento, o grupo TTT apresentou hemorragia intrarretiniana (dois olhos), EMC (um olho) e oclusão de ramo venoso (um olho). O grupo da PDT apresentou atrofia iriana (um olho). Por outro lado, o grupo TTT associada à indocianina verde não apresentou complicações (Gündüz et al., 2021).

O tratamento com TTT sem associação com indocianina verde foi comparado com a PDT associada ou não ao uso de agente antiangiogênico em estudo retrospectivo que incluiu 16 olhos. Os resultados foram: melhora da AV de duas linhas ou mais em dois pacientes (28,5%) do grupo TTT, sem redução da AV nos cinco demais deste grupo. No grupo da PDT, a AV se manteve estável em três (60%) olhos e houve redução de duas ou mais linhas em dois (40%) olhos. Os autores atribuem o melhor resultado visual obtido nessa amostra ao fato de as lesões extramaculares terem sido preferencialmente tratadas com TTT. Esse mesmo

estudo avaliou a TCO-A pré e pós-tratamento, demonstrando completa perda da coriocapilar e ausência de vasos profundos da coroide em todos os olhos tratados com TTT. Em contrapartida, o grupo tratado com a PDT apresentou redução do tamanho tumoral sem fibrose, sem perda da coriocapilar e manutenção dos vasos profundos da coroide. Diante desses achados, os autores recomendaram o uso da PDT como tratamento de escolha, especialmente para lesões que envolvam o centro macular e feixe papilomacular (Raval et al., 2019).

Outro estudo, também retrospectivo, reuniu 26 pacientes sintomáticos e comparou as modalidades de tratamento: TTT, PDT e IVT de bevacizumabe. Alguns dos indivíduos receberam mais de um tipo de terapia, inclusive associação de IVT de bevacizumabe com PDT ou TTT. A abordagem primária foi com TTT em sete pacientes (26,9%); PDT em nove (34,6%) e IVT com bevacizumabe em 10 (38,5%). Os autores concluíram que, como terapia primária, visando controle do fluido retiniano, a PDT apresentou boa resposta terapêutica, enquanto a TTT e as IVT de bevacizumabe revelaram efeitos modestos. Também indicaram que os casos com EMC avançado apresentaram resistência aos tratamentos e resposta efetiva apenas com a PDT. Em relação à AV ao longo do seguimento de quatro anos, no grupo que recebeu a PDT como tratamento primário ou secundário, 50% dos casos obtiveram melhora, 12,5% apresentaram estabilidade e 37,5% demonstraram piora da AV. No grupo tratado com TTT (terapia primária ou secundária) observou-se deterioração da AV em 100% dos casos. Os autores defendem o tratamento precoce e adequado dos tumores sintomáticos, apontando a PDT como terapia de escolha, não só como tratamento primário, mas também para os casos com EMC (Lee et al., 2018).

Em uma série de casos retrospectiva avaliou-se a efetividade da TTT, TTT associada ao antiangiogênico e de IVT de bevacizumabe no tratamento de EMC associado ao HCC. Foram incluídos 12 pacientes com pelo menos três meses de seguimento. Oito deles receberam o TTT como tratamento primário, sendo que seis obtiveram resolução do FSR após o tratamento. A recorrência ocorreu em 83,33% dos casos, em média após 32,8 meses. Quatro pacientes receberam IVT de bevacizumabe como tratamento primário e outros cinco como tratamento secundário. O tratamento secundário ocorreu no intervalo mínimo de 16 semanas após TTT. Cinco pacientes obtiveram resolução do fluido. A recorrência ocorreu em



40% desses casos, em média após 7,5 meses. Os demais casos não apresentaram recorrência. Nenhum paciente que apresentou falha com TTT teve resolução com o uso de bevacizumabe. No entanto, é importante ressaltar que o tempo de seguimento após as injeções foi pequeno, variando entre quatro e sete meses. A média de injeções foi de 1,3 (moda 2). Apenas um paciente obteve resolução completa sem recorrência (seguimento de seis meses) do fluido após aplicação única de bevacizumabe (Kwon et al., 2012). contrastando com os resultados de outros estudos (Sagong; Lee; Chang, 2009; Mandal et al., 2011; Lee et al., 2018; Lai et al., 2020).

A PDT foi comparada com a terapia de feixe de prótons em estudo retrospectivo que incluiu 191 pacientes. Cento e dezenove (62,3%) foram tratados com PDT e setenta e dois (37,7%) receberam a terapia de feixe de prótons como tratamento de primeira linha. Não houve diferença da AV entre os grupos. A espessura final do tumor foi menor no grupo tratado com terapia de feixe de prótons quando comparada com o PDT, com significância estatística. Nenhum paciente do grupo do feixe de prótons necessitou de tratamento adicional enquanto aproximadamente 45% daqueles tratados com PDT necessitaram de algum tratamento secundário. A espessura tumoral maior que 3 mm foi fator preditivo de falha da PDT. Portanto, os autores concluíram que as duas opções apresentam resultados anatômicos e funcionais semelhantes em HCC com espessura menor ou igual a 3 mm (Mathis et al., 2021).

Papastefanou et al. (2018) compararam resultados em longo prazo das modalidades de tratamento: PDT (fluência de  $50 \text{ J/cm}^2$ ,  $600 \text{ mW/cm}^3$  de potência e duração de 83 s ou 166 s); braquiterapia (Rutênio-106, dose no ápice tumoral entre 40 e 50 Gray) e terapia de feixe externo (40 Gray, fracionado em 20 sessões ao longo de 28 dias). O estudo retrospectivo incluiu 60 olhos, dos quais 18 foram manejados com observação. Vinte e três olhos receberam radiação de feixe externo; 16 PDT; e três braquiterapia. No final do seguimento os ganhos de AV foram significativamente melhores no grupo de radiação de feixe externo ( $p=0,08$ ) e PDT ( $p=0,014$ ), quando comparados com braquiterapia. Não foi observada diferença entre radiação de feixe externo e PDT, e não houve complicações no grupo PDT. As taxas de complicações relacionadas à radioterapia foram de 43,5% na radiação de

feixe externo e 67% na braquiterapia. Os autores concluíram que não há diferença entre a radiação de feixe externo ou PDT no desfecho probabilidade de ganho visual em cinco anos, ou redução do tamanho tumoral. A braquiterapia foi associada a efeitos adversos da radiação e piora da AV e deve ser reservada para casos que não envolvam o polo posterior.

Durrani et al. (2022), em estudo piloto, compararam o tratamento com PDT associado à terapia antiangiogênica *versus* PDT isolada. Foram avaliados 26 pacientes (18 tratados com PDT e IVT de bevacizumabe e oito receberam PDT isolada). Os pacientes submetidos ao tratamento combinado atingiram melhor AV final e resolução do FSR mais rapidamente, quando comparados com o grupo PDT isolada, sem significância estatística.

Um estudo retrospectivo tentou comparar a terapia de feixe externo com a terapia com feixe de prótons para o tratamento de hemangiomas da coróide. Foram incluídos 44 olhos, sendo o diagnóstico de HCC observado em 81,8% deles. O grupo do feixe externo incluiu 19 pacientes e a dose de radiação utilizada variou entre 16 a 30 Gray, fracionadas em 2 Gray por sessão, sendo realizada cinco sessões por semana. O grupo tratado com feixe de prótons abrangeu 25 pacientes recebendo doses de radiação entre 20 e 22,5 Gray fracionadas em quatro dias. A natureza retrospectiva e não randomizada do estudo resultou em diferenças no tempo de seguimento de cada grupo e nas características basais do tumor, inviabilizando conclusões sobre a superioridade de uma técnica em detrimento da outra. Todos os pacientes apresentaram resolução do FSR, excetuando-se um caso, do grupo tratado com feixe externo. A AV melhorou nos dois grupos e os efeitos adversos da radiação foram descritos em 40% dos casos tratados com terapia de feixe de prótons e 15,7% daqueles tratados com terapia de feixe externo. A análise do modelo de regressão de Cox identificou elevado risco de retinopatia 2,8 vezes maior no grupo tratado com prótons, no entanto, sem significância estatística ( $p=0,12$ ). Os autores concluíram que o uso da terapia com feixe de prótons é questionável, pela ausência de benefícios aparentes (Höcht et al., 2006).

Em resumo, após revisão da literatura sobre o tratamento do HCC, foi possível concluir que: (1) existe consenso acerca da observação para os casos assintomáticos; (2) a enucleação é um tratamento de exceção; (3) os casos crônicos

com baixa AV inicial apresentam prognóstico reservado; (4) a fotocoagulação com *LASER* não é considerado o tratamento de primeira linha; (5) a TTT é uma alternativa de tratamento para as lesões extramaculares. Aparentemente, o uso de indocianina verde promove efeito positivo; (6) a PDT é indicada como tratamento de escolha pela comunidade científica e foi capaz alterar positivamente o desfecho de AV final no subgrupo de pacientes tratados, ainda com boa acuidade visão inicial. Pode ser utilizada em lesões subfoveais e peripapilares e tem seu uso limitado pelo custo e disponibilidade do fotosensibilizador; (7) Bevacizumabe em monoterapia apresenta resultados moderados e não sustentados, porém quando associado à PDT ou TTT pode acelerar o processo de reabsorção de FSR e melhora visual, além de, teoricamente, modular a resposta inflamatória decorrente do tratamento; (8) as doses de radiação necessárias para o controle do HCC sintomático são baixas (menores que 20 Gray); no entanto, consideráveis incidências de eventos adversos da radiação são relatadas; (9) a braquiterapia aparenta ser superior ao *LASER*, porém quando comparada com PDT e radioterapia de feixe externo é associada a maior incidência de efeitos adversos da radiação e pior desfecho visual; (10) a terapia com feixe de prótons apresenta resultado semelhante à PDT em lesões com até 3 mm de espessura; no entanto quando comparada com terapia de feixe externo, não há benefícios aparentes; (11) as modalidades de tratamento que utilizam a radiação são limitadas pelo alto custo, e há necessidade de centros com equipes multiprofissionais especializadas; (12) o uso de betabloqueadores via oral não tem efeito sobre o HCC.

#### **1.4.4 Prognóstico visual**

O prognóstico visual não é favorável, especialmente para os casos crônicos (Witschel; Font, 1976; Augsburger; Shields; Moffat, 1981; Anand; Augsburger; Shields, 1989; Bottoni; Tervaert; Deutman, 1990; Shields et al. 2001, 2020; Lee et al., 2018). Shields et al. (2001), em uma série de 200 casos de HCC tratados com diferentes terapias, incluindo fotocoagulação à *LASER* e radioterapia, descreveram desfecho visual ruim (AV pior ou igual a 20/200) em 60% dos casos 10 anos após o tratamento, mesmo com o controle do FSR. Esse estudo identificou fatores clínicos preditivos para a resolução completa do FSR: duração dos sintomas e localização do

tumor no quadrante inferior; e para o desfecho AV ruim: AV inicial ruim, falha de tratamento com fotocoagulação a *LASER* e tumores tratados com observação previamente à referência para um centro de oncologia ocular. A longa duração dos sintomas, falha de tratamentos prévios, baixa AV na apresentação e presença de retinosquise foram apontados como fatores de pior prognóstico em uma série de casos (Gündüz et al., 2021).

**Tabela 3** - Estudos acerca do desfecho visual após o tratamento de hemangioma circunscrito de coróide com diferentes terapias

Primeiro autor	País	Ano da publicação	n de olho	Modalidade de tratamento	Resolução do fluido sub-retiniano (%)	Piora da acuidade visual (%)	Acuidade visual final pior ou igual a 20/200 (%)
Bonnet e Francoz-Taillanter (1981)	França	1981	10	Observação, <i>LASER</i> de argônio, Crioterapia	66	20*	(?)
Sanborn, Augsburg e Shields (1982)	EUA	1982	50	<i>LASER</i> de argônio, Fotocoagulação com xenônio	83	45	68
Anand, Augsburg e Shields (1989)	EUA	1989	63	Observação, <i>LASER</i> de argônio	100	27	42 †
Bottoni, Tervaert e Deutman (1990)	Itália	1990	12	Observação, <i>LASER</i> de argônio	75	17	42
Zografos et al. (1996)	Suíça	1996	39	Radioterapia (Braquiterapia)	100	11	26 †
(Hannouche et al. 1997)	França	1997	13	Radioterapia (Feixe de prótons)	100	0	38
Madreperla et al. (1997)	Inglaterra	1997	23	<i>LASER</i> de argônio, Radioterapia (braquiterapia ou feixe externo)	65	9	(?)
Schilling et al. (1997)	Alemanha	1997	36	Radioterapia (Feixe externo)	64	22	44
Lee e Hungerford (1998)	Inglaterra	1998	3	Radioterapia (Feixe de prótons)	67	0	100
Zografos et al. (1998)	Suíça	1998	48	Radioterapia (Feixe de prótons)	100	(?)	10
García-Arumí, Ramsay e Guraya (2000)	Espanha	2000	8	Terapia Térmica Transpupilar	100	0	50
Shields et al. (2001)	EUA	2001	200	Observação, <i>LASER</i> de argônio, fotocoagulação com xenônio, terapia térmica transpupilar, radioterapia (braquiterapia, feixe externo)	57	15	52

\*Excluídos dois pacientes (20%) diagnosticados com melanoma de coróide.

†= Porcentagem de pacientes com acuidade pior que 20/200. Aqueles com acuidade visual de 20/200 não foram incluídos. (?) = dados não disponíveis.

Fonte: Adaptado de Shields et al. (2001).

Outra série de casos retrospectiva comparativa avaliou o desfecho AV após o tratamento do hemangioma de coroide anteriormente ao uso de PDT e na era da PDT. O estudo incluiu 458 pacientes com HCC. Duzentos e vinte indivíduos formaram o grupo pré-PDT e receberam diferentes modalidades de tratamento: fotocoagulação a *LASER*, braquiterapia, radiação de feixe externo, enucleação e observação sem intervenção. Após o tratamento, os pacientes da era da PDT apresentaram melhor média de AV final (20/63 - tabela de Snellen) comparados com os do grupo pré-PDT (20/400 - tabela de Snellen). Além disso, no grupo da era PDT, a AV final foi melhor ou igual a 20/40 em 47% dos pacientes com AV inicial entre 20/50 e 20/200, e em 75% daqueles com AV inicial melhor ou igual à 20/40. Com esses achados, os autores sugerem que o PDT seja utilizado como primeira linha de tratamento para o HCC (Shields et al., 2020).

Concluindo, o HCC possui prognóstico visual classicamente considerado reservado, principalmente para os casos crônicos. A introdução da PDT como modalidade de tratamento para esse tumor foi capaz de alterar positivamente o desfecho AV, especialmente para os casos tratados ainda com boa ou moderada AV inicial. Todavia, o protocolo ideal de tratamento com PDT ainda não foi estabelecido. Portanto, é fundamental o diagnóstico correto e encaminhamento precoce para serviços de oncologia ocular. Essa abordagem pode proporcionar início de tratamento precoce, quando a AV se encontra pouco comprometida, com maior potencial de melhora e/ou preservação da função visual.

### **1.5 Betabloqueadores**

O primeiro betabloqueador sintetizado foi o dicloroisoproterenol, em 1958, não tendo seu potencial clínico posteriormente investigado (Powell; Slater, 1958). Black et al. (1964) desenvolveram estudo sobre o desenvolvimento do composto propranolol, com atividade betabloqueadora e favorável perfil de efeitos adversos. A investigação sobre o uso desse composto na medicina tornou o propranolol o protótipo da classe de betabloqueadores, sendo amplamente utilizado em casos de angina, arritmias cardíacas, hipertensão e diversas condições nos últimos 60 anos (Frishman, 2008).

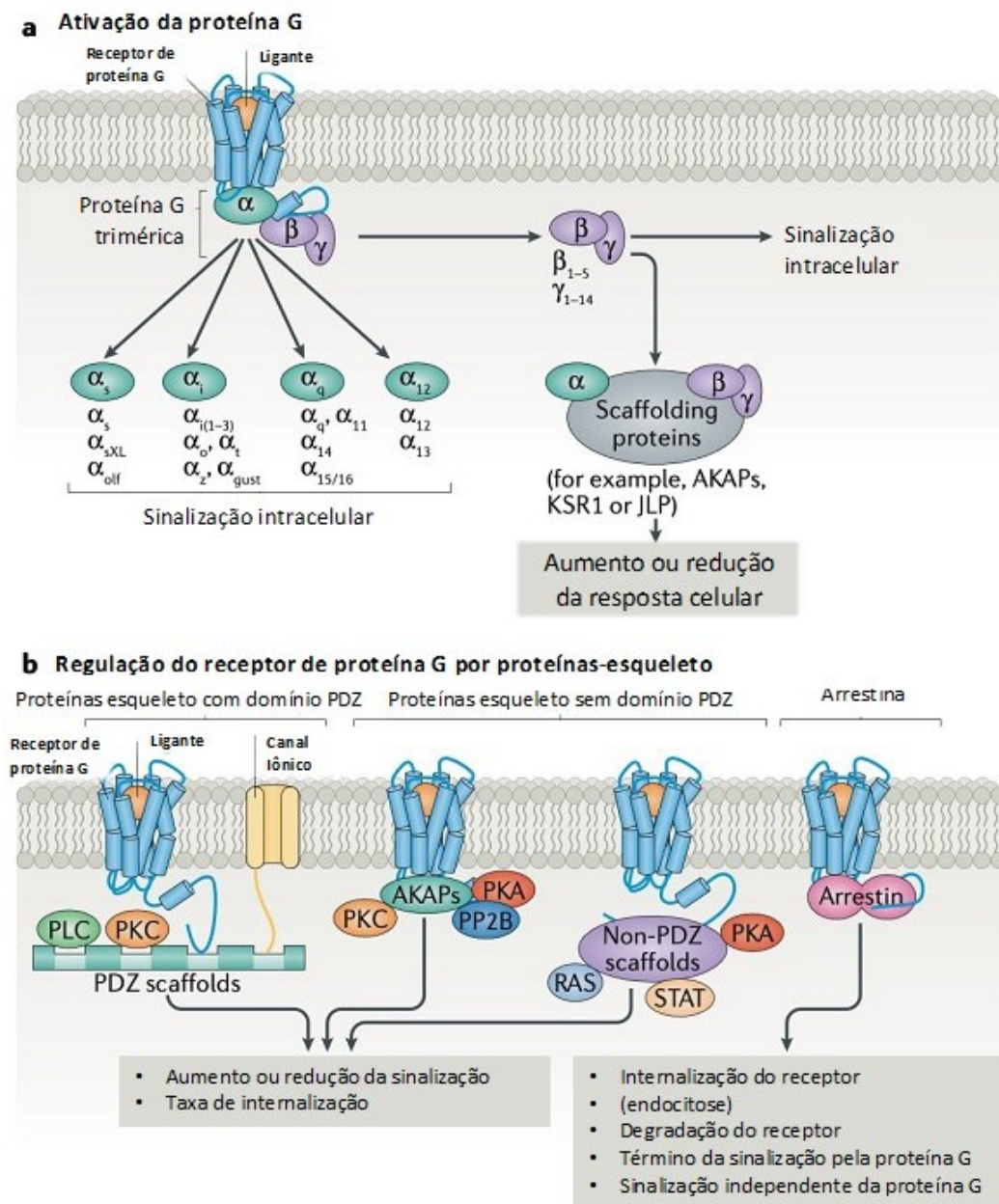
Os betabloqueadores adrenérgicos inibem a ação das catecolaminas, epinefrina, também denominada adrenalina e norepinefrina ou noradrenalina nos receptores beta-adrenérgicos (Bear; Connors; Paradiso, 2017). Existem diferentes subtipos de receptores  $\beta$  distribuídos de maneira não uniforme nos órgãos e tecidos. Os receptores do tipo  $\beta_1$  são classicamente descritos na musculatura cardíaca, sendo que a ativação aumenta a frequência cardíaca, a contratilidade atrioventricular e a diminuição da refratariedade do nó atrioventricular (Arch, 2002; A. Neto; Rascado; Bendhack, 2006). Os receptores do tipo  $\beta_2$  encontram-se na musculatura cardíaca, nos brônquios e na vasculatura periférica, sendo que sua ativação leva à vasodilatação e à broncodilatação (Arch, 2002; A. Neto; Rascado; Bendhack, 2006). Os receptores do tipo  $\beta_3$  foram identificados em tecido adiposo, gastrointestinal, musculatura lisa brônquica e vascular e no coração, sendo que sua ativação pode mediar a termogênese induzida por catecolaminas, alterar a sensibilidade à insulina e reduzir a contratilidade muscular (Arch, 2002; A. Neto; Rascado; Bendhack, 2006).

A existência de receptores do tipo “ $\beta_4$ ” foi debatida desde a proposição de sua existência por Kaumann (1997) em seu estudo utilizando tecido cardíaco animal e humano e por Galitzky et al (1997) em estudo com tecido adiposo animal e humano. Estudos posteriores clonaram o gene humano para o receptor “ $\beta_4$ ” verificando-se que na realidade se trata de estado conformacional do receptor  $\beta_1$  que apresenta um sítio de ligação de baixa afinidade para os agonistas e antagonistas convencionais (Strosberg; Pietri-Rouxel, 1996; Granneman, 2001; Arch, 2002; A. Neto; Rascado; Bendhack, 2006).

Os receptores  $\beta$  são receptores adrenérgicos acoplados à proteína G. Os receptores transmembrana acoplados à proteína G (GPCRs) são os mais prevalentes na superfície celular e estima-se um total de 1000 membros codificados no genoma humano (Wong, 2003). Apresentam sete domínios hidrofóbicos transmembrana conectados por domínios hidrofílicos de tamanhos variados: uma porção N-terminal extracelular e a porção C-terminal intracelular (Dixon et al., 1987). A proteína G, que se acopla à porção transmembrana do receptor, possui uma estrutura heterotrímica globular e se encontra no espaço intracelular. As três subunidades são designadas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  e no estado basal, não ativado, a proteína G está ligada à guanosina difosfato (GDP) por meio da subunidade  $\alpha$  que, por sua vez,

está fortemente associada ao complexo  $\beta\gamma$ . Após a ativação, a subunidade  $\alpha$  troca a ligação com o GDP por guanosina trifostato (GTP) no seu sítio de ligação ao nucleotídeo guanina, com subsequente dissociação do complexo  $\beta\gamma$ . Tanto o complexo  $\beta\gamma$  quanto a subunidade  $\alpha$  associada ao GTP desencadeiam e regulam atividades intracelulares, através de diferentes vias como canais, quinases e enzimas (Wong, 2003). Posteriormente, ocorre a hidrólise do GTP em GDP por meio da atividade GTPásica da unidade  $\alpha$ , permitindo nova associação com o complexo  $\beta\gamma$ , completando o ciclo (Latek et al., 2012; Bear; Connors; Paradiso, 2017). Já foram identificados dezoito tipos de subunidade  $\alpha$ , cinco tipos de subunidade  $\beta$  e doze tipos de subunidade  $\gamma$ . A combinação de diferentes subtipos promove vasta diversidade de ativação de via(s) de sinalização intracelular. De acordo com o subtipo da unidade  $\alpha$ , e sua consequente ação intracelular, os receptores podem ser classificados em quatro famílias: (A)  $G_s$ , que estimula a enzima adenilato ciclase; (B)  $G_{i/o}$  que inibe a enzima adenilato ciclase; (C)  $G_{q/11}$  que ativa a isoforma  $\beta$  da fosfolipase C e (D)  $G_{12/13}$  que ativa vias de transporte de íons de sódio e hidrogênio. Já o complexo  $\beta\gamma$  possui capacidade de ativar canais iônicos (Wong, 2003; Latek et al., 2012; Wootten et al., 2018; Oliver, Mayor Jr; D'Ocon, 2019). A complexidade dos receptores acoplados à proteína G aumentou com a evolução do conhecimento das vias de sinalização intracelular. A identificação de proteínas denominadas arrestinas, que interagem com a porção C-terminal do receptor e desencadeiam uma cascata de sinalização independente das subunidades da proteína G, revelou a complexidade dos mecanismos de sinalização intracelular dos receptores ligados à proteína G. Segundo essas descobertas, um ligante pode atuar como antagonista na cascata de sinalização da proteína G e, simultaneamente, atuar como agonista na via dependente da arrestina. Além disso, a via associada à proteína arrestina pode desencadear alterações na expressão de proteínas, internalização ou translocação dos receptores de membrana ou sinalização através de quinases ou controle transcricional (Latek et al., 2012). Frente à descoberta de vias alternativas de sinalização não relacionadas com a proteína G, como as que utilizam as proteínas arrestina e quinases, e de análises filogenéticas dos receptores humanos, foi proposta e debatida uma nova classificação dessa vasta família de receptores (Schiöth; Fredriksson, 2005; Latek et al., 2012; Wootten et al., 2018).

**Figura 20** - Ilustração esquemática demonstrando a complexidade de vias de sinalização dos receptores transmembrana acoplados à proteína G (GPCRs). **(A)** Via de sinalização envolvendo estrutura heterotrimérica, demonstrando diferentes tipos de subunidades  $\alpha$  e complexo  $\beta\gamma$ . **(B)** Esquema de regulação do GPCRs por diferentes proteínas-esqueleto. As proteínas-esqueleto são agrupadas em três categorias: proteínas esqueleto com domínio PDZ, que possuem capacidade de ligação com a porção carboxi-terminal do GPCRs e com várias proteínas de sinalização (e.g. proteína quinase C, fosfolipases e canais iônicos); proteínas esqueleto sem domínio PDZ, que se ligam na porção citoplasmática do GPCRs e em múltiplas proteínas de sinalização como quinases, fosfolipases e receptores intracelulares; e arrestinas capazes de promover a internalização ou degradação dos receptores além de promoverem sinalização independente da proteína G



Fonte: Adaptado de Wooten et al. (2018).



Os fármacos que compõem a classe terapêutica dos betabloqueadores apresentam perfis farmacológicos distintos. Podem ser diferenciados de acordo com a seletividade aos receptores adrenérgicos (agrupados em: não seletivos, bloqueiam os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , e.g., propranolol, nadolol e timolol; cardiosseletivos, bloqueiam “apenas” os receptores  $\beta_1$ , e.g. betaxolol, metoprolol, atenolol e nebivolol). Algumas drogas apresentam efeitos vasodilatadores associados, secundários a uma ação antagonista no receptor  $\alpha_1$  periférico, como o carvedilol ou labetalol, ou aumento da liberação de óxido nítrico, como o nebivolol. Outra característica físico-química relevante é a solubilidade em lipídios e água de cada betabloqueador, por determinar sua biodisponibilidade e o perfil de efeitos colaterais. A penetração na barreira hematoencefálica está diretamente relacionada à lipossolubilidade. A eliminação e o metabolismo podem ser renal (por exemplo para o atenolol e nadolol), ou hepática (por exemplo propranolol, metoprolol, labetalol, carvedilol, entre outros) (Bortolotto; Consolim-Colombo, 2009).

O uso dos betabloqueadores está classicamente associado ao tratamento da hipertensão arterial, por reduzirem tanto a atividade do sistema nervoso simpático e seus efeitos sobre o coração e vasos periféricos quanto a interação no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sua indicação é compulsória como tratamento anti-hipertensivo inicial na presença de angina instável, infarto agudo do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca diastólica e sistólica, enxaqueca, estado hiperadrenérgico, aneurisma de aorta abdominal sob tratamento clínico conservador e arritmias supraventriculares (Bortolotto; Consolim-Colombo, 2009; Oliver; Mayor Jr; D’Ocon, 2019). Outras indicações são profilaxia de hemorragia de varizes esofageanas secundária à hipertensão portal e pulmonar, toxicidade por hormônio tireoidiano, feocromocitoma, tremor essencial, ansiedade e para redução da PIO (Oliver; Mayor Jr; D’Ocon, 2019).

Os efeitos colaterais comumente associados ao uso sistêmico de betabloqueadores, reportados em ensaios clínicos randomizados, foram relacionados aos sistemas cardiovascular (bradicardia e hipotensão) e sistema nervoso central (tontura). Outros efeitos relatados são disfunção sexual, sintomas gastrointestinais e dermatológicos (Helfand et al., 2009). Classicamente, são medicações contraindicadas para pacientes asmáticos, pelo risco de

broncoespasmos secundários ao bloqueio de receptores  $\beta_2$  nos brônquios. No entanto, fármacos  $\beta_1$  seletivos (também denominados cardiosseletivos) podem ser utilizados com cautela nesse grupo de pacientes. Em casos de intoxicação por betabloqueadores o glucagon é o tratamento de primeira linha da bradicardia e hipotensão.

### 1.5.1 Betabloqueadores e o campo da oftalmologia

A investigação acerca da distribuição dos receptores adrenérgicos nos tecidos oculares humanos demonstrou distribuição difusa de receptores  $\beta$  em estruturas não pigmentadas: músculos extraoculares, conjuntiva, epitélio e endotélio corneano, malha trabecular, músculo ciliar, epitélio do cristalino, retina, porção anterior do nervo óptico, cabeça do nervo óptico, e coroide. O principal receptor identificado foi o tipo  $\beta_2$  (Elena et al., 1990; Dawidek; Robinson, 1993). A distribuição dos adrenoreceptores nos músculos intraoculares humanos, demonstrou que o músculo dilatador da pupila carrega predominantemente receptores do tipo  $\alpha$ , o músculo ciliar apresenta predominância para o tipo  $\beta$  e o músculo esfíncter da pupila possui proporções semelhantes de receptores  $\alpha$  e  $\beta$  (Van Alphen, 1976). Avaliando a totalidade dos adrenoreceptores do tipo  $\beta$  na íris e corpo ciliar humano, observou-se que apenas 10% são do tipo  $\beta_1$ , sendo 90% do tipo  $\beta_2$  (Wax; Molinoff, 1987).

Não há evidências da existência de fibras simpáticas na retina, no entanto a detecção de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina) foi descrita. Uma possível fonte de catecolaminas para a retina de mamíferos é a difusão parácrina proveniente de terminações simpáticas localizadas na coroide (Ruan et al., 2020). Na retina, os receptores do tipo  $\beta$  foram identificados tanto nas paredes vasculares (plexos vasculares superficiais, intermediário e profundo) quanto na retina neurosensorial (células amácrinas, células bipolares e células de Müller) e no EPR. O papel dos receptores  $\beta$  na retina estão relacionados com condições de estresse metabólico, como a hipóxia. A ativação desses receptores participa do aumento da concentração de fator induzido por hipóxia tipo 1 e VEGF, que participam da neogênese vascular em diferentes doenças, como a retinopatia da prematuridade e a retinopatia diabética. Portanto, o bloqueio desses receptores tem potencial

terapêutico e é investigado. Em um modelo de hiperglicemia, *in vitro*, a ativação dos receptores  $\beta$  está relacionada com a sobrevivência dos pericitos, com redução dos níveis de óxido nítrico induzido e outras moléculas inflamatórias como a interleucina  $1\beta$ , fator de necrose tumoral  $\alpha$  e prostaglandina E2 na retina humana, *in vitro*. Os receptores  $\beta_3$ , identificados no EPR, também parecem estar envolvidos no processo de neovascularização e configuram potencial alvo terapêutico para doenças isquêmicas da retina (Gericke; Böhmer; Michel, 2013; Ruan et al., 2020).

A regulação do fluxo vascular da coroide se dá, primariamente, pelo sistema nervoso autônomo. Estudos em animais demonstraram que a simpatectomia cirúrgica promove remodelamento da coroide em camundongos (Steinle; Lashbrook, 2006), e que os receptores do tipo  $\beta$  são os principais envolvidos nesse processo (Kawarai; Koss, 1999; Steinle; Smith, 2002). A expressão de receptores do tipo  $\beta_{1-3}$  foi demonstrada na membrana celular externa de culturas de células endoteliais da coroide humana. A estimulação dos receptores  $\beta_3$  foi associada ao aumento de invasão, alongamento e, em menor intensidade, proliferação das células endoteliais da coroide. Esse efeito não foi observado ao se estimularem não seletivamente os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  com dobutamina. Dessa forma, acredita-se que os receptores  $\beta_3$  possam estar envolvidos no processo de NVC, sendo então alvos potenciais para tratamento de condições como a degeneração macular relacionada à idade (Gericke; Böhmer; Michel, 2013; Steinle et al., 2005). A modulação do processo de sinalização do remodelamento vascular da coroide e da NVC envolve os receptores  $\beta$ . Estudo com cultura de células endoteliais da coroide humana mostrou que o estímulo com o agente  $\beta$  agonista não-seletivo isoproterenol desencadeou aumento nos níveis de VEGF, fator derivado do EPR e angiopoitina, fatores esses implicados em diversas patologias oculares (Steinle; Cappocia; Jiang, 2008). Incrementando a complexidade dos mecanismos moduladores demonstrou-se, em estudo com tecidos oculares humano, diferente perfil de expressão de neurotransmissores, enzima e receptores adrenérgicos e muscarínicos em pacientes diabéticos, quando comparados com olhos controles não diabéticos. Em relação aos receptores adrenérgicos, foram encontrados maiores níveis no grupo de diabéticos (Qin et al., 2021). De maneira semelhante, foi identificado diferente perfil de expressão dos adrenoreceptores no hemangioma infantil (Chisholm et al., 2012; Boucek et al., 2013; Phillips et al., 2017).

A presença de receptores do  $\beta_1$  é elevada na fase proliferativa e reduzida nas fases de regressão espontânea ou tratadas com propranolol. Por outro lado, os receptores do tipo  $\beta_3$  estão aumentados em fases de regressão e tratadas (Phillips et al., 2017).

Em resumo, a presença de receptores do tipo  $\beta_1$  foi evidenciada em diferentes tecidos oculares, por meio de metodologias distintas. Apesar de não ser o receptor mais prevalente, o seu perfil de expressão pode estar aumentado em algumas condições clínicas. Após revisão avançada da literatura, não foram encontrados estudos que avaliaram o perfil de expressão de adrenoreceptores do tipo  $\beta$  no HCC. Racionalmente, a presença dos receptores no endotélio vascular da lesão poderia estar associada ao possível efeito do uso de betabloqueadores intraoculares. Por outro lado, os potenciais efeitos também podem ser secundários às alterações em fatores moduladores secretados por células não localizadas na lesão tumoral.

Atualmente, diversas drogas da classe dos betabloqueadores, isoladas ou em associações, estão comercialmente disponíveis para o tratamento de glaucoma. Os betabloqueadores tópicos reduzem a PIO por meio da redução do humor aquoso pelo bloqueio de receptores adrenérgicos no corpo ciliar. Não apresentam efeito no escoamento do humor aquoso. A redução média esperada é de 20 a 30% da PIO basal. O uso tópico de timolol foi aprovado para o tratamento de glaucoma pelo FDA (Food and Drug Administration), em 1978 (Zimmerman, 1993). Por outro lado, o emprego de betabloqueadores foi estudado em outras condições relacionadas ao campo da oftalmologia. As Tabelas 4A, 4B e 4C agrupam os resultados dos estudos experimentais humanos que avaliaram o uso dessa classe medicamentosa em três condições relacionadas ao campo da oftalmologia diferentes do glaucoma e controle da PIO. Essas e outras indicações serão discutidas na sequência.

A **coriorretinopatia serosa central** é uma doença macular caracterizada pelo descolamento seroso da retina e do EPR com aumento de permeabilidade da coroide, de etiologia multifatorial e complexa fisiopatologia. Apesar de apresentar melhora espontânea na maioria dos casos, um terço dos pacientes manifestam episódios de recorrência ao longo dos anos evoluindo com prejuízo da função visual (Chen et al., 2020; Fusi-Rubiano et al., 2020). A adrenalina participa da fisiopatologia desta condição. Sabidamente, nesta situação há níveis elevados de catecolaminas, e estes estão correlacionados com a espessura macular central, edema macular e

AV (Sun et al., 2003). Adicionalmente, existe estabelecida associação entre a personalidade tipo A e a maculopatia, que pode ser explicada pelos altos níveis de epinefrina e seus efeitos como aumento da pressão arterial sistêmica e níveis séricos de cortisol (Yannuzzi, 1987). Em modelos animais, o uso de epinefrina intravenosa pode desencadear a doença (Miki; Sunada; Higaki, 1972; Yoshioka; Katsume, 1982). Um estudo em modelo animal primata indicou que a explicação mais plausível para a patogênese do descolamento seroso da retina são alterações bioquímicas maculares mediadas pela adrenalina, resultando em danos e aumento da permeabilidade da coriocapilar e degeneração do EPR com consequente quebra da barreira hemato-retiniana externa (Yoshioka; Katsume, 1982). E outro estudo *in vitro* mostrou que as células do EPR, de origem animal, sofrem apoptose quando expostas a níveis elevados de adrenalina (Sibayan et al., 2000). O excesso de adrenalina pode afetar a retina por meio de receptores beta-adrenérgicos do EPR e alterações na concentração de monofosfato de adenosina cíclico, alterando a atividade elétrica celular destas células (Frambach et al., 1990). Tais conhecimentos forneceram o racional para a investigação do uso de betabloqueadores como modalidade terapêutica para a retinopatia serosa central. Os resultados dos principais estudos estão expostos na Tabela 4A.

**Tabela 4A** - Estudos em humanos que avaliaram o uso de betabloqueadores em condições associadas ao campo da oftalmologia - Coriorretinopatia serosa central

Autor [ano]	Desenho do estudo	População	Medicação	Posologia	Resultados
Kianersi e Farnaz (2008)	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego	60 pacientes alocados 1:1	propranolol <i>versus</i> placebo	20 mg 12/12 horas, via oral	Sem diferença estatística entre os grupos na acuidade visual final. Menor duração e necessidade de tratamento com <i>LASER</i> no grupo que recebeu propranolol
Tatham e Macfarlane (2006)	Relato de casos intervencionista	2 pacientes	propranolol	40 mg 12/12 horas, via oral	Melhora do quadro em um dos casos e associação temporal entre o uso e cessar de propranolol e melhora e piora do quadro oftalmológico no segundo caso
Chen et al. (2020)	Ensaio clínico controlado, randomizado	120 pacientes alocados 1:1	Propranolol <i>versus</i> placebo	30 mg dia se < 50 kg e 40 mg dia se peso ≥ 50 kg, via oral	O grupo que recebeu a medicação apresentou melhores resultados (reabsorção do fluido sub-retinano, redução do tempo total para remissão completa e redução da incidência de recorrências) quando comparado com placebo
Chrapek, Špačková e Řehák (2002)	Série de casos intervencionista	13 pacientes	Trimepranol	5 mg 12/12 hora, via oral	Os autores concluíram que o uso do medicamento não é uma alternativa terapêutica consistente
Chrapek et al. (2015)	Ensaio clínico controlado, duplo cego	48 pacientes alocados 23 no grupo metipranolol e 25 no grupo placebo	Metipranolol <i>versus</i> placebo	10 mg 12/12 horas, via oral	Não houve efeito da medicação na duração do descolamento seroso macular
Browning (1993)	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego	16 pacientes alocados 1:1	Nadolol <i>Versus</i> placebo	40 mg dia, via oral	Sem efeitos positivos
Fabianova, Porubská e Cepilova (1998)	Séries de casos intervencionista	21 pacientes // 30 pacientes	metipranolol // metoprolol	10 mg 12/12 horas, via oral // 50 mg 12/12 horas, via oral	Houve universal remissão da doença, em média 4,5 a 4,8 semanas após início da medicação e os autores não identificaram diferenças entre as medicações quando avaliado o tempo de resolução do fluido e episódios de recorrências

O **hemangioma infantil** é o tumor mais comuns da infância, ocorrendo entre 5 e 10% das crianças. São tumores vasculares endoteliais, usualmente benignos, que acometem a região do pescoço e cabeça. Detectados no nascimento ou nas primeiras semanas de vida, passam por uma fase proliferativa ao longo do primeiro ano de vida e apresentam estabilização ou regressão espontânea ao longo da infância. Podem ser classificados de acordo com a profundidade dos tecidos acometidos: superficiais, profundos (acometendo o tecido subcutâneo) ou mistos; ou de acordo com a configuração anatômica: focal, segmentar, indeterminado ou multifocal (Harter; Mancini, 2019; Satterfield; Chambers, 2019). A maioria dos casos não requer tratamento, entretanto o crescimento acelerado ou a localização do tumor podem desencadear complicações, como obstrução de vias aéreas ou eixo visual, ulcerações, hemorragias, dificuldade de alimentação, deficiência auditiva, deformidades nasais, insuficiência cardíaca congestiva (hemangiomas extensos com comunicação arteriovenosa) e hipotireoidismo (hemangiomas hepáticos difusos com excesso de produção de triiodotironina deiodinase) (Storch; Hoeger, 2010). Os hemangiomas periorbitais demandam avaliação especializada com oftalmologista, pelo alto risco de ambliopia. Lesões orbitais profundas podem causar distopia, neuropatia óptica e deformidade ósseas orbitais. Nesses casos, o tratamento deve ser considerado, haja visto o potencial ameaçador à visão (Satterfield; Chambers, 2019). O tratamento de primeira linha, aprovado desde 2014 pela agência americana FDA para o hemangioma infantil é o propranolol via oral (Harter; Mancini 2019; Hutchinson et al., 2019; Satterfield; Chambers, 2019). O efeito do propranolol pode ser dividido em: inicial (clareamento da lesão observado entre um e três dias após o início da terapia), decorrente da vasoconstrição secundária à redução do óxido nítrico; intermediário (cessar do crescimento da lesão), decorrente do bloqueio de sinais pró-angiogênico (VEFG, fator básico de crescimento de fibroblastos, metaloproteinases de matriz tipos 2 e 9 e fator induzido pela hipóxia-1); tardio (regressão) resultante da indução de apoptose nas células endoteliais proliferativas (Storch; Hoeger, 2010; Rotter; de Oliveira, 2017). Todavia, não existe conhecimento completo de todas as vias moleculares envolvidas no efeito terapêutico (Filippi et al., 2015; Ji et al., 2015). A dose inicial empregada do propranolol via oral é de 0,5 a 1 mg/kg/dia dividido em duas a três tomadas, preferencialmente associadas à

alimentação. Esta dose pode ser incrementada a cada duas semanas até a dose máxima de 2 mg/kg/dia. A taxa de não resposta ao tratamento é muito baixa (aproximadamente 1 a 2%). Pode-se observar recorrência do crescimento da lesão após cessar a terapia (Harter e Mancini, 2019; Satterfield; Chambers, 2019). O atenolol via oral (dose entre 1 e 2 mg/kg/dia) pode ser uma alternativa terapêutica com resultados semelhantes, especialmente na presença de intolerância ou contraindicação do propranolol (Schiöth; Fredriksson, 2005; Abarzúa-Araya et al., 2014; Tiemann; Hein, 2020). O uso de nadolol se mostrou seguro e efetivo no tratamento de hemangioma infantil quando comparado com o propranolol (Pope; Chakkittakandiyil, 2010; Harter; Mancini, 2019). O uso de timolol 0,5% aplicado diretamente sobre o hemangioma cutâneo duas vezes ao dia (Pope; Chakkittakandiyil, 2010), ou propranolol pomada a 1,0% duas ou três vezes ao dia, ou propranolol pomada a 4,0% duas vezes ao dia pode ser uma alternativa, principalmente para lesões pequenas, superficiais e não complicadas (Dixon et al., 1987; Xue; Hildebrand, 2013; Satterfield; Chambers, 2019). É importante salientar que o uso de betabloqueadores tópicos para o tratamento do hemangioma infantil não possui aprovação pela agência americana FDA.

O hemangioma infantil periocular é a neoplasia benigna orbitária mais comum da infância. Está associado a alto risco de ambliopia, sendo as características associadas de maior risco: tamanho maior que 1 cm; envolvimento da órbita; pálpebra superior; astigmatismo por compressão direta do tumor; ptose palpebral e/ou alteração da margem palpebral; localização em quadrantes mediais; distopia ocular; neuropatia óptica; lagoftalmo; ou dano corneano causado pela proptose. A taxa de regressão espontânea do hemangioma infantil periorbitário é de 30% aos três anos de vida e 70% aos sete anos de vida. O tratamento com propranolol sistêmico é recomendado nas lesões que causam risco de ambliopia, na fase proliferativa, sendo capaz de reduzir as alterações anatômicas e funcionais (alterações de refração) (Snir et al., 2011; Spiteri Cornish; Reddy, 2011). A melhor resposta na fase proliferativa da lesão pode estar ligada a um diferente perfil de expressão de receptores beta-adrenérgico em cada estágio da lesão (Tamez; Sobel 2017). A presença de receptores adrenérgicos em distintas fases clínicas do hemangioma infantil foi investigada empregando diferentes metodologias (Chisholm



et al., 2012; Boucek et al., 2013; Phillips et al., 2017). A presença de receptores  $\beta_1$  é elevada na fase proliferativa e reduzida nas fases de regressão espontânea ou tratadas com propranolol. Por outro lado, os receptores do  $\beta_3$  estão aumentados em fases de regressão e tratadas (Phillips et al., 2017). Considerando o risco de efeitos adversos dos agentes não seletivos, essa informação, teoricamente, privilegia o uso de agentes  $\beta_1$  seletivos.

O uso sistêmico de propranolol (2 mg/kg/dia divididos em duas tomadas) e metoprolol (2 mg/kg/dia divididos em duas tomadas) para o tratamento de hemangioma capilar infantil periocular foi avaliado em estudo retrospectivo. Os autores concluíram que a efetividade dos agentes betabloqueadores foi comparável e o agente seletivo pode ter melhor tolerabilidade (Porubanova et al., 2015).

Após o primeiro relato de hemangioma infantil palpebral tratado com timolol tópico em 2010 (Guo; Ni, 2010), diversos estudos (Ni et al., 2011; Calvo et al., 2013; Püttgen et al. 2016; Junejo et al. 2021), incluindo uma revisão sistemática (Ovadia et al., 2015) e meta análise (Wang et al., 2021) descreveram resultados com perfil de efeito adverso favorável. As concentrações de maleato de timolol utilizadas variaram entre 0,1%, 0,25% e 0,5% (maioria dos estudos) e com posologia de 12 em 12 horas (Guo; Ni, 2010; Ni et al., 2011; Calvo et al., 2013). O uso da terapia tópica também foi eficaz em casos de hemangiomas profundos periorculares (Xue; Hildebrand, 2012, 2013; Painter; Hildebrand, 2016b). Diferentes estudos avaliaram a via tópica de betabloqueadores para hemangiomas infantis, comparando com placebo (Chan et al., 2013; Wargon, 2013), observação (Chambers et al., 2012; Yu et al., 2013) e imiquimode creme (Qiu et al., 2013). Os resultados foram favoráveis à via tópica. Por outro lado, Zaher et al. (2013) compararam o uso tópico de propranolol com o uso via oral e intralesional, concluindo que a via oral foi melhor, não recomendando o uso tópico nem intralesional. Esse estudo não classificou os tipos de lesão em cada grupo e não especificou o tempo de tratamento, como ressaltado em revisão sobre o tópico (Painter; Hildebrand, 2016a). As maiores taxa de sucesso da via tópica foram observadas nas lesões superficiais (Chakkittakandiyil et al., 2012; Yu et al., 2013; Püttgen et al., 2016), e o início precoce do tratamento (ainda na fase proliferativa da lesão) foi associado a maiores taxas de regressão (Semkova; Kazandjieva, 2013; Yu et al., 2013; Püttgen et al., 2016).

O estudo histológico de hemangiomas infantis tratados com timolol tópico por uma semana e 24 meses demonstrou apoptose uma semana após o início da medicação tópica. Tal observação foi consistente com estudos *in vitro* que demonstraram a presença de receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  nas células endoteliais do hemangioma infantil e que a exposição ao propranolol aumentou o nível de apoptose. Além disso, o padrão histológico da lesão com involução espontânea foi diferente daquele resultante da regressão após o agente betabloqueador. Na regressão espontânea observam-se deposição difusa de colágeno e fibrose intersticial. Na regressão após o agente betabloqueador, há deposição concêntrica de colágeno tipo IV, com obliteração do lúmen vascular, sugerindo ondas de apoptose das células endoteliais, resultando em depósito de camadas de membrana basal em resposta ao estresse. Além disso, verifica-se a preservação de raros pericitos ao redor dos vasos obliterados, sugerindo que o timolol induz seletivamente a regressão das células endoteliais com relativa preservação dos pericitos (Sipkova et al., 2018).

Um caso de hemangioma infantil (lesão em pálpebra superior e região de tórax) associado a hemangioma de esclera (homolateral ao acometimento palpebral) foi relatado. Foi realizado tratamento sistêmico com propranolol por quatorze meses, com regressão das lesões. O seguimento total relatado foi de vinte meses, sem recorrências (Berk; Culican; Bayliss, 2013). Outro caso de hemangioma episcleral associado a lesões vasculares em região escapular e coxa em lactente de cinco meses de idade foi tratado com timolol 0,5%, aplicado de 12 em 12 horas por cinco meses. A lesão episcleral apresentou regressão significativa, sem recorrência após o término da medicação, em período de seguimento de 12 meses. As lesões cutâneas não foram tratadas e não apresentaram alterações com o tratamento tópico utilizado para a lesão periocular (Ciudad Blanco et al., 2015).

A maior série de casos sobre **tumores vasculares da íris** compreendeu cinquenta e quatro olhos de quarenta e cinco pacientes avaliados em um centro de oncologia ocular nos Estados Unidos da América. O hemangioma racemoso foi a lesão mais prevalente (41 olhos de 35 pacientes), sendo bilateral em seis pacientes. As demais lesões vasculares irianas foram classificadas como hemangioma cavernoso (três olhos de três pacientes), hemangioma capilar (um olho), varizes

irianas (três olhos de três pacientes) e microhemangiomatose (seis olhos de três pacientes). A principal complicação ocular relatada foi hifema. Nenhum dos pacientes recebeu tratamento com agentes betabloqueadores (Shields et al., 2010). Nenhum dos casos de hemangioma racemoso (comunicação arteriovenosa anômala) dessa série apresentou associação com lesões cutâneas, retinianas ou do sistema nervosa central, entretanto vinte e dois olhos (53,6%) apresentavam vaso episcleral dilatado (“vaso sentinela”) contíguo à lesão iriana (Shields et al., 2010). O mesmo grupo havia publicado previamente uma série com 14 pacientes apresentando malformações arteriovenosas classificadas como hemangioma racemoso da íris (Shields et al., 2006), provavelmente houve sobreposição de casos nessas duas séries.

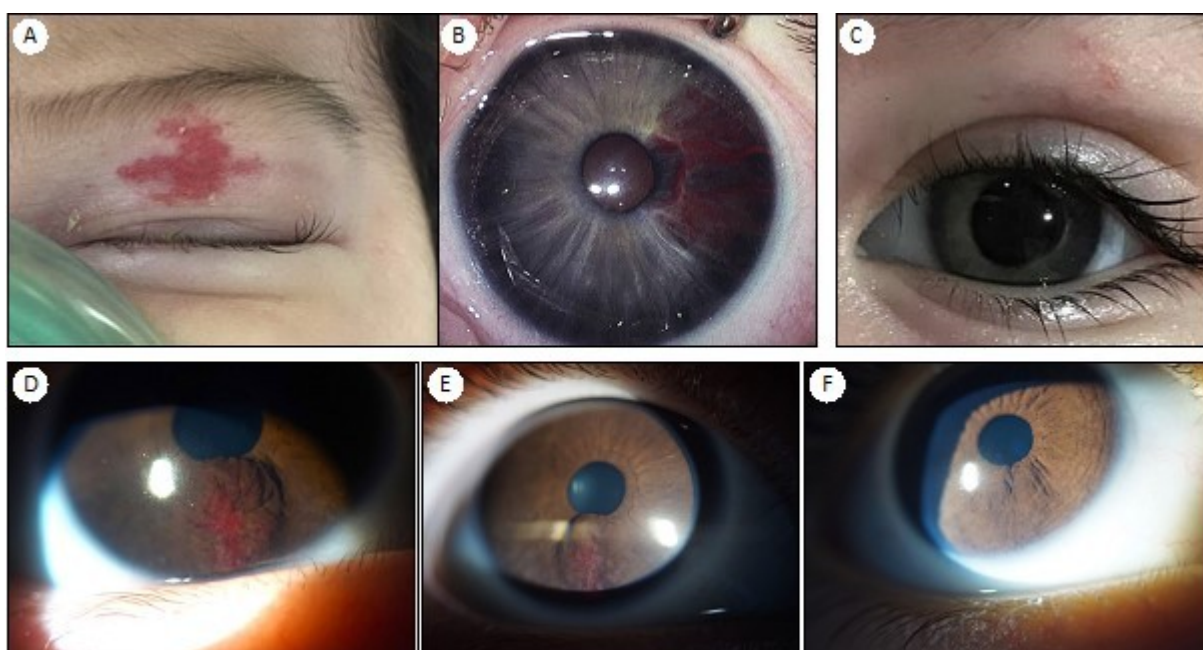
O hemangioma cavernoso de íris pode ser localizado ou estar associado à hemangiomatose sistêmica. Na série de casos em questão, a presença de lesões extraoculares associadas foi descrita em apenas uma criança de sete anos de idade que apresentava hemangiomas na pele, sistema nervoso central e rins, previamente identificadas devido a quadro de hidrocefalia aos três meses de idade. Segundo os autores, a lesão apresentou regressão espontânea ao longo de um ano, com resultado em cicatriz fibrótica local (Shields et al., 2010). Outros estudos na literatura descreveram lesões irianas associadas a hemangiomas sistêmicos (Naidoff; Kenyon; Green, 1971; Weiss; Ernest, 1976; Larson; Oetting, 2002), sem referência de tentativa de tratamento com betabloqueadores.

A associação de hemangioma capilar de íris com hemangioma infantil periocular foi reportada, apresentando involução espontânea (Shields et al., 2010). Ruttum, Mittelman e Singh (1993) documentaram bem essa associação, relatando, também, resolução espontânea. Em contrapartida, existem relatos na literatura de casos de hemangioma infantil associado a hemangioma de íris que receberam tratamento com agente betabloqueador tópico ou sistêmico (Tabela 4B e Figura 21).

**Tabela 4B-** Estudos em humanos que avaliaram o uso de betabloqueadores em condições associadas ao campo da oftalmologia - Hemangiomas de íris

Autor [ano]	Desenho do estudo	População	Medicação	Posologia	Resultados
Gummi, Stahl e Marsh (2018)	Relato de caso	Recém-nascido de 4 semanas de vida, com hemangioma palpebral concomitante a lesão vascular iriana e hemangioma orbital	timolol 0,5%, gel tópico (inicial), seguido de propranolol sistêmico	Não informada	O tratamento tópico foi capaz de regredir a lesão palpebral e iriana. O início do propranolol sistêmico foi devido ao crescimento do hemangioma orbital (houve regressão desta última lesão).
Robertson, Elder e Bekhor (2021)	Relato de caso	Recém-nascido, com hemangioma cutâneo difuso e hemangioma iriano	Propranolol	Oral, não informada a dose	Houve rápida regressão das lesões, sem complicações
Izquierdo-Serra et al. (2020)	Relato de caso	Recém-nascido, que apresentou episódios de hifema espontâneo associado a lesão vascular iriana e dois hemangiomas palpebrais.	Timolol 0,5%	Tópico de 12 em 12 horas	Cessaram os episódios de hifema e houve regressão incompleta da lesão iriana. O tempo de seguimento foi de 10 meses

**Figura 21** - Hemangiomas infantis tratados com betabloqueadores. Casos encontrados na literatura. **(A)** e **(B)** Recém-nascido feminino, com 28 dias de vida, apresentando hemangioma palpebral associado com lesão iriana plana com aumento de tortuosidade vascular entre 2 e 4 horas estendendo-se da margem até raiz da íris; **(C)** Regressão completa da lesão cutânea e intraocular seis meses após o tratamento com betabloqueadores (timolol tópico seguido de propranolol via oral). **(D)** Recém-nascido masculino, com 23 dias de vida, apresentando episódios espontâneos de hifema associado com lesão vascular iriana nodular às 6 horas; **(E)** e **(F)** progressiva regressão após dois e dez meses, respectivamente, do início de tratamento tópico com timolol colírio 0,05% (aplicados de 12 em 12 horas)



Fonte: Adaptado de Gummi, Stahl e Marsh (2018) e Izquierdo-Serra et al. (2020).

O uso oral do betabloqueador timolol foi estudado em ensaios clínicos controlados demonstrando redução da frequência de **crises de enxaqueca** em mais de 50% quando comparado com placebo, sendo recomendado como profilaxia da doença (Standnes, 1982; Stellar et al., 1984; Tfelt-Hansen et al., 1985). Para o tratamento de crises de enxaqueca o uso oral não parece ser efetivo devido ao metabolismo de primeira passagem e intervalo de tempo necessário para atingir níveis plasmáticos terapêuticos. Nenhum estudo prospectivo avaliou o uso de betabloqueadores tópicos como tratamento profilático de crises de enxaqueca, a despeito de relatos de casos sugerirem efeito benéfico (Ishikawa et al., 2000; Bhagey; James, 2004; Chiam, 2012). Controversamente, o uso de betabloqueadores tópicos oculares foi proposto como opção de tratamento para as crises de

enxaqueca em uma série de casos (Migliazzo; Hagan, 2014), o que desencadeou debate caloroso acerca do assunto (Chung; 2014; Dexter; Cady, 2014; French; Singh, 2014). Posteriormente, estudos randomizados foram realizados com resultados conflituosos. Enquanto dois estudos não demonstraram superioridade do maleato de timolol 0,5% tópico sobre o placebo para o tratamento de crises de enxaqueca (Cossack et al., 2018; Aggarwal et al., 2020; Hagan III, 2020), outro estudo recente, com 50 pacientes, mostrou superioridade do maleato de timolol 0,5% no tratamento da crise de enxaqueca, com redução da intensidade da dor acessada 20 minutos após a instilação da medicação (Kurian et al., 2020). Acredita-se que este efeito decorra da ausência de metabolismo de primeira passagem e alta absorção da mucosa nasofaríngea, permitindo níveis plasmáticos rapidamente após a instilação do colírio.

Existe na literatura relatos acerca de betabloqueadores e **inflamação ocular**. O uso de timolol tópico em estudo experimental com coelhos demonstrou efeito inibitório no aumento das interleucinas -6 e -8 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  após o estímulo inflamatório com Nd:YAG *LASER* (Er et al., 2002). Em humanos, o uso de metipranolol tópico em pacientes com glaucoma foi associado ao desenvolvimento de uveíte granulomatosa (Akingbehin; Villada 1991; O'Connor 1993; Melles; Wong 1994; Burvenich, 1995; Kamalarajah; Johnston, 1999; Kassif; Rehany; Rumelt, 2004, 2005; Masood, 2005) e não granulomatosa (Patel et al., 1997), podendo ser acompanhada do aumento paradoxal da PIO.

Todos os indivíduos apresentam oscilações fisiológicas nas extremidades superiores que se manifestam como tremor fino de frequência na faixa de 8 a 12 Hz. Este **tremor fisiológico** pode ser exacerbado em condições de estresse, uso de estimulantes (por exemplo taurina, modafinil) ou cafeína (Fargen; Turner; Spiotta, 2016). Análogo ao que se observa entre músicos, cirurgiões lançam mão do uso de betabloqueadores para o controle de tremor e ansiedade (Rui et al., 2018). O uso sistêmico de betabloqueadores para o controle de tremor e ansiedade perioperatória e intraoperatória entre médicos oftalmologistas foi investigado em diferentes estudos (Tabela 4C). É importante ressaltar que o uso dessas medicações não é livre de efeitos colaterais sistêmicos (tontura, fadiga, diarreia, náuseas, alterações glicêmicas, alteração da função sexual, entre outras.), e não é recomendado para indivíduos

com asma, transtornos de condução cardíaca, diabetes e doenças vasculares periféricas (Prichard, 1988; Hanu-Cernat et al., 2008). Adicionalmente, os resultados de estudos que utilizaram simuladores não podem ser extrapolados para o cenário cirúrgico real (Roizenblatt et al., 2020) e, finalmente, nenhum autor conseguiu demonstrar que a redução de tremor e ansiedade está correlacionada com melhores resultados cirúrgicos (Elman et al., 1998; Fargen; Turner; Spiotta, 2016; Roizenblatt et al., 2020).

A despeito do uso de metoprolol ter sido avaliado positivamente como opção terapêutica para o tremor essencial (Riley; Pleet, 1979; Calzetti et al., 1981; 1982; Perucca; Pickles; Richens, 1981; Koller; Biary, 1984; Ferreira et al., 2019) e ser apontado como alternativa para os pacientes com contraindicação ao propranolol, nenhum autor avaliou o efeito de metoprolol para o tremor ou ansiedade entre médicos oftalmologistas. Além disso, a sua eficácia no uso prolongado foi questionada por um estudo com quatro semanas de seguimento (Calzetti et al., 1982).

**Tabela 4C** - Estudos em humanos que avaliaram o uso de betabloqueadores em condições associadas ao campo da oftalmologia - Tremor essencial em cirurgiões

Autor [ano]	Desenho do estudo	População	Medicação	Posologia	Resultados
Elman et al. (1998)	Ensaio clínico não randomizado, duplo cego	5 residentes de oftalmologia	Propranolol <i>versus</i> Placebo	40 mg, 1 hora antes da cirurgia, via oral	Redução do tremor e ansiedade, sem alteração dos resultados cirúrgicos
Pointdujour et al. (2011)	Ensaio mascarado	clínico, 6 estudantes de medicina e optometristas + 6 residentes em oftalmologia e 6 cirurgiões experientes r	Propranolol <i>versus</i> placebo <i>versus</i> cafeína	10 mg de propranolol ou 200 mg de cafeína, 1 hora antes do simulador, via oral	O desempenho foi estatisticamente melhor após o uso do $\beta$ bloqueador, entre médicos residentes e estudante de medicina. Entre cirurgiões experientes o uso da medicação não influenciou os resultados
Augusto et al. (2019) e Roizenblatt et al. (2020)	Ensaio mascarado	clínico, 15 cirurgiões vitreoretinianos em treinamento da Universidade Federal de São Paulo	Propranolol <i>versus</i> placebo <i>versus</i> cafeína	Propranolol 0,6 mg/kg ou 0,2 mg/kg; Cafeína: 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg, 30 minutos antes do simulador, via oral	Neste grupo de cirurgiões o uso de propranolol em baixa dose isolado pode resultar em melhor desempenho cirúrgico simulado quando comparado com o uso de cafeína isolada ou a combinação de cafeína e propranolol
Erthal (2019)	Estudo transversal	37 residentes de cinco programas de residência em oftalmologia distintos em Curitiba.	Propranolol	10 a 40 mg via oral	O uso de propranolol na dosagem entre 10 mg e 40 mg era utilizado em mais de 50% das cirurgias realizadas durante o programa de treinamento por 13,5% da amostra.
Arnold et al. (1993)	Ensaio mascarado	clínico, 14 oftalmologistas em treinamento da Universidade de Indiana	Cafeína <i>versus</i> timolol <i>versus</i> cafeína + timolol <i>versus</i> placebo	cafeína 200 mg, timolol 2,5 ml da solução oftalmológica a 0,5%, via oral.	A cafeína aumenta o movimento das mãos. O estudo não conseguiu atingir significância estatística para demonstrar efeitos do bloqueador isolado ou em associação com a cafeína na estabilidade das mãos.
Humayun et al. (1997)	Ensaio mascarado	clínico 17 oftalmologistas	propranolol <i>versus</i> cafeína <i>versus</i> placebo	cafeína 200 mg, propranolol 10 mg, via oral	O propranolol reduziu o tremor uma hora após a ingestão e não demonstrou aumento, estatisticamente significativo, do tremor uma hora após a ingestão da cafeína



Após estudos em animais (Carden, 2011; Martini et al., 2011), Filippi et al. (2013), em estudo piloto, avaliaram o uso de propranolol via oral em pacientes com **retinopatia da prematuridade**, observando redução da progressão e questionou a segurança clínica, devido a efeitos adversos severos como hipotensão e bradicardia.

O sistema beta-adrenérgico é investigado como alvo potencial para o tratamento farmacológico de doenças que apresentam neovascularização induzida pela hipóxia (Casini et al., 2014; Filippi et al., 2015). Estudos experimentais com modelos de retinopatia proliferativa revelaram que o bloqueio dos receptores  $\beta$  exerce papel significativo contra alterações vasculares, especialmente dos receptores  $\beta_2$ , com consequente inibição da produção de VEGF (Casini et al., 2014). Após demonstrar, em modelo animal, que o uso intraperitoneal de propranolol inibe a NVC induzida por *LASER* em camundongos (Lavine et al. 2013), pesquisadores observaram que o uso único intravítreo de um antagonista dos receptores beta  $\beta_2$  (ICI-118.551) na dose de 0,03 mg/ml em camundongos com queimaduras retinianas por *LASER* foi capaz de inibir a formação de NVC, com redução em 35% da área da lesão (Lavine et al., 2017).

A segurança do uso intravítreo de propranolol foi avaliada em estudo animal utilizando coelhos da linhagem *New Zealand*. As doses testadas foram únicas de 15, 30 e 60 mcg. Nenhum sinal de inflamação intraocular, catarata ou dano retiniano clinicamente detectável foi observado ao longo de 28 dias após a injeção. Foi realizado *ffERG* escotópico e fototópico pré-injeção, sete e 28 dias após. Os olhos que receberam a dose de 60 mcg obtiveram redução significativa da amplitude da onda a e da onda b, na resposta fotópica (3 phot. cd.s.m<sup>-2</sup>) gravadas sete e 28 dias após a injeção. A avaliação com microscopia ótica da retina demonstrou toxicidade retiniana no grupo da dose de 60 mcg, corroborando o resultado do exame funcional. Os autores especularam que os achados desse estudo podem indicar que a toxicidade retiniana do propranolol acomete primeiramente o sistema de cones. Os mesmos autores relataram que uma dose de 0,3 mcg foi segura e efetiva na atenuação da NVC em camundongos (Nourinia et al., 2015).

O uso em humanos do propranolol intravítreo foi reportado em um paciente com hemangioma capilar da retina na síndrome de Von Hippel-Lindau. O paciente recebeu duas aplicações com 50 mcg de propranolol em 0,05 ml, separadas por

quatro semanas. Quatro semanas após a segunda aplicação foi identificada redução da vascularização do tumor, com fibrose tumoral, redução da exsudação perilesional e estreitamento do vaso nutridor da lesão. O estudo com angiografia fluorescente mostrou redução do vazamento de contraste. Não houve alterações na latência ou amplitude de onda a e onda b na resposta de alta intensidade escotópica do *ffERG* pré-tratamento e quatro semanas após a primeira injeção. Foi observada opacidade transitória do vítreo e do humor aquoso após cada aplicação, sem a presença de células inflamatórias. O seguimento de doze meses após a segunda injeção mostrou estabilidade da AV, sem necessidade de tratamento adicionais, manutenção da fibrose lesional e identificação de vasos nutrientes residuais. Os autores concluíram que o uso de propranolol intravítreo não foi associado a efeitos adversos de curto prazo (Karimi et al., 2020).

### 1.5.2 Metoprolol

O metoprolol é um betabloqueador seletivo ( $\beta_1$  seletivo), porém a seletividade deste agente é relativa, uma vez que altas concentrações (maiores que 100 mg por dia) são capazes de bloquear também os receptores  $\beta_2$  (Brogden et al., 1977; Koch-Weser, 1979; Koller; Biary, 1984). Não apresenta efeito estabilizador de membrana nem atividade agonista parcial (atividade simpaticomimética intrínseca) (Brogden et al., 1977). Foi sintetizado, inicialmente, em 1969 e é amplamente utilizado para o tratamento de alterações do sistema cardiovascular como angina e arritmias, com desempenho comparável ao propranolol (Åblad et al., 1975; Brogden et al., 1977; Koch-Weser, 1979). A absorção se dá pelo trato gastrointestinal, sofrendo metabolismo de primeira passagem, o que resulta em biodisponibilidade de 40 a 50% da dose oral, com variabilidade interindividual. O pico plasmático ocorre entre uma e duas horas após a tomada, independe se em jejum ou junto de alimentos. A meia vida plasmática é de 2 a 6 horas, não sofrendo alterações com a administração crônica ou idade avançada. O metabolismo é hepático (realizado pelo citocromo P450 isoenzima CYP2D6), originando metabólitos sem efeito betabloqueador, e a eliminação é pela urina (Åblad et al., 1975; Johnsson; Regårdh; Sölvell, 1975; Koch-Weser, 1979), descartando a necessidade de ajuste pela função renal. Apenas

cerca de 3% e 10% da dose é excretada na urina, sem sofrer metabolização, após o uso via oral e intravenosa, respectivamente (Åblad et al. 1975; Brogden et al., 1977).

Seu peso molecular é de 267,36 g/mol, pH de 6.8 e sua osmolaridade de 296 mOSm/kg; pode se apresentar sob as formas dos ésteres succinato, tartarato ou fumarato e possui capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Apesar de estudos animais proporem concentração menor no sistema nervoso central quando comparado com a do propranolol (relação entre concentração no sistema nervoso central e plasma de 1:3 e 1:15 para o metoprolol e propranolol, respectivamente) (Åblad et al., 1975; Koch-Weser, 1979), a bula americana do medicamento informa que concentração no líquido cefalorraquidiano humano é de aproximadamente 78% da concentração plasmática (Brogden et al., 1977; Wood, 1977). O uso desta medicação durante a gestação é classificado como categoria C (estudos animais demonstraram efeitos adversos fetais, sem estudos em humanos, e o benefício pode justificar o risco potencial durante a gravidez). Há transferência transplacentária, sendo detectado no sangue arterial e venoso do cordão umbilical em proporção semelhante ao plasma materno. É detectado no leite materno, em doses maiores que o plasma materno (2,4 a 3,5 x a concentração plasmática), entretanto a dose relativa infantil através do leite materno é menor que 1% da dose ajustada pelo peso da mãe (por exemplo: com doses terapêuticas maternas, um lactente que consuma um litro de leite por dia, receberia uma dose menor que 1 mg de metoprolol), portanto é considerada suficientemente baixa, com baixo risco de acúmulo em neonatos (Ryu et al., 2016). É considerada uma das medicações de primeira linha para o tratamento de taquicardia supraventricular durante a gravidez, sendo bem tolerado (Kugamoorthy; Spears, 2020), também é utilizado durante a gestação para doenças como a hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia e isquemia miocárdica (Ryu et al., 2016).

O succinato de metoprolol (medicamento de referência: Selozok ®) possui apresentação em comprimidos. O tartarato de metoprolol (medicamentos de referência: Selozen ®; Lopressor ®) está disponível sob a forma de comprimidos para administração oral (comprimidos de 100 mg e comprimidos de liberação controlada de 25 mg, 50 mg e 100 mg) e solução injetável (1mg/ml), para administração intravenosa.

A apresentação injetável, comercialmente disponível no Brasil, é em ampolas de 5 ml com solução de tartarato de metoprolol na concentração de 1 mg/ml e cloreto de sódio e água para injeção como excipientes. O uso injetável da medicação tem indicação para pacientes com suspeita ou confirmação de infarto agudo do miocárdio, na posologia de três *bolus* de 5 mg, com intervalo de dois minutos. É necessária rigorosa monitorização do estado hemodinâmico e não se deve administrar a dose subsequente caso a frequência cardíaca for menor que 50 batimentos por minuto, ou pressão sistólica menor que 90 mmHg, ou o intervalo PQ menor que 0,26 segundos, ou, ainda, se existir qualquer acentuação da dispneia ou sudorese fria. A dose intravenosa deve ser seguida pela medicação via oral, iniciada 15 minutos após a última dose intravenosa. Está contraindicado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio enquanto a frequência cardíaca for menor que 45 batimentos por minuto, o intervalo PQ for menor que 0,24 segundos ou a pressão sistólica for menor que 100 mmHg. Para o tratamento de arritmias cardíacas a dose inicial é de 5 mg aplicada por via intravenosa à razão 1 - 2 mg/minuto. A injeção pode ser repetida em intervalos de cinco minutos até que se obtenha a resposta desejada (geralmente uma dose total de 10 - 15 mg é suficiente e os benefícios de doses acima de 20 mg são improváveis).

O efeito na PIO resultante do uso de metoprolol via oral, na dose de 50 mg três vezes ao dia, foi avaliado em onze indivíduos portadores de glaucoma sem tratamento, detectando-se redução média de 32% da PIO basal (Alm et al., 1979). Posteriormente, o efeito na PIO resultante do uso de diferentes doses de metoprolol via oral (doses diárias de 25 mg, 50 mg e 100 mg) em voluntários sadios demonstrou redução da PIO detectada entre 2 e 5 horas após a administração. A maior redução (32% da pressão basal) foi observada 4 horas após a dose de 100 mg. A redução da PIO foi acompanhada da diminuição da frequência cardíaca, sem efeitos consistentes na pressão arterial sistêmica (Alm; Wickström, 1980). Apesar desses achados, o uso oral de metoprolol ou outros betabloqueadores não é empregado na prática clínica oftalmológica para o controle da PIO e não existe, comercialmente disponível, metoprolol em apresentação de colírio isolado ou em combinação com outros fármacos hipotensores oculares. Apesar disso, o efeito do metoprolol tópico ocular foi investigado. O uso do colírio de metoprolol (nas

concentrações de 1,0%; 2,0% e 4,0 %), em dose única, por pacientes com suspeita ou diagnóstico de glaucoma, demonstrou redução da PIO média entre 13,6% e 24,6% sem diferença estatisticamente significativa entre as concentrações ou efeitos adversos sistêmicos. A formulação a 4,0% apresentou a maior duração do efeito hipotensor ocular (aproximadamente 8 horas) (Ros et al., 1978). Alm e Wickström (1980) avaliaram o efeito na PIO resultante do uso de metoprolol tópico (nas concentrações de 0,5%; 1,0%; 3,0% e 5%) em voluntários sadios e encontraram redução da PIO nos olhos que receberam a medicação. A redução máxima foi detectada 4 horas após a instilação do colírio e foi dependente da concentração (variando entre 20 e 32% da pressão basal). Nenhuma das concentrações testadas desencadeou alterações no sistema cardiovascular. A tolerância ocular do uso de colírio de metoprolol na concentração de 1,0% na posologia de uma gota de 12 em 12 horas por seis semanas foi avaliada com perfil favorável, mesmo relatando sensação de ardência ocular após a instilação do medicamento. Em contrapartida, outros autores observaram tolerância ocular desfavorável com o tratamento prolongado. O uso de colírio de metoprolol na concentração de 1,0%; 2,0%; 4,0% e 8,0% aplicado de 12 em 12 horas por 28 dias, em trinta e seis indivíduos com o diagnóstico de glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, demonstrou redução relativa média de 23% da PIO em todas as concentrações testadas. O perfil de tolerância ocular foi pior em concentrações acima de 1,0%, com queixa de queimação/ardência após a instilação (Bucheli; Aeschlimann; Gloor, 1980). O uso de colírio de tartarato de metoprolol na concentração de 3,0% aplicado de 12 em 12 horas durante quatro meses, em ambos os olhos de dez indivíduos com o diagnóstico de glaucoma mostrou redução relativa inicial média de 36,3% da PIO. Após as quatro primeiras semanas de tratamento, houve perda parcial da resposta com posterior manutenção da redução relativa entre 23 a 30% da PIO inicial. Foram detectadas alterações concomitantes no sistema cardiovascular. Os efeitos adversos encontrados no estudo foram edema palpebral, ardência ocular, lacrimejamento, sensação de cansaço e cefaleia. Nenhum deles levou à descontinuidade do tratamento (Krieglstein, 1981). O desenvolvimento de dermatite após o uso de metoprolol colírio foi investigado em vinte e oito pacientes que receberam concentrações entre 1,0% e 4,0%. Onze desses pacientes desenvolveram reações

adversas oculares/perioculares duas a vinte semanas após o início do tratamento. Desses, cinco apresentaram reação cutânea semelhante com adesivos de metoprolol. Esses achados sugeriram a existência de reação de hipersensibilidade tardia ao metoprolol (van Joost; Middelkamp; Ros, 1979).

O uso oral de metoprolol (dose de 50 mg de 12 em 12 horas) como tratamento da corioretinopatia serosa central foi descrito em uma série de casos com seis pacientes com resultados positivos relacionados à AV, aos sintomas (metamorfopsia e micropsia) e sinais (descolamento de retina seroso e vazamento na angiografia fluoresceínica). Não foram identificadas recorrências durante o uso da medicação (Avci; Deutman, 1993). Dois pacientes receberam tratamento com fotocoagulação a *LASER* antes de iniciar o medicamento via oral e os autores descreveram recorrência do quadro após término da medicação. Além disso, o desenho do estudo não contemplou grupo controle e, portanto, a resolução espontânea não pode ser descartada. Fabianová, Porubská e Cepilová (1998) agruparam cinquenta e um pacientes que receberam metoprolol via oral (dose de 50 mg de 12 em 12 horas) e obtiveram resultados positivos, descrevendo remissão da doença em 100% dos casos, em média 4,5 a 4,8 semanas após início da medicação. A falta de grupo controle e randomização impedem de descartar a resolução espontânea.

A segurança do uso intravítreo de tartarato de metoprolol (concentrações de 50 mcg e 100 mcg) em olho de coelhos da linhagem *New Zealand* não identificou: evidências clínicas de toxicidade aguda; alterações entre o ERG basal, um e sete dias após a intervenção; sinais histológicos de toxicidade para a córnea, retina ou processo inflamatório; nem alterações da PIO (de Paiva et al., 2021).

Conforme exposto na revisão acima, os receptores  $\beta$  não estão distribuídos de maneira uniforme entre os tecidos oculares. No segmento posterior, a presença dos três subtipos de receptores  $\beta$  foi demonstrada e estudos *in vitro* e *in vivo* apontam a participação destes receptores em condições de estresse metabólico e no processo de neovascularização (Gericke; Böhmer; Michel, 2013; Steinle et al., 2005; Steinle; Cappocia; Jiang, 2008; Casini et al., 2014; Filippi et al., 2015). Os medicamentos classificados como betabloqueadores são utilizados em diversas condições clínicas, especialmente as relacionadas com o campo da cardiologia

(Bortolotto; Consolim-Colombo, 2009; Oliver; Mayor Jr; D'Ocon, 2019). Por outro lado, no campo da oftalmologia, apresentam uso consagrado para o tratamento da hipertensão ocular e/ou neuropatia glaucomatosa (Zimmerman, 1993). Outras condições clínicas tiveram o potencial terapêutico dos betabloqueadores estudado como a coriorretinopatia serosa central (Kianersi; Farnaz, 2008; Chen et al., 2020; Chrapek et al, 2015) os hemangiomas infantis (Harter; Mancini, 2019; Hutchinson et al., 2019; Satterfield; Chambers, 2019) e tumores vasculares irianos (Gummi, Stahl e Marsh, 2018; Robertson; Izquierdo-Serra et al., 2020; Elder; Bekhor, 2021). Os resultados positivos para o tratamento do hemangioma infantil e os avanços do conhecimento acerca dos mecanismos de ação propulsionaram a investigação do efeito nos casos de hemangiomas intraoculares. Para os HCC a via oral foi avaliada e não se observaram efeitos positivos (Tanabe et al., 2013; Sancho et al., 2018). Por outro lado, o uso intravítreo apresentou efeitos positivos em um caso de hemangioma capilar da retina (Karimi et al., 2020).

## ***2. Objetivos***

---



## 2.1 Objetivo geral

Investigar a segurança ocular da IVT de tartarato de metoprolol (50 mcg/0,05 ml) em olhos com HCC, por meio de comparação do estudo eletrofisiológico da retina, parâmetros clínicos, autofluorescência e TCO pré quatro semanas após a IVT.

## 2.2 Objetivos específicos

- Verificar, comparativamente, mudanças nas alterações detectadas nas ondas eletrorretinográficas dos olhos acometidos pelo HCC, registradas por meio de eletrodos DTL seguindo os parâmetros recomendados pela ISCEV da consulta inicial e quatro semanas após administração IVT de metoprolol.
- Verificar, comparativamente, alterações da AV pré e quatro semanas após a administração IVT de metoprolol.
- Verificar, comparativamente, sinais inflamatórios do segmento anterior (escore de células e *flare*) e posterior (células na cavidade vítrea) na consulta inicial e nas consultas subsequentes à administração IVT de metoprolol.
- Verificar, de forma comparativa, alterações da PIO na consulta inicial e nas consultas subsequentes à administração IVT de metoprolol.
- Verificar, comparativamente, variações no padrão de autofluorescência inicial e quatro semanas após a administração IVT de metoprolol.
- Verificar, comparativamente, variações na espessura e arquitetura da retina e suas camadas, acessado por meio da TCO na consulta inicial e quatro semanas após a administração IVT de metoprolol.

### ***3. Casuística e Métodos***

---

### **3.1 Desenho do estudo e considerações éticas**

Foi realizado estudo prospectivo não randomizado e aberto, seguindo os princípios da Declaração de Helsinque. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Parecer número 3.500.674 (Anexo); assim como seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice).

Todos os pacientes, que concordaram em participar do estudo, assinaram o TCLE após serem informados a respeito da pesquisa, seus objetivos e das condições de sua realização e esclarecidas as dúvidas.

### **3.2 Características da amostra**

A amostra se deu por conveniência, por se tratar de patologia rara.

### **3.3 Pacientes**

Foram incluídos no estudo cinco olhos de cinco pacientes atendidos no setor de Oncologia Ocular do serviço de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP com diagnóstico de HCC localizado em polo posterior ou peridiscal, refratário, ou não candidatos à terapêutica padrão disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Todos participaram de forma livre, consentida, esclarecida e voluntária e preencheram os critérios de inclusão, respeitando os critérios de exclusão.

#### **3.3.1 Critérios de inclusão**

- a. Idade maior que 18 anos;
- b. Diagnóstico de hemangioma de coroide refratário às terapêuticas disponíveis no SUS ou não candidatos a receber a terapêutica disponível pelo SUS. (Estão disponível via SUS, no setor de Oncologia Ocular do HCFMRP-USP as seguintes modalidades de tratamento: TTT

- potencializado ou não com indocianina verde, braquiterapia e drogas anti-VEGF);
- c. Assinatura do TCLE;
- d. Ausência de opacidade de meios;
- e. Dilatação pupilar adequada;
- f. Cooperação suficiente para realização dos exames complementares.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

- a. Qualquer condição clínica que prejudique a documentação do fundo de olho, ou o seguimento do paciente;
- b. Condições médicas e/ou psicológicas que impeçam assinar o TCLE.
- c. Histórico de alergia ao tartarato de metoprolol.
- d. Histórico de alergia as medicações utilizadas para IVT (colírio anestésico, e PVPI colírio).
- e. Gestação, amamentação ou planos de gestação nos próximos 12 meses.

### 3.4 Métodos de avaliação

Todos os procedimentos realizados ocorreram após explicação detalhada, com linguagem acessível. Utilizou-se a menor iluminância e duração necessária para adequada avaliação nos procedimentos que envolviam a exposição a fontes luminosas não padronizadas. Os seguintes procedimentos estavam inclusos nessa situação: biomicroscopia de segmento anterior e de fundo, oftalmoscopia binocular indireta, retinografia e TCO. O estudo eletrofisiológico da retina foi realizado com diferentes níveis de iluminância, conforme recomendação da ISCEV. A MAVC foi aferida com óculos de prova e tabela logarítmica, de acordo com a padronização recomendada pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reserarch Group* (ETDRS, 1985). O mesmo examinador realizou a medida em todas as consultas, anteriormente à realização de qualquer procedimento do protocolo.

Biomicroscopia de segmento anterior e de fundo: foi realizada em lâmpada de fenda (Topcon, Tóquio, Japão), analisando sistematicamente todo o segmento anterior incluindo: avaliação da transparência da córnea, presença/ausência de

precipitado ceráticos, atrofia ou irregularidade iriana, opacidade do cristalino ou saco capsular, presença de *flare*, classificação do escore de células em câmara anterior e celularidade em vítreo anterior. Com o auxílio de lente de 78 dioptrias (Volk Mentor, Ohio, USA) foram avaliadas presença/ausência de hemorragias, isquemia ou sinais de vasculite (embainhamento vascular) na retina.

O escore de células em câmara anterior foi avaliado utilizando-se iluminação em pincel (campo de 1 mm X 1 mm) e graduando de 0 a 4+, em que 0 correspondeu à ausência de células, 1+ 1-5 células, 2+ 6-15 células, 3+ 16-30 células e 4+ 30 ou mais células.

A presença de *flare* foi classificada de 0 a 4+, em que 0 correspondeu à ausência de efeito Tyndall, 1+ efeito Tyndall pouco evidente, 2+ moderado efeito Tyndall (possibilita adequada visualização da íris e cristalino), 3+ intenso efeito Tyndall (dificulta visualização de detalhes da íris e cristalino) e 4+ muito severo efeito Tyndall (impossibilita identificação de estruturas intraoculares do segmento anterior).

PIO: medida por meio de tonômetro de aplanção de Goldman (AT 900 Mod. T, Haag-Streit Diagnostics, Suíça), utilizando-se anestesia tópica com cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda.) e colírio de fluoresceína sódica 1% (Fluoresceína®; Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.).

Oftalmoscopia binocular indireta: realizada com lente de 20 dioptrias (Volk Mentor, Ohio, USA) e oftalmoscópio binocular indireto Eyetec (OBI-Eyetec, Eyetec Equipamentos Oftálmicos Indústria Comércio Importação e Exportação Ltda., São Carlos, Brasil) com o paciente em decúbito dorsal, em ambiente na penumbra.

Retinografia: realizada com a câmera de fundo TRC-50DX (Topcon, Tóquio, Japão) com midríase farmacológica obtida após 30 minutos da instilação em fundo de saco conjuntival de uma gota de tropicamida colírio 10 mg/ml (Mydriacyl® Solução; Novartis Biociências S.A) e uma gota de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.). As imagens digitais foram avaliadas com o *software* Topcon IMAGEnet (Figura 11).

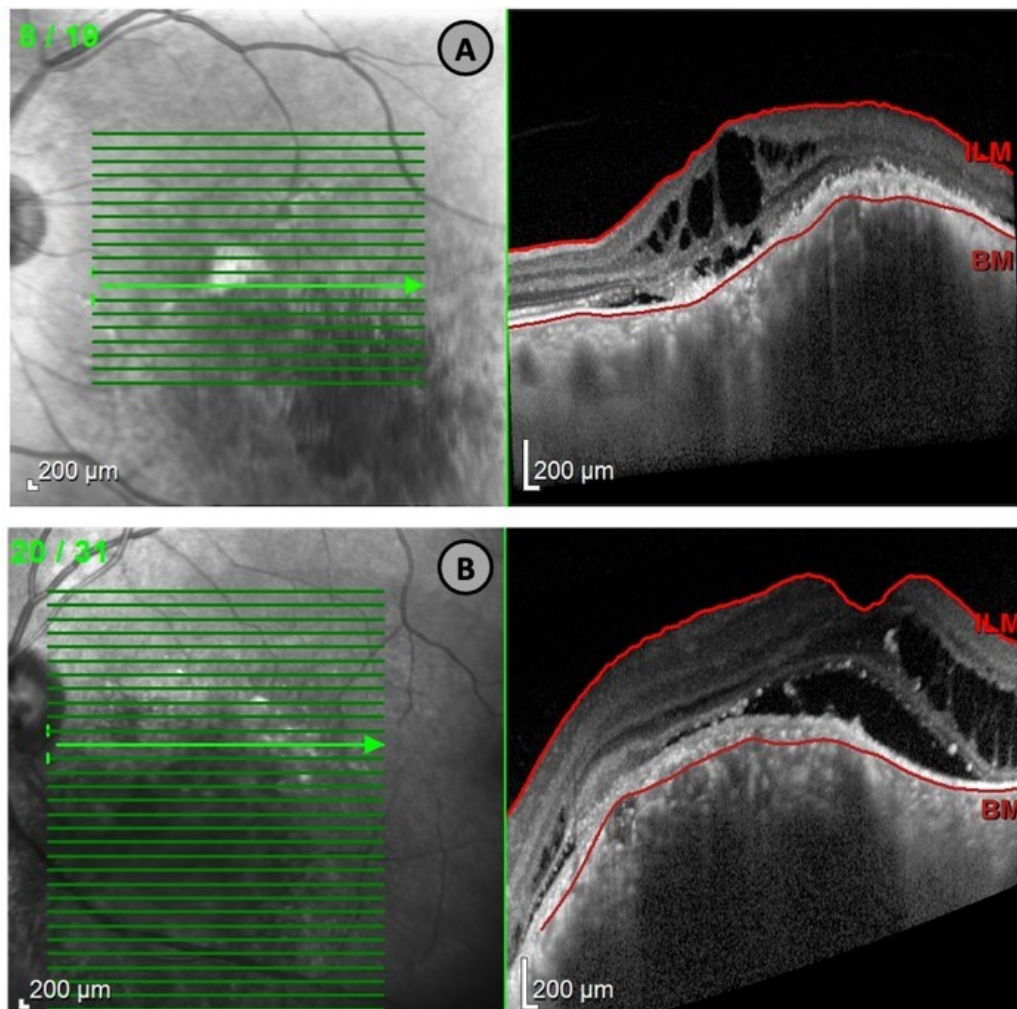
Autofluorescência: utilizado o oftalmoscópio de varredura a *LASER* confocal Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) com midríase farmacológica obtida após 30 minutos da instilação em fundo de saco conjuntival de uma gota de tropicamida colírio 10 mg/ml (Mydriacyl® Solução;

Novartis Biociências S.A.) e uma gota de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.). Utilizou-se lente de grande angular que permite captura de 55° do campo visual, da função *BluePeak™ Blue LASER Autofluorescence*, que compreende a varredura a *LASER* com comprimento de onda excitatório de 488 nm e detecção com filtro de barreira de 500 nm e da função *TruTack™ Active Eye Tracking*, que reduz significativamente os artefatos de movimento e permite a realização de exames de seguimento (*follow-up*) com precisão acerca de área examinada (Figura 15).

TCO: Foram obtidas imagens por meio da TCO de domínio espectral com o equipamento Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha), com midríase farmacológica obtida após 30 minutos da instilação em fundo de saco conjuntival de uma gota de tropicamida colírio 10 mg/ml (Mydriacyl® Solução; Novartis Biociências S.A.) e uma gota de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.). As imagens foram capturadas pelo mesmo examinador treinado com auxílio da função *TruTack™ Active Eye Tracking*, que permitiu *que os exames de seguimento fossem realizados em localização idêntica à da visita inicial* (Figuras 16 A e 16 B).

Procedeu-se a captura das imagens com dois métodos de aquisição distintos. Para o primeiro método, cujo objetivo era a correta avaliação da espessura retiniana no subcampo central (1 mm central da grade padrão definida pelo ETDRS), utilizou-se um protocolo de rastreamento macular padrão, centrado na fóvea, que abrangeu uma área de 20° x 15° do campo visual constituído por 19 seções horizontais distando 240 µm entre cada uma. A centralização foveal foi confirmada pelo examinador durante a realização do exame, e quando necessário, procedeu-se com ajuste manual da área examinada. Para o segundo método de aquisição, cujo objetivo era avaliar qualitativamente a estrutura da retina sobrejacente à lesão da coroide, foi aplicado protocolo de rastreamento linear abrangendo a maior área possível da lesão, centrado manualmente sobre a lesão. (Figura 22)

**Figura 22** - Métodos de aquisição das imagens maculares da tomografia de coerência óptica dos casos estudados. As linhas vermelhas indicam os limites interno (correspondente à membrana limitante interna) e externo (correspondente à membrana de Bruch) da retina. **(A)** Paciente do estudo ( $P_2$ ) Protocolo empregado para a medida da espessura retiniana no subcampo central. **(B)** Paciente do estudo ( $P_3$ ). Protocolo empregado para análise qualitativa da retina, utilizando o rastreamento capaz de abranger a totalidade da lesão. Para melhor avaliação das estruturas da coróide, utilizou-se o artifício EDI (*enhanced depth imaging*) em todos os cortes.



Fonte: Arquivo do autor.

As medidas de espessura da retina foram calculadas automaticamente pelo *software* da própria Heidelberg Engineering, que considera a média das distâncias entre a membrana limitante interna e a porção externa do EPR, exibindo valores em micrometros para cada setor da grade padrão definida pelo ETDRS. O examinador

verificou a delimitação automática dos limites internos e externo da retina e procedeu ajustes manuais, quando pertinentes.

### 3.5 Estudo eletrofisiológico da retina

Os protocolos utilizados para estimulação luminosa, aquisição e tratamento do sinal elétrico e reporte dos resultados seguiu a padronização sugerida pela ISCEV. Foi realizado exame binocular, com midríase farmacológica obtida após 30 minutos da instilação em fundo de saco conjuntival de uma gota de tropicamida colírio 10 mg/ml (Mydracyl® Solução; Novartis Biociências S.A) e uma gota de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.). Não foi realizado nenhum exame que envolvesse exposição a fontes luminosas (exemplo: oftalmoscopia binocular indireta, retinografia, entre outros), pelo menos nos 30 minutos antecedentes ao estudo eletrofisiológico.

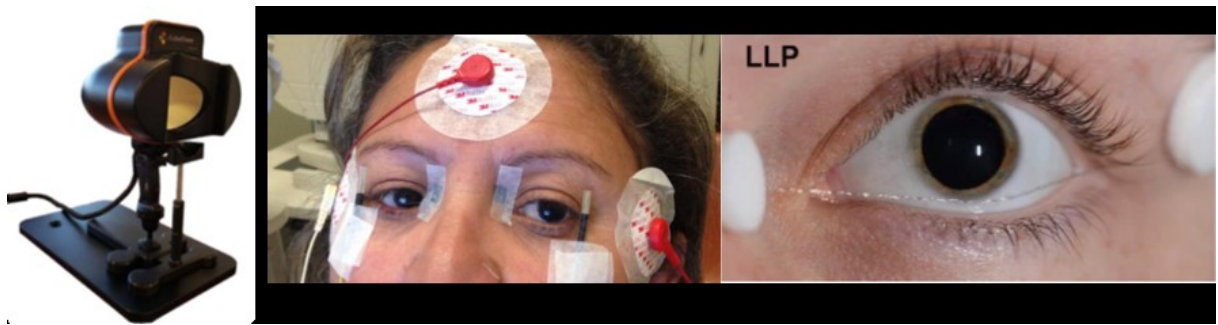
Para o registro do *ffERG* foi utilizado o aparelho Espion-E3 (Espiron Profile System Diagnosys, Diagnoses LLC, Miami, Estados Unidos da América), acoplado no gerador de estímulo luminoso Color Dome (Dyagnosis LLC, Miami, Estados Unidos da América) como um estimulador de LED do tipo Ganzfeld<sup>1</sup>. Os eletrodos utilizados foram de fibra do tipo DTL (Dawson; Trick; Litzkow, 1979). Neste estudo, para o *ffERG*, optou-se pelo registro da resposta elétrica das cinco condições preconizadas pela ISCEV (DA 0,01 ERG; DA 3 ERG; DA OPs; LA 30 Hz ERG e LA 3 ERG).

---

<sup>1</sup> Do alemão “campo total/completo”. Neste contexto refere-se a uma cúpula de campo total.



**Figura 23** - Estímulo de LED do tipo Ganzfeld (cúpula de campo total) (esquerda). Voluntária com eletrodos DTL posicionados (centro). Detalhe do posicionamento do eletrodo DTL na pálpebra inferior (direita). Equipamentos utilizados para estimulação luminosa e aquisição das respostas elétricas do eletrorretinograma de campo total



Fonte: Foto cedida pelo Prof. Dr. André Messias, Dra. Renata Moretto. Adaptado de Brouher et al. (2020).

Para adaptação ao escuro, os pacientes foram mantidos em uma sala escura por no mínimo 30 minutos. Na sequência, com auxílio de luz vermelha, realizou-se a limpeza e remoção do excesso de gordura da superfície cutânea e a fixação dos eletrodos em contato com o globo ocular (polos positivos), região da têmpora direita e esquerda (polos negativos) e do eletrodo de referência (terra) em região de frente. O estudo eletrofisiológico da retina iniciou com a gravação das repostas adaptadas ao escuro ou fase escotópica. Nessa condição foram gravadas as repostas de DA 0,01 ERG (estímulo de  $0,01 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$ ) e DA 3 ERG (estímulo de  $3 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$ ). Os potenciais oscilatórios foram analisados a partir da resposta gravada de DA 3 ERG, após filtro de frequência *off-line* passa-faixa (próprio do aparelho Espion) com *cut-off* inferior de 75 e superior de 100 Hz. Na sequência, os indivíduos realizaram o processo de adaptação à luz: foram expostos à luminância constante de  $30 \text{ cd.s.m}^{-2}$  na mesma cúpula de campo total (ColorDome, do tipo Ganzfeld), acessa com luz branca (6500K), por 10 minutos. Procedeu-se, então, com o registro da fase adaptada ao claro ou fase fotópica. As repostas de LA 3 ERG (estímulo de  $3 \text{ cd.s.m}^{-2}$  com iluminação de fundo de  $30 \text{ cd.s.m}^{-2}$ ) e LA 30 Hz ERG (estímulos de  $3 \text{ phot cd.s.m}^{-2}$  em frequência próxima de 30 estímulos por segundo, com iluminação de fundo de  $30 \text{ cd.s. m}^{-2}$ ) foram registradas.

### 3.6 Injeção intravítrea de metoprolol

As IVT de tartarato de metoprolol (Betacris®, tartarato de metoprolol 1mg/ml, Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, Brasil) deste protocolo foi única em cada paciente, realizadas pelo investigador principal, em condições estéreis e ambiente cirúrgico.

**Figura 24** - Tartarato de metoprolol. Foi aplicada IVT de 0,05 ml da solução estéril, sem diluição

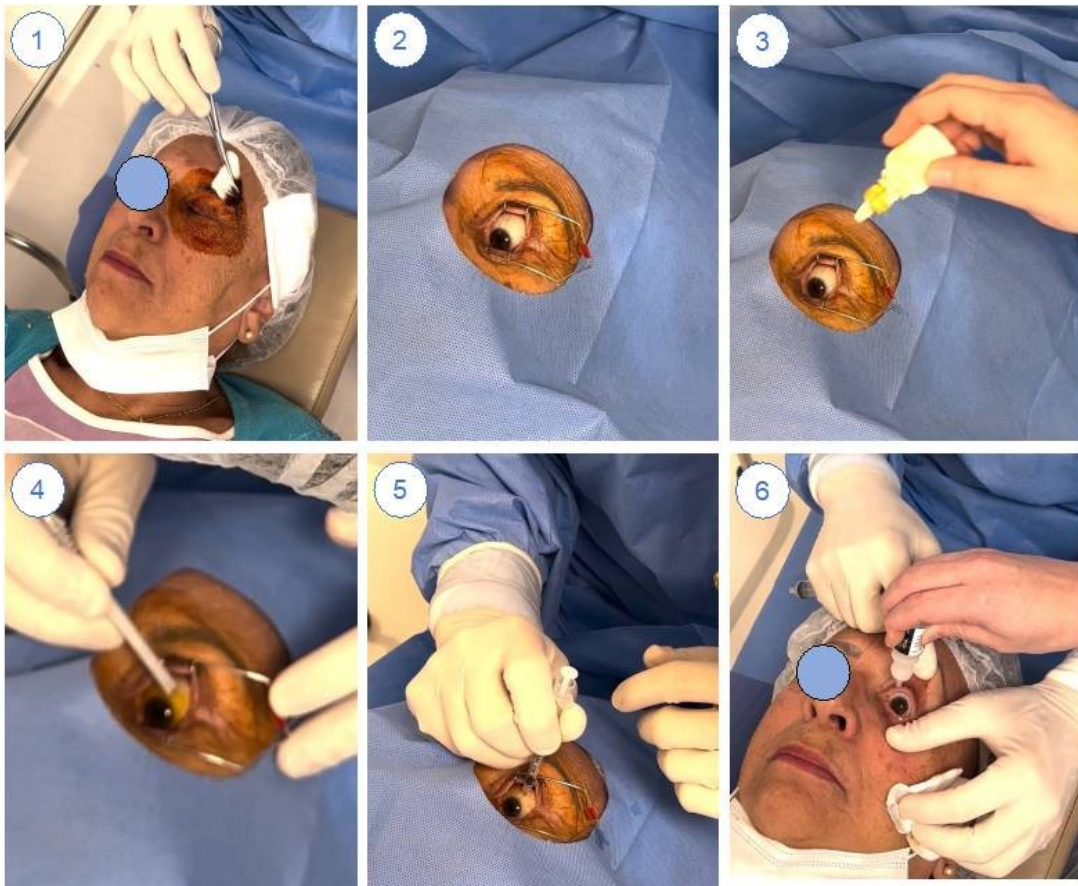


Fonte: Arquivo do autor.

Após a avaliação inicial, confirmação da lateralidade, da assinatura do TCLE institucional específico para IVT, explicação sobre o procedimento e anuência verbal, foi realizada dilatação pupilar farmacológica com instilação em fundo de saco conjuntival de uma gota de tropicamida colírio 10 mg/ml (Mydriacyl® Solução; Novartis Biociências S.A) e uma gota de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.). Dois minutos após, foi instilada em fundo de saco conjuntival uma gota de colírio de PVPI a 5%.

Após posicionamento do paciente (decúbito dorsal) e segunda confirmação da lateralidade do procedimento, era realizada a anestesia tópica com instilação de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda.). Antes da injeção, era realizada antissepsia das pálpebras com solução tópica de PVPI a 10%. Posicionou-se o campo fenestrado e blefarostato estéreis e instiladas gotas de colírio de PVPI a 5% diretamente sobre a conjuntiva, no local destinado para essa IVT. O tartarato de metoprolol (Betacris®, tartarato de metoprolol 1 mg/ml, Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, Brasil) era aspirado diretamente da ampola estéril, sem diluição. O volume utilizado foi de 0,05 ml, que corresponde à dose de 50 mcg de tartarato de metoprolol. Após dois minutos da instilação do colírio de PVPI a 5%, a medicação era injetada na cavidade vítrea por meio de agulha e seringa descartáveis *BD Ultra-Fine* 29 gauge e ½ polegada (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) via *pars plana* na região superotemporal entre 3,5 e 4,00 mm, posteriormente ao limbo. Imediatamente após a IVT, era realizado o exame de oftalmoscopia binocular indireta para se verificar a perfusão da artéria central da retina. O objetivo dessa verificação foi considerar a necessidade de paracentese de câmara anterior em casos de má perfusão, o que não ocorreu em nenhuma das IVT. Os pacientes foram orientados a instilar uma gota de ciprofloxacina colírio a 0.3% (Ciloxan®; Alcon, Inc., Irvine, Califórnia, EUA) no olho operado, de 4/4 horas, durante uma semana após a injeção.

**Figura 25** - Técnica de injeção intravítrea: **(1)** Antissepsia das pálpebras com PVPI tópico a 10%; **(2)** Campo fenestrado e blefarostato estéreis; **(3)** Instilação do colírio de PVPI a 5% no local da injeção; **(4)** Marcação 4 mm posterior ao limbo no quadrante temporal superior; **(5)** Injeção intravítrea da medicação seguido do exame de oftalmoscopia binocular indireto (não demonstrado); **(6)** Remoção do PVPI tópico palpebral e instilação de colírio de antibiótico em fundo de saco conjuntival



Fonte: Arquivo do autor.

### 3.7 Parâmetros de segurança avaliados

Os principais parâmetros de segurança avaliados ao longo das quatro semanas de seguimento foram:

- Mudanças no estudo eletrofisiológico da retina.
- Mudança da MAVC.
- Sinais clínicos de inflamação intraocular.
  - Escore de células em câmara anterior.

- Presença de *flare*.
- Celularidade em cavidade vítrea.
- Opacidade ou edema corneano.
- Presença de precipitados ceráticos.
- Atrofia e irregularidades da íris.
- Opacidade do cristalino ou saco capsular.
- Hemorragias na retina.
- Isquemia na retina.
- Vasculite retiniana
- Mudança da PIO.
- Mudança na autofluorescência.
- Mudanças na espessura e arquitetura da retina e suas camadas à TCO.

### **3.8 Avaliação basal e visitas de seguimento**

A avaliação inicial consistiu dos seguintes procedimentos, realizados nesta sequência: medida da MAVC; dilatação pupilar farmacológica com instilação em fundo de saco conjuntival de uma gota de tropicamida colírio 10 mg/ml (Mydriacyl® Solução; Novartis Biociências S.A) e uma gota de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.); estudo eletrofisiológico da retina; anestesia tópica com cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda.) e colírio de fluoresceína sódica 1% (Fluoresceína®; Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.), seguida da medida da PIO com tonômetro de Goldmann; biomicroscopia de segmento anterior e de fundo de olho com lente de 78 dioptrias; exame de fundo de olho indireto com lente de 20 dioptrias; retinografia colorida; autofluorescência e TCO.

As visitas de seguimento foram semanais, por quatro semanas. Cada avaliação consistiu dos mesmos procedimentos, na mesma sequência da avaliação inicial, exceto pelo estudo eletrofisiológico da retina. O estudo eletrofisiológico da retina foi repetido na quarta semana de seguimento após a intervenção.

Após o término do estudo foi oferecido a todos os pacientes continuarem o seguimento no ambulatório de Oncologia Ocular do Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, seguindo o protocolo padrão de assistência do ambulatório.

### **3.9 Análise estatística**

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o *software* JMP 10.0.0 (2010: SAS Institute Inc., Cary, Carolina do Norte, EUA). O teste-t pareado foi aplicado para comparação das variáveis quantitativas medidas na avaliação inicial e quatro semanas após IVT. Todas as análises consideraram  $p < 0,05$  como valor de significância e os dados foram apresentados em forma de média  $\pm$  erro padrão.

## ***4. Resultados***

---

Cinco pacientes (cinco olhos) com HCC atenderam aos critérios de inclusão, sem desrespeitar os critérios de exclusão, e participaram do estudo. A localização do tumor era macular em quatro olhos e peridiscal superior em um olho (P<sub>4</sub>). A amostra foi composta por três indivíduos do sexo masculino, com média  $\pm$  desvio padrão da idade de  $54,2 \pm 11,2$  anos (variação: 44 - 68 anos). O olho acometido foi o esquerdo em todos os casos. O sintoma visual mais prevalente foi baixa AV presente universalmente na amostra, seguido de perda de campo visual periférico, referido por dois participantes. O tempo de duração dos sintomas variou de quatro meses a dez anos. Dois participantes apresentaram queixas com duração menor ou igual a oito meses.

Todos os participantes haviam recebido terapia com medicação antiangiogênica previamente à inclusão no estudo. Dois indivíduos receberam exclusivamente o agente antiangiogênico bevacizumabe (P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>), um indivíduo recebeu exclusivamente ranibizumabe (P<sub>4</sub>), um recebeu bevacizumabe e ranibizumabe (P<sub>1</sub>) e um recebeu ranibizumabe e aflibercepte (P<sub>2</sub>). Dois indivíduos haviam recebido IVT de metoprolol, de forma *off-label*, previamente à participação no estudo. O P<sub>2</sub> recebeu sete IVT de metoprolol, sendo a última dezesseis semanas antes da inclusão no estudo e o P<sub>3</sub> recebeu quatro IVT de metoprolol, sendo a última vinte e uma semanas antes da inclusão no estudo. Nenhum participante havia realizado tratamento com *LASER*, PDT, TTT ou radioterapia.

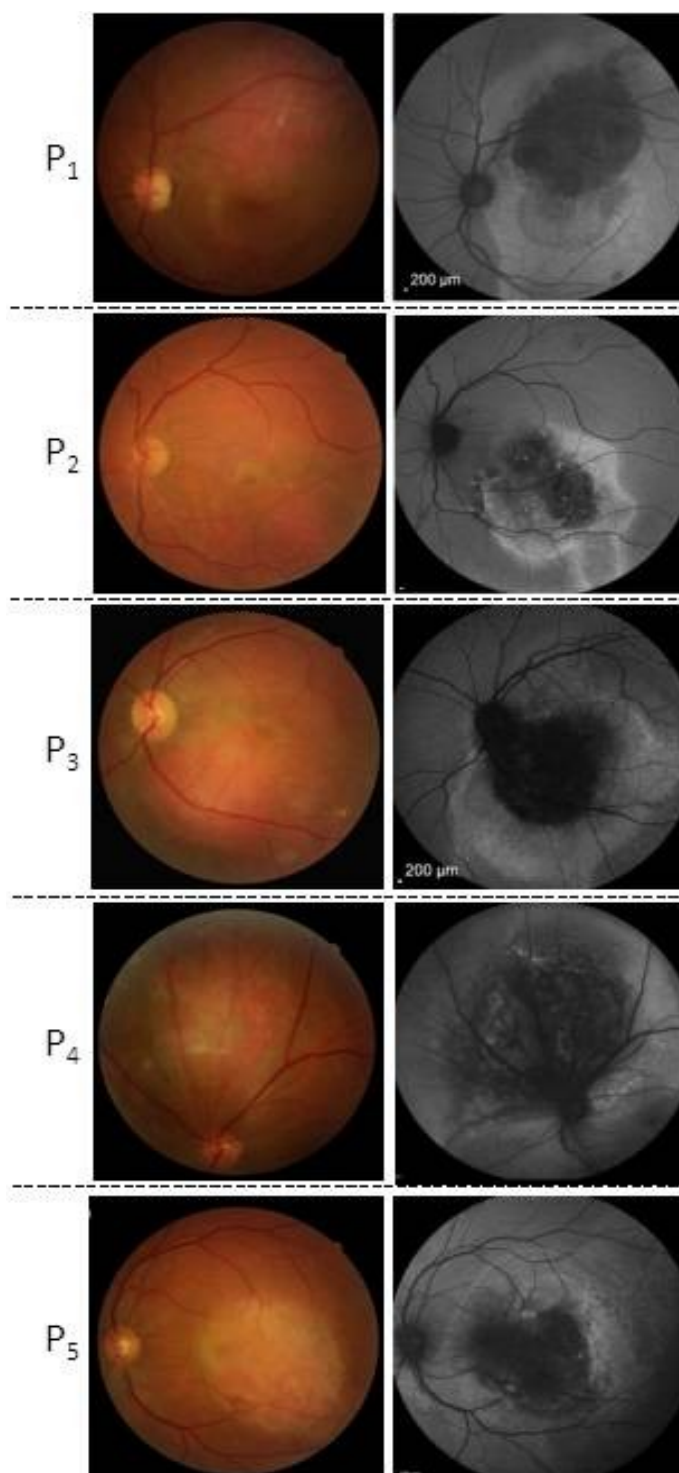


**Tabela 5 - Dados demográficos e clínicos da amostra estudada**

	Gênero, Idade e Lateralidade	Sintomas / Duração	Tratamentos prévios	MAVC		Maior diâmetro basal (µm)	Distância até o disco óptico (µm)	Distância até o centro foveolar (µm)	PIO (mmHg)		CMT (µm)	
				Inicial	Final				Inicial	Final	Inicial	Final
P <sub>1</sub>	F / 68 OE	BAV e perda de campo visual / 4 anos	Bevacizumabe / Ranibizumabe	20/1600	20/1600	8506	1642	0	14	13	473	439
P <sub>2</sub>	M / 64 / OE	BAV / 8 meses	Ranibizumabe / Aflibercepte / Metoprolol (6x) / Metoprolol + Bevacizumabe (1x)	20/800	20/800	6880	1784	0	15	17	608	521
P <sub>3</sub>	F / 51 / OE	BAV / 2 anos	Bevacizumabe / Metoprolol (3x) / Metoprolol + Bevacizumabe (1x)	MM	MM	6990	1000	0	9	10	874	864
P <sub>4</sub>	M / 44 / OE	BAV e perda de campo visual / 4 meses	Ranibizumabe	20/40	20/40	9275	0	3500	10	12	301	304
P <sub>5</sub>	M / 44 / OE	BAV / 10 anos	Bevacizumabe	20/200	20/200	9000	2000	0	15	15	863	836

**F=** feminino, **M=** masculino, **MAVC=** Melhor Acuidade Visual Corrigida (Equivalente em Snellen); **PIO=** pressão intraocular; **CMT=** Espessura do subcampo foveal (ETDRS grid); **BAV=** Baixa acuidade visual; **MM=** Movimento de mãos.

**Figura 26** - Retinografia colorida e autofluorescência na avaliação inicial. Identificam-se características de cronicidade (mobilização de pigmento do EPR, fibrose sub-retiniana e importante alteração da autofluorescência macular em P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>. Em contrapartida, P<sub>4</sub> apresenta relativa preservação da autofluorescência macular, sendo as principais alterações observadas localizadas sobrejacentes à lesão peridiscal superior



Todos os indivíduos realizaram avaliação basal e quatro semanas após a IVT de metoprolol. Os P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub> compareceram às avaliações semanais do protocolo, e os P<sub>1</sub> e P<sub>4</sub> ausentaram-se das avaliações de sete, quatorze e vinte e um dias, e alegaram motivos pessoais. Após busca ativa do investigador principal, compareceram para a avaliação trinta dias após a intervenção.

## **4.1 Resultados específicos**

### **4.1.1 Variações no estudo eletrofisiológico da retina**

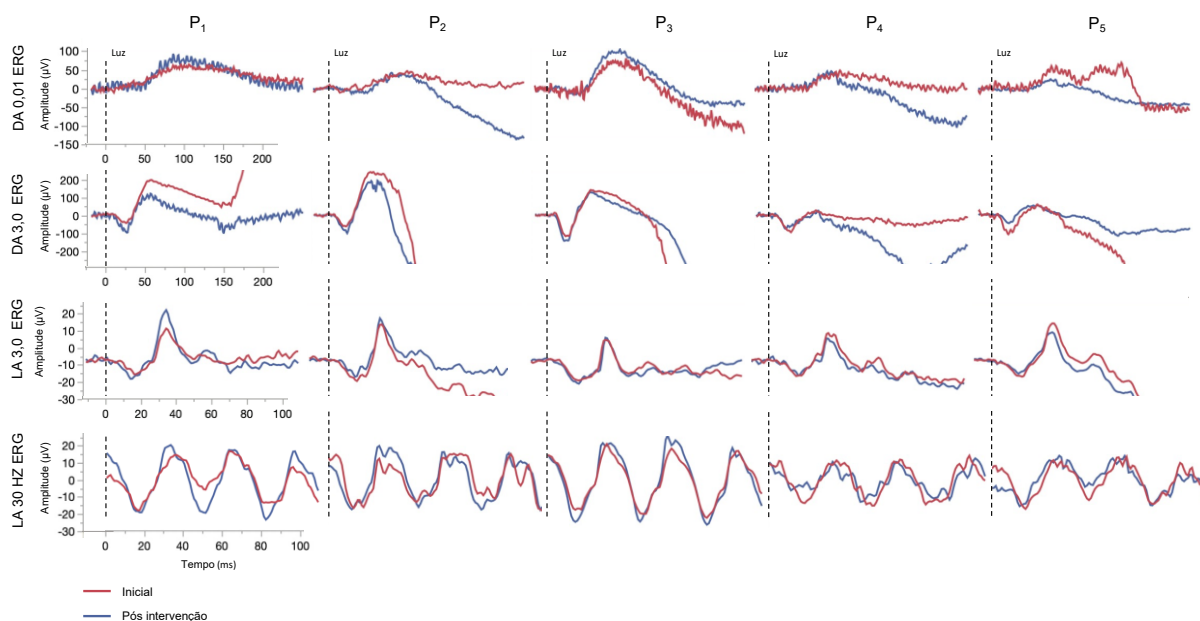
Todas as respostas dos sistemas de cones e bastonetes mostraram ondas de traçados semelhantes entre a avaliação inicial e quatro semanas após a IVT de metoprolol. A amplitude e o tempo de pico da onda-a e onda-b não evidenciaram diferença entre a avaliação inicial e quatro semanas após a intervenção nos estímulos testados. O mesmo cenário foi observado para os potenciais oscilatórios. Foi utilizado o test-t pareado e todas as análises consideraram  $p < 0,05$  como valor de significância estatística.

**Tabela 6** - Comparação entre média  $\pm$  erro padrão das principais repostas do ERG de campo total na visita inicial e quatro semanas após a injeção intravítreo de metoprolol

ERG Estímulo	Medida	Basal (média $\pm$ erro padrão)	Seguimento (média $\pm$ erro padrão)	Valor de P (Teste-t pareado)
<b>DA - 0,01</b>	Amplitude da onda-b ( $\mu$ V)	77,07 $\pm$ 4,2	78,23 $\pm$ 2,2	0,7519
	Amplitude da onda-a ( $\mu$ V)	86,48 $\pm$ 13,92	93,85 $\pm$ 15,95	0,7458
	Tempo de pico da onda- b (ms)	55,0 $\pm$ 1,05	56,6 $\pm$ 1,86	0,2116
<b>DA - 3,0</b>	Amplitude da onda-b ( $\mu$ V)	141,48 $\pm$ 13,2	150,45 $\pm$ 15,24	0,6932
	Potenciais Oscilatórios ASC ( $\mu$ V.ms)	46,6 $\pm$ 7,8	53,3 $\pm$ 9,6	0,7042
<b>LA - 30 Hz</b>	Latência (ms)	58,4 $\pm$ 7,14	37,2 $\pm$ 6,11	0,1808
	Amplitude ( $\mu$ V)	75,18 $\pm$ 6,89	54,02 $\pm$ 8,42	0,2307
<b>LA - 3,0</b>	Tempo de pico da onda-b (ms)	33,0 $\pm$ 0,71	32,6 $\pm$ 0,87	0,1778
	Amplitude da onda-b ( $\mu$ V)	48,81 $\pm$ 0,68	48,33 $\pm$ 1,75	0,8015

$\mu$ V= micro Volts; ms= milissegundo; DA - 0,01. ERG adaptado ao escuro com estímulo de 0,01 phot cd.s.m<sup>-2</sup> (resposta das células bipolares ON desencadeada pelos bastonetes); DA - 3.0. ERG adaptado ao escuro com estímulo de 3 phot cd.s.m<sup>-2</sup> (reposta combinada de fotorreceptores e células bipolares do sistema de cones e bastonetes, sendo a dominância dos bastonetes); Potenciais oscilatórios ASC Área sob a curva dos potenciais oscilatórios adaptados ao escuro (avaliação da retina interna, principalmente células amácrinas); LA - 30 Hz. 6. Adaptado ao claro com estímulos de 3 phot cd.s.m<sup>-2</sup> em frequência de 30 Hz (avalia a resposta do sistema de cones); LA - 3.0. ERG adaptado ao claro com estímulo de 3 phot cd.s.m<sup>-2</sup> (onda-a origina-se nos cones e células bipolares - OFF do sistema de cones e a onda-b origina-se nas células bipolares ON e OFF do sistema de cones).

**Figura 27** - Curvas do eletrorretinograma de campo total (ERG). Média das curvas gravadas adaptadas ao escuro (DA 0,01 ERG e DA 3,0 ERG) e ao claro (LA 3,0 ERG e LA 30 HZ ERG) dos cinco olhos acometidos por hemangioma circunscrito de coróide (P<sub>1</sub>-P<sub>5</sub>) na avaliação inicial (rosa) e quatro semanas após a IVT de 50 mcg de metoprolol (azul)



#### 4.1.2 Variação da MAVC

Não houve alteração da MAVC da avaliação pré e quatro semanas após a IVT de metoprolol. Ao longo do estudo, a MAVC manteve-se estável em todos os participantes que completaram as visitas do protocolo. Nenhum paciente referiu alteração subjetiva da AV.

#### 4.1.3 Avaliação de sinais inflamatórios

Nenhum sinal clínico de inflamação intraocular foi identificado. O escore de células na câmara anterior e a presença de *flare* foram zero nos cinco olhos do estudo. Não foram detectadas alterações na transparência da córnea, celularidade em cavidade vítrea, formação de precipitados ceráticos, atrofia ou irregularidades da íris, hemorragia de retina, áreas de isquemia ou vasculite retiniana. Todos os

olhos eram fáticos e não houve alteração no *status* de transparência do cristalino ao longo do estudo.

#### 4.1.4 Variação da pressão intraocular (PIO)

A PIO média  $\pm$  desvio padrão na avaliação inicial foi de  $12,60 \pm 2,88$  mmHg (Variação: 9 - 15). Quatro semanas após a intervenção, a PIO média  $\pm$  desvio padrão foi de  $13,4 \pm 2,70$  mmHg (Variação: 10 - 17) ( $p=0,5069$ , teste-t pareado). A variação intraindividual entre a avaliação inicial e quatro semanas após a intervenção foi de -1 a 2 mmHg (moda: 2; mediana: 1).

**Tabela 7** - Variação da pressão intraocular por tempo observado

Pressão intraocular (mmHg)	Tempo				
	Pré-intervenção	Primeira semana*	Segunda semana*	Terceira semana*	Quarta semana
Média	12,6	14,33	14	12,33	13,4
Desvio padrão	2,88	2,08	3,46	4,04	2,7
Mínimo	9	12	10	10	10
Máximo	15	16	16	17	17

\*Valores correspondentes aos pacientes P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>.

#### 4.1.5 Variação do padrão da retinografia colorida e autofluorescência

As retinografias coloridas seriadas não mostraram alterações ao longo do seguimento. Todos os indivíduos apresentavam lesão sub-retiniana, com aspecto de doma com bordos pouco delimitados e coloração central predominantemente laranja-avermelhado. Nos limites imprecisos foi possível identificar coloração discretamente escurecida. Havia importante alteração do brilho e reflexo foveal, assim como focos de alteração do EPR. Nenhuma lesão apresentou pigmento laranja, exsudação lipídica, drusas ou focos de hemorragia. Nenhuma alteração

sugestiva de isquemia ou vasculite da retina foi detectada nas imagens capturadas após a intervenção.

Nenhuma alteração no padrão de autofluorescência foi observada ao longo do estudo. O padrão da autofluorescência identificado no estudo foi hipoautofluorescência sobrejacente à lesão tumoral, sendo essa mais acentuada em focos de mobilização do EPR e áreas suspeitas de fibrose sub-retiniana. De maneira geral, há aumento da autofluorescência ao redor do tumor. Nas lesões mais crônicas (sintomáticas a mais de quatro anos) essa característica foi menos acentuada. Identificou-se nítida delimitação entre as áreas com alteração da autofluorescência e aquelas com autofluorescência fisiológica. Tratos (ou rastros) descendentes de hiperautofluorescência, indicando áreas de sofrimento do EPR desencadeadas pelo deslocamento gravitacional do fluido abaixo da retina, foram identificados na maioria dos casos.

#### **4.1.6 Variações do padrão da tomografia de coerência óptica**

A média  $\pm$  desvio padrão da espessura da retina no subcampo central da visita inicial foi de  $623,80 \pm 248,49 \mu\text{m}$  (Variação: 301 - 874). Quatro semanas após a intervenção, a espessura da retina no subcampo central foi de  $592,80 \pm 247,44 \mu\text{m}$  (Variação: 304 - 864) ( $p=0,2203$ , teste-t pareado). A espessura retiniana no subcampo central reduziu em quatro de cinco olhos do estudo:  $P_1$ : - 34  $\mu\text{m}$ ;  $P_2$ : - 87  $\mu\text{m}$ ;  $P_3$ : - 10  $\mu\text{m}$ ;  $P_5$ : - 27  $\mu\text{m}$ . O  $P_4$  teve aumento de 3  $\mu\text{m}$ . A comparação intraindividual percentual entre esta diferença medida e a espessura do subcampo central da retina na avaliação inicial foi aproximadamente de 7,18%; 14,30%; 1,14%; 0,99% e 3,12%, para os  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  e  $P_5$ , respectivamente.

A análise qualitativa das TCOs de domínio espectral revelou elevação cupuliforme da coroide, com conteúdo hiporefletivo que impede a delimitação dos limites posteriores e da junção esclero-coroïdal posterior à lesão. Foi possível observar relativa preservação da arquitetura da coriocapilar nos indivíduos  $P_2$  e  $P_4$ . Nos demais casos não se identificou claramente a camada coriocapilar e houve aproximação do EPR às camadas de Haller e Sattler. O complexo EPR/membrana de Bruch encontrava-se contínuo em todos os casos da amostra, no entanto houve

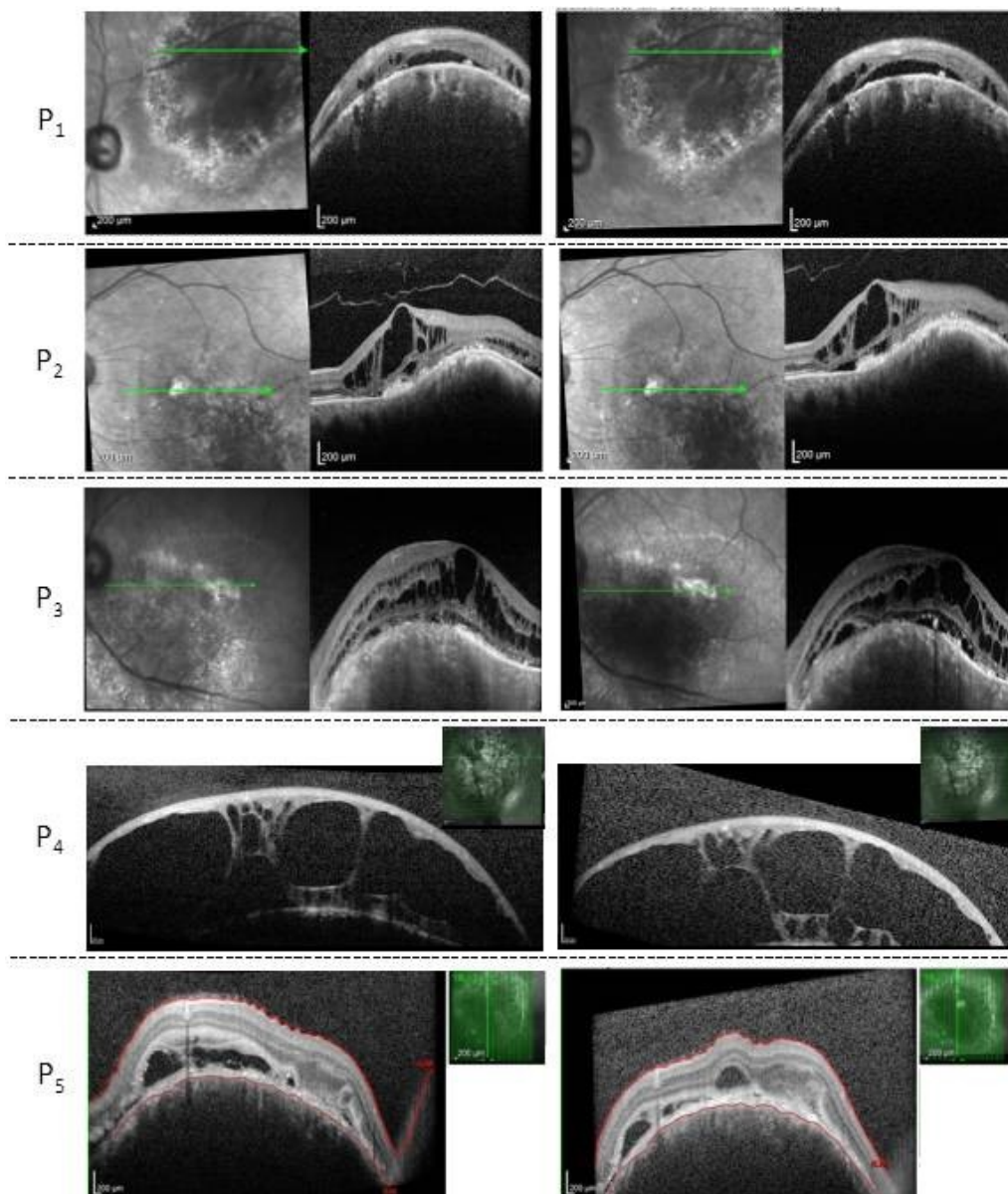
relativa redução da refletividade quando sobrejacentes às lesões e focos de espessamento em P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>. Observaram-se pontos hiperrefletivos na porção interna da coroide, espaço sub-retiniano e na retina neurosensorial externa de todos os olhos acometidos, exceto no P<sub>4</sub>. Tal achado foi identificado na topografia da lesão e/ou áreas com FSR. Observou-se padrão normal da coroide ao redor da lesão tumoral, sem identificação de vasos aumentados (paquivasos) em nenhuma das camadas.

O FSR estava presente em 100% dos casos. Era acompanhado de EMC em todos os casos, com exceção do P<sub>4</sub>, que apresentava fluido intrarretiniano na topografia tumoral, com relativa preservação da retina neurosensorial macular. O fluido intrarretiniano foi encontrado nas camadas nucleares externa e interna, com padrão de cavidades císticas delimitadas por traves hiperrefletivas. As bandas da zona de interdigitação, zona elipsoide, zona mioide e membrana limitante externa apresentavam focos de descontinuidade em todos os casos. As camadas de Henle e plexiforme externa encontravam-se preservadas nos em P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>4</sub> e descontínuas ou não delimitáveis nos demais casos (casos com maior duração dos sintomas). Em todos os casos observou-se preservação das camadas plexiforme interna, de células ganglionares e camada de fibras nervosas. Detectou-se redução da espessura das camadas externas (nuclear externa, zona mioide e zona elipsoide) em região circunvizinha à lesão tumoral em P<sub>4</sub>.

A análise qualitativa intraindividual pré e pós-intervenção mostrou discreta redução nos espaços císticos das camadas nucleares e espaço sub-retiniano, sem padrão identificável.



**Figura 28** - Tomografia de coerência óptica basal e quatro semanas após a IVT de metoprolol. A imagem do fundo de olho em infravermelho e a exata localização do corte óptico (linha verde) são apresentados concomitante ao corte óptico. A utilização do protocolo de rastreo vertical (exemplificado no P<sub>5</sub>) permite documentar ausência de eventual mudança gravitacional do fluido sub-retiniano. Nos casos em que foram utilizados protocolos horizontais de captura de imagem, a comparação individualizada entre cortes sobre diferentes regiões tumorais permitiu excluir a mudança gravitacional do fluido sub-retiniano



## ***5. Discussão***

---

Os hemangiomas cavernosos configuram os tumores vasculares mais comuns do trato uveal (Anand; Augsburger; Shields, 1989; Shields CL; Shields JA, 1993; Santo; Bechara, 1998; Ramasubramanian; Shields, 2010; Morse, 2013). Por outra perspectiva, o melanoma de coroide é o tumor maligno intraocular primário mais prevalente, com incidência estimada variando entre 5,3 e 10,9 casos por um milhão de habitantes (Singh; Bergman; Seregard, 2005). Centros especializados em oncologia ocular relatam a relação aproximada de um caso de HCC para cada 15 (Jarrett et al., 1976) a 40 casos de melanoma de coroide (Shields CL; Shields JA, 1993). Portanto, trata-se de uma doença rara, cuja estimativa da incidência é dificultada pela existência de lesões assintomáticas. É uma condição esporádica, mais comum em caucasianos e discreta predileção pelo sexo masculino (Witschel; Font, 1976; Sanborn; Augsburger; Shields, 1982; Schalenbourg; Piguet; Zografos 2000; Shields et al., 2001; Krohn et al., 2019). A maior série de casos publicada, incluiu 458 pacientes, sendo 86% caucasianos e 58,9% do sexo masculino. Lesões únicas e unilaterais são a regra. As lesões envolvem a região macular na maioria dos casos (Shields et al., 2020). No presente estudo, todos os indivíduos eram caucasianos e 60% deles do sexo masculino. As lesões eram solitárias, esporádicas e unilaterais com topografia macular em 80% dos casos.

Apesar de benigno, o HCC é uma condição ameaçadora à visão. As alterações desencadeadas na retina neurosensorial e no EPR podem levar a prejuízos da função visual carregando um prognóstico reservado em médio e longo prazo. Os sintomas, frequentemente, se desenvolvem entre a segunda e quinta décadas de vida. Na presente amostra, a idade média do início do tratamento foi de 54,2 anos. A idade média do início dos sintomas pode ser estimada, a partir da informação coletada acerca do tempo de sintomas. O valor calculado foi de  $51,00 \pm 11,66$  (Variação: 44 - 64 anos), semelhante ao encontrado na literatura (Shields et al., 2020). No entanto, é importante ressaltar que a característica retrospectiva da informação carrega precisão questionável. O presente estudo não permitiu estimar o tempo entre o início dos sintomas e o acesso à avaliação e ao tratamento especializado. Todavia, identificou-se que três indivíduos da amostra apresentavam queixas de longa duração - 48 meses ( $P_1$ ), 24 meses ( $P_3$ ) e 120 meses ( $P_5$ ), sem tratamento específico. Considerando que este estudo foi conduzido no SUS, os

autores inferem que houve morosidade, ou até mesmo falha, no acesso à avaliação e ao tratamento especializado. Ainda, acerca do acesso ao tratamento via SUS, dois indivíduos residiam em outros estados da Federação (Minas Gerais e Distrito Federal) e relataram ter enfrentado dificuldades relacionadas com deslocamento, hospedagem e alimentação para o tratamento e seguimento. Quando sintomático, a queixa mais prevalente é de BAV, com frequência relatada de 81% na literatura (Shields et al., 2001), e universalmente presente na amostra estudada. O segundo sintoma mais frequente é a alteração de campo visual periférico, relatado em 7% dos casos (Shields et al., 2001), e referida em 40% da presente amostra. Outros sintomas, previamente listados, como metamorfopsia, *floaters*, hipermetropia progressiva, fotopsia ou dor ocular não foram identificados nesta amostra (Shields et al., 2001).

A presença de FSR e EMC são achados que normalmente acompanham os casos sintomáticos. Os dados na literatura sobre a prevalência de FSR acometendo a região macular varia entre 67,25% e 97,8% (Krohn et al. 2019), e de EMC entre 12% e 17% (Shields et al., 2001, 2020). A análise longitudinal de 26 casos revelou o padrão de comportamento do FSR: inicia-se com a presença de FSR isolado evoluindo para a coexistência de FSR associado a fluido intrarretiniano e, finalmente, para o EMC avançado. Os autores discutem que o desenvolvimento de EMC, após a presença de FSR de longa duração, pode estar relacionado com alterações da membrana limitante externa - um agregado linear de junção entre as porções externas das células de Müller e segmento interno dos fotorreceptores. A membrana limitante externa funciona como barreira mecânica para o fluido, direcionando o seu bombeamento, pelo EPR, para fora do espaço sub-retiniano. Quando comprometida, o fluido consegue acessar a retina interna, causando o edema intrarretiniano (Lee et al., 2018). No presente estudo, o EMC avançado com perda da continuidade da membrana limitante externa estava presente em 80% da amostra. A localização nasal e mais próxima do disco óptico e a baixa relação entre o diâmetro basal/altura do tumor são fatores de risco para a presença de fluido. O racional é a possível maior pressão de perfusão secundária ao maior fluxo sanguíneo em menor área nas lesões com baixa relação diâmetro basal/altura tumoral e a contribuição na perfusão da cabeça do disco óptico e região peridiscal das 15 a 30 artérias ciliares posteriores

curtas que formam o círculo vascular de Haller-Zinn (Krohn et al. 2019). O paciente número 4 apresentava lesão peripapilar nasal superior associado à presença de FSR.

Ao se correlacionar o padrão do fluido com o efeito de diferentes modalidades de tratamentos observou-se que o padrão de EMC avançado apresenta maior resistência a diferentes modalidades de tratamento (Lee et al., 2018). Existe consenso na literatura de que a cronicidade dos sintomas é fator de risco para pior prognóstico visual (Witschel; Font 1976; Augsburger; Shields; Moffat, 1981; Anand; Augsburger; Shields, 1989; Bottoni; Tervaert; Deutman, 1990; Shields et al., 2001, 2020; Lee et al., 2018). No presente estudo, características de cronicidade estavam presentes na TCO em 100% dos casos e os autores atribuem a estas alterações a ausência de melhora da AV de alto contraste e subjetiva e o reduzido efeito na diminuição da espessura do subcampo central acessada por TCO. Portanto, para minimizar os riscos de perda visual, é necessária suspeição diagnóstica e encaminhamento precoces para tratamento e seguimento adequados. Para isso, preconizam-se estratégias de disseminação do conhecimento sobre a doença entre os médicos oftalmologistas não especialistas em oncologia ocular, e a integração dos centros de oncologia ocular com a rede de assistência pública e privada.

Apesar de indicado como tratamento de escolha por diversos autores e ter alterado o prognóstico visual em longo prazo, a PDT com verteporfina carrega riscos inerentes como isquemia macular, rotura ou atrofia do EPR, efusão coroidal, hemorragia perifoveal, atrofia da coroide ou retina externa, fibrose submacular, membrana neovascular e neuropatia óptica. Ademais, ainda não existe definição do protocolo ideal para o tratamento dos HCC. No cenário brasileiro, no SUS não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o hemangioma de coroide e a PDT não está disponível. O *LASER* utilizado na PDT não possui mais registro na ANVISA. Todos os pacientes da presente amostra haviam recebido tratamento prévio com agentes antiangiogênicos sem resolução do quadro. Nenhum havia recebido *LASER*, TTT, PDT ou qualquer modalidade de radioterapia. A localização próxima à fóvea ou ao disco óptico e o desejo de tentar terapia farmacológica antes de qualquer terapia que pudesse também destruir tecidos adjacentes ao hemangioma levaram a este cenário.

Racionalizando, a dificuldade de acesso e o receio acerca dos efeitos adversos da radioterapia; a indisponibilidade do tratamento com PDT; o risco inerente de perda visual permanente após o tratamento das lesões maculares com fotocoagulação a *LASER* ou TTT e a refratariedade no uso de agentes antiangiogênicos ou esteroides isolados justificam que novas abordagens terapêuticas sejam investigadas.

A classe de betabloqueadores, como o metoprolol utilizado neste estudo, é amplamente empregada no campo da oftalmologia. O uso é consagrado nas terapias antiglaucomatosas (Zimmerman, 1993) e para o tratamento de hemangiomas infantis perioculares (Snir et al., 2011; Spiteri Cornish; Reddy, 2011), mas o emprego em diversas outras condições já foi relatado, conforme exposto nas Tabelas 4A, 4B e 4C. Como exemplos: casos de tumores irianos (Gummi, Stahl; Marsh, 2018; Robertson, Izquierdo-Serra et al., 2020; Elder; Bekhor, 2021), coriorretinopatia serosa central (Kianersi; Farnaz, 2008; Chrapek et al., 2015; Chen et al., 2020), tumores vasculares da retina (Karimi et al., 2020), retinopatia da prematuridade (Filippi et al., 2015), como adjuvante no controle de inflamação ocular (Er et al., 2002) e no tratamento do edema macular diabético, no uso de colírios para prevenção de crises de migrânea (Migliazzo; Hagan, 2014) e até mesmo para controle do tremor essencial de cirurgiões (Elman et al., 1998; Fargen; Turner; Spiotta, 2016; Rui et al., 2018; Roizenblatt et al., 2020).

Estudos *in vitro* demonstraram que o propranolol, um betabloqueador como o metoprolol usado no presente estudo, inibe a angiogênese pela atenuação da proliferação, migração e diferenciação de células endoteliais. Além disso o propranolol é capaz de reduzir a expressão aumentada de VEGF e a indução da fosforilação da tirosina do receptor de VEGF tipo 2, inibindo a ativação do sinal extracelular regulado pela cinase -1 e -2 e a secreção da enzima metaloproteinase da matriz tipo 2, uma matriz de degradação extracelular. Ademais, o propranolol se mostrou capaz de regular, de maneira dose dependente, os níveis aumentados de VEGF, fator induzido por hipóxia do tipo 1 e os níveis de expressão do RNA mensageiro do fator de crescimento dependente da insulina tipo 1, que estão envolvidos no processo de neovascularização (Nourinia et al., 2015). *In vivo*, quando empregado para o tratamento do hemangioma infantil, o efeito do propranolol pode

ser dividido em: inicial - decorrente da vasoconstrição secundária à redução do óxido nítrico; intermediário - decorrente do bloqueio de sinais pró-angiogênico (VEFG, fator básico de crescimento de fibroblastos, metaloproteinasas de matriz do tipo 2 e 9 e fator induzido pela hipóxia do tipo 1); e tardio - resultante da indução de apoptose nas células endoteliais proliferativas (Storch; Hoeger, 2010; Rotter; de Oliveira, 2017). Sabidamente, o uso do propranolol via oral não promoveu resultados positivos em pacientes com HCC sintomáticos (Tanabe et al., 2013; Sancho et al., 2018).

A via intravítrea, usada no presente estudo, pode promover maiores concentrações da droga na retina e coróide quando comparada com outras vias de administração (Martini et al., 2011; Mains et al., 2012; Liu et al., 2015; Nourinia et al., 2015). Os autores acreditam que betabloqueadores, quando aplicados intravítreo, vencem as barreiras oculares, potencialmente atingindo o local de ação esperado, rapidamente, aumentando a biodisponibilidade da droga e reduzindo a chance de efeitos adversos sistêmicos, como bradicardia, broncoespasmo, hipoglicemia e hipotensão. Adicionalmente, medicações intravítreas podem manter níveis terapêuticos por maiores períodos e, conseqüentemente, reduzir a necessidade de retratamentos (Nourinia et al. 2015; de Paiva et al., 2021). Por outro lado, o potencial risco de toxicidade ocular dessas medicações injetadas no vítreo deve ser investigado. O betabloqueador utilizado neste estudo foi o metoprolol (Betacris®, tartarato de metoprolol 1mg/ml, Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, Brasil), um agente  $\beta_1$  seletivo, sem efeito estabilizador de membrana nem atividade agonista parcial. Estudos *in vitro*, experimentais e em humanos racionalizaram essa escolha. Um estudo *in vitro* investigou a citotoxicidade de diferentes betabloqueadores (propranolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, pindolol, timolol e bisoprolol), utilizando culturas de células do epitélio corneano e do EPR; comparando, ainda, com queratócitos e fibroblastos da pele humana para avaliar se a toxicidade seria dependente do tecido de origem. Observou-se que a citotoxicidade ocorre rapidamente, principalmente nos primeiros 30 minutos de exposição; que a toxicidade dos betabloqueadores não é dependente do tecido de origem; e que dentro da classe existe diferenças no perfil de toxicidade, sendo a ordem decrescente de citotoxicidade: propranolol > labetalol > alprenolol >

metoprolol > bisoprolol > timolol > pindolol > atenolol. Os autores discutem que dentro dos medicamentos testados, apenas o timolol possui apresentação comercialmente disponível na concentração de 0,25% e 0,5%, que seria cerca de 2,5 x maior que a concentração citotóxica identificada no estudo. Ressaltam, ainda, que *in vivo* espera-se a diluição da droga rapidamente após a instilação e especulam que a concentração que atinge o EPR seja reduzida (Cheong et al., 2008). Diante do exposto, o perfil de citotoxicidade *in vitro* do metoprolol não é desfavorável.

O uso de metoprolol associado com tansulosina e bromocriptina (que possuem, em comum, o mecanismo de ação por meio de GPCRs), via intraperitoneal ou sonda gástrica, demonstrou efeito protetor nos fotorreceptores (cones) em modelo pré-clínico experimental (ratos *Abca4<sup>-/-</sup>Rdh9<sup>-/-</sup>*) de degeneração retiniana induzida pela luz. Esse mesmo estudo mostrou a presença dos receptores desses medicamentos na retina humana identificando a sequência de RNA (tecido proveniente de doadores e banco de tecidos) e ainda confirmou a seletividade do metoprolol como agonista do receptor adrenérgico  $\beta_1$  acoplado à proteína G estimuladora, sem ação em outros 314 GPCRs testados (Orban et al., 2018). O efeito do uso isolado ou associado de metoprolol, bromocriptina, doxazosina e/ou tansulosina em modelo animal de retinopatia diabética foi avaliado. A via utilizada foi intraperitoneal, com doses diárias. Os resultados revelaram que a monoterapia de todos os agentes testados foi capaz de inibir o aumento de superóxidos induzidos pela retinopatia diabética, promovendo evidência de efeito sobre o estresse oxidativo. Quando avaliada a associação de diferentes drogas, doses menores foram capazes de promover o mesmo efeito, sugerindo efeito sinérgico e envolvimento de diferentes vias de sinalização no estresse oxidativo induzido pelo diabetes. As associações também foram capazes de inibir o aumento de proteínas pró-inflamatórias iNOS e ICAM1, e da toxicidade induzida por leucócitos em células endoteliais. Quando avaliado o tratamento com associações que empregavam o metoprolol, ao longo de oito meses, observou-se redução, de maneira estatisticamente significativa, da degeneração capilar e da permeabilidade da retina neste modelo animal de diabetes (Kern et al., 2021).

A toxicidade é definida como o grau em que uma substância ou composto químico pode causar danos ou efeitos adversos ao organismo, ou seja, se refere à



medida que uma droga pode ser prejudicial à saúde do paciente. Pode ser influenciada por fatores como dose e frequência empregadas, duração da exposição, via de administração e individualidade biológica. A administração de betabloqueadores intravítreo, como o metoprolol deste protocolo, demanda investigação do potencial de toxicidade para os tecidos oculares e sistêmicos.

A segurança do uso intravítreo de tartarato de metoprolol (concentrações de 50 mcg e 100 mcg) em olho de coelhos da linhagem *New Zealand* foi estudada. Os resultados foram ausência de: evidências clínicas de toxicidade aguda, alterações entre o ERG basal, um e sete dias após a intervenção, sinais histológicos de toxicidade para córnea e retina, processo inflamatório ou alterações da PIO (de Paiva et al., 2021).

Nosso grupo de pesquisa publicou um caso piloto que avaliou o uso compassivo de metoprolol intravítreo na dose de 50 mcg em um paciente com HCC, que apresentava refratariedade ao tratamento com agentes antiangiogênicos, não consentia com fotocoagulação ou radioterapia e não tinha acesso à PDT. O paciente recebeu duas aplicações, com intervalo de quatro semanas e fez seguimento de nove semanas. Não foram identificados sinais de toxicidade ocular, houve redução do FSR, a AV apresentou melhora limitada não acompanhada de melhora significativa na avaliação microperimétrica (índice de integridade macular e média da sensibilidade) (Jorge et al., 2022). Na ocasião da elaboração deste relato, realizou-se busca avançada nas plataformas de referência como *Medline* e nenhum estudo acerca do uso intravítreo de betabloqueadores para casos de HCC foi localizado. O referido paciente participou do presente estudo (P<sub>2</sub>).

A escolha da dose de 50 mcg de tartarato de metoprolol se baseou no estudo experimental com camundongos da linhagem *New Zealand* que não apresentaram sinais de toxicidade ocular aguda após IVT desta medicação (de Paiva et al., 2021). Influenciou a opção pela menor dose testada experimentalmente (50 mcg) a apresentação da medicação (1 mg/ml) e o volume a ser aplicado na cavidade vítrea. Optando-se pela dose de 50 mcg, o volume correspondeu ao mesmo das IVT de agente antiangiogênicos, universalmente realizadas para tratamento de doenças oculares como o edema macular diabético e degeneração macular relacionada à idade. Adicionalmente, a dose de 50 mcg havia sido utilizada no caso piloto sem

sinais de toxicidade (Jorge et al., 2022). Finalmente, a dose foi semelhante à de propranolol utilizada IVT por Karimi et al. (2020) para o tratamento de um paciente com hemangioma capilar da retina, também sem alterações no estudo eletrofisiológico.

Nenhuma alteração de padrão em quaisquer respostas do *ffERG* foi detectada entre a avaliação inicial e quatro semanas após IVT de metoprolol no presente estudo. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo animal (de Paiva et al. 2021) e em protocolo de pesquisa semelhante, desenvolvido posteriormente, incluindo pacientes com coriorretinopatia serosa central (Gonçalves; Scott; Jorge, 2022; Gonçalves et al., 2022). De maneira análoga, não houve diferença estatisticamente significativa da PIO ou sinais clínicos de toxicidade ocular ao longo do estudo. O caráter seletivo, a dose utilizada, via de administração e reduzida quantidade de receptores  $\beta_1$  presentes no corpo ciliar racionalizaram a ausência de efeitos na PIO. Em contrapartida, acerca do valor da espessura retiniana no subcampo central, observou-se redução, ainda que discreta e sem significância estatística, em quatro dos cinco olhos do estudo.

O ponto positivo deste estudo é o pioneirismo em demonstrar a segurança do uso intravítreo de metoprolol *in vivo* na dose de 50 mcg, em curto prazo. Para isto foram utilizados teste funcional e estruturais (TCO, autofluorescência e retinografia colorida). O teste funcional escolhido foi o ERG, pelo caráter objetivo e por ser empregado pela comunidade científica em estudos que avaliam a toxicidade ocular de medicamentos. Outros testes funcionais, como o teste de sensibilidade ao contraste, visão de cores e a microperimetria possuem caráter subjetivo e poderiam ter os resultados prejudicados ou questionáveis pelo prejuízo visual significativo apresentado por todos os participantes da amostra. Os resultados do presente estudo encorajaram a realização de protocolo de pesquisa com esta medicação em outras condições oculares. Nosso grupo avaliou o uso dessa abordagem em pacientes com coriorretinopatia serosa central, refratários a tratamentos prévios e sem acesso à PDT. Os resultados foram positivos para o controle do fluido, redução da espessura da coroide e melhora da AV, sem sinais clínicos de toxicidade ocular ou alterações nas ondas do ERG (Gonçalves; Scott; Jorge, 2022; Gonçalves et al., 2022).

O presente estudo apresentou algumas limitações: não avaliou a absorção sistêmica da medicação após IVT, sendo importante ressaltar que a dosagem escolhida foi 4.000 vezes menor que dose oral preconizada para o tratamento sistêmico de hipertensão arterial, portanto espera-se mínimo efeito sistêmico, sem efeitos adversos. Nenhum efeito clínico sistêmico foi identificado ao longo do estudo; não avaliou a meia vida da medicação no meio intraocular. Sabidamente, a meia vida de uma medicação aplicada intravítreo pode variar de horas (soluções de baixo peso molecular) a semanas (anticorpos), e que a característica de lipossolubilidade e o tamanho molecular interferem na distribuição e remoção. Acredita-se que o estudo de meia vida da medicação em modelos animal e humano demandaria a coleta repetida de amostras intraoculares com quantificação, o que acarretaria riscos inerentes e poderia desencadear alterações inflamatórias que dificultariam a interpretação dos resultados; não avaliou alterações qualitativas ou quantitativas do endotélio corneano, que poderiam ter sido acessadas por meio da microscopia especular. Estudos demonstraram que não houve alterações no endotélio vascular após injeções repetidas de agentes antiangiogênicos (Benítez-Herreros et al., 2010; Guzel et al., 2017; Lass et al., 2018; Joshi; Naik; Sarkar, 2019) e implantes de dexametasona (Ilhan et al., 2015). Apesar do uso tópico de betabloqueadores por longo período em estudo animal ter demonstrado alterações endoteliais (Matsuda et al., 1989), resultados semelhantes não foram encontrados em estudos com humanos (Alanko; Airaksinen, 1983; Beneyto; Pérez, 1998). Por se tratar de um exame rápido, reprodutível e não invasivo, a microscopia especular poderia ter sido empregada como ferramenta adicional no presente protocolo. A análise qualitativa pré e pós-intervenção da angiografia fluoresceínica poderia corroborar a ausência de sinais de vasculite retiniana subclínica aumentando a sensibilidade de detecção deste parâmetro de segurança avaliado. A avaliação da lesão coroidal realizada com TCO de domínio espectral, que possui menor capacidade de resolução da coroide e da junção esclero-coroide. Não foi utilizada seringa de alta precisão para a realização da IVT. Por outro lado, foi padronizado o modelo da seringa utilizada em todos os casos. O tempo de seguimento de quatro semanas não permite a avaliação dos efeitos em longo prazo. Devido à cronicidade e continuidade dos danos provocados pela doença na função visual, o emprego de longos períodos de seguimento poderia identificar alterações que desencadeariam dúvidas na

interpretação: seriam resultantes da deterioração da função visual pela doença em estudo, ou sinais de toxicidade da intervenção? Portanto, optou-se por desenho de estudo com seguimento curto, para fortalecer o critério temporal entre a intervenção e possíveis desfechos. Além disso, o período de estudo seria suficiente baseado na meia-vida dos estudos experimentais.

Em resumo, o estudo permite concluir que é segura a IVT de metoprolol, na dose de 50 mcg em 0,05 ml, *in vivo*, em olhos fácicos, não vitrectomizados, com diagnóstico de HCC e FSR e intrarretiniano crônicos. Não obstante, os resultados de AV e comportamento do fluido relatados não podem ser extrapolados para todos os casos de HCC, haja visto que estudos prévios demonstraram que casos crônicos possuem maior resistência aos tratamentos e pior prognóstico visual. Além disso, processo análogo ao identificado em hemangiomas infantis, no qual ocorrem diferentes perfis de expressão de receptores adrenérgicos, a depender da fase clínica, não foi descartado nos HCC. Adicionalmente, nenhuma conclusão acerca da segurança desta dose em longo prazo, de injeções recorrentes de metoprolol, da segurança de outras doses e de taquifilaxia pode ser realizada. Por fim, servem de base para a realização de futuros estudos, com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento.

## ***6. Conclusões***

---

Após análise dos resultados, observou-se que não houve sinais de toxicidade ocular aguda (quatro semanas) após a IVT de tartarato de metoprolol na dose de 50 mcg em 0,05 ml em pacientes com HCC e não vitrectomizados, evidenciados pela ausência de:

- Mudanças nas alterações detectadas nas ondas eletrorretinográficas dos olhos acometidos pelo HCC, registradas por meio de eletrodos DTL seguindo os parâmetros recomendados pela ISCEV na consulta inicial e quatro semanas após administração IVT de metoprolol;
- Alterações da AV pré e quatro semanas após a administração IVT de metoprolol;
- Sinais inflamatórios do segmento anterior (escore de células e *flare*, opacidade ou edema corneano, presença de preceptados ceráticos, focos de atrofia ou irregularidade da íris ou opacidades do cristalino e saco capsular) e posterior (células na cavidade vítrea, hemorragias, isquemia ou vasculite da retina) na consulta inicial e nas consultas subsequentes à administração IVT de metoprolol;
- Alterações da PIO na consulta inicial e nas consultas subsequentes à administração IVT de metoprolol;
- Variações no padrão de autofluorescência inicial e quatro semanas após a administração IVT de metoprolol;
- Variações na espessura e arquitetura da retina e suas camadas, acessado por meio da TCO na consulta inicial e quatro semanas após a administração IVT de metoprolol.

## ***7. Referências Bibliográficas<sup>2</sup>***

---

---

<sup>2</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

- A. Neto M, Rascado RR, Bendhack LM. Receptores b-adrenérgicos no sistema cardiovascular. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*. 2006;39(1):3-12.
- Ábarzúa-Araya A et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1045-9.
- Ablad B et al. A survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1975;36(Suppl 5):7-23.
- Aggarwal D et al. A Randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross over study evaluating the efficacy and safety of timolol ophthalmic solution as an acute treatment of migraine. *Kans J Med*. 2020;13(Suppl 2):2-5. eCollection 2020.
- Aizman A et al. Palladium 103 (103Pd) plaque radiation therapy for circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1652-6.
- Akingbehin T, Villada JR. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(9):519-23.
- Alanko HI, Airaksinen PJ. Effects of topical timolol on corneal endothelial cell morphology in vivo. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(5):615-21.
- Allen AE, Martial FP, Lucas RJ. Form vision from melanopsin in humans. *Nat Commun*. 2019;10(1):2274.
- Alm A et al. The effect of metoprolol on intra-ocular pressure in glaucoma. A pilot study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979;57(2):236-42.
- Alm A, Wickström CP. Effects of systemic and topical administration of metoprolol on intraocular pressure in healthy subjects. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980;58(5):740-7.
- Anand R, Augsburger JJ, Shields JA. Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(9):1338-42.
- Arch JR. beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur J Pharmacol*. 2002;440(2-3):99-107.
- Arnold RW et al. The effect of wrist rest, caffeine, and oral timolol on the hand steadiness of ophthalmologists. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(7):250-3.
- Asanad S et al. The retinal choroid as an oculo-vascular biomarker for Alzheimer's dementia: A histopathological study in severe disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:775-783.



- Augsburger JJ, Shields JA, Moffat KP. Circumscribed choroidal hemangiomas: long-term visual prognosis. *Retina*. 1981;1(1):56-61.
- Augsburger JJ, Freire J, Brady LW. Radiation therapy for choroidal and retinal hemangiomas. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;30:265-80.
- Augusto GAT et al. Uso de beta bloqueadores em cirurgias oftalmológicas por médicos residentes em Oftalmologia da cidade de Curitiba-PR. In: 42º SIMASP, 2019, Curitiba-PR.
- Avcı R, Deutman AF. Treatment of central serous choroidopathy with the beta receptor blocker metoprolol (preliminary results)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1993;202(3):199-205.
- Bach M et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126(1):1-7.
- Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(3):214-21.
- Bazin L, Gambrelle J. Combined treatment with photodynamic therapy and intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for circumscribed choroidal hemangioma. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(10):798-802.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª Ed. Tradução: Dalmaz C. et al. Porto Alegre: Artmed, 2017. 1016p.
- Beneyto P, Pérez TM. Effect of continued treatment with timolol maleate on corneal endothelium: a fluorophotometric study. *Cornea*. 1998;17(6):600-3.
- Benítez-Herreros J et al. Morphometric analysis of corneal endothelium after intravitreal ranibizumab (Lucentis) in age-related macular degeneration treatment. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(10):329-32.
- Berk DR, Culican SM, Bayliss SJ. Scleral hemangioma: case report and response to propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):e16-7.
- Bhagey J, James B. Topical timolol prevented migraine attacks. *Eye (Lond)*. 2004;18(7):751.
- Black JW et al. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet*. 1964;1(7342):1080-1.
- Blasi MA et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: five-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1630-7.

Boixadera A et al. Prospective clinical trial evaluating the efficacy of photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology*. 2009;116(1):100-105.e1.

Bonnet M, Francoz-Taillanter N. Cavernous hemangioma of the choroid (clinical review of 10 cases). *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1981;81(4-5):455-8.

Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(4):215-20.

Bottoni F, Tervaert DC, Deutman AF. Fluorescein angiographic findings and results of laser treatment in circumscribed choroidal hemangioma. *Int Ophthalmol*. 1990;14(4):259-65.

Boucek RJ Jr et al. Propranolol responsiveness in vascular tumors is not determined by qualitative differences in adrenergic receptors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):772-6.

Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207.

Brogden RN et al. Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*. 1977;14(5):321-48.

Bron, A, Tripathi R, Tripathi B. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit, Comparative Anatomy of the Visual Apparatus*. Chapman & Hall Medical; 1997.

Brouwer AH et al. Effects of DTL electrode position on the amplitude and implicit time of the electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2020;140(3):201-9.

Brown TM et al. Melanopsin-based brightness discrimination in mice and humans. *Curr Biol*. 2012;22(12):1134-41.

Browning DJ. Nadolol in the treatment of central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(6):770-1.

Bucheli J, Aeschlimann J, Gloor B. The influence of metoprolol eye drops on intraocular pressure (author's transl). *Klin Monbl Augenheilkd*. 1980;177(2):146-50.

Burvenich H. Metipranolol associated granulomatous anterior uveitis: not so uncommon as thought. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1995;257:63-6; discussion 66-7.

Calvo M et al. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. *Int J Dermatol*. 2013;52(5):603-4.

Calzetti S et al. Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(9):814-9.

Calzetti S et al. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(10):893-7.

Carden SM. Role of the adrenergic system in a mouse model of oxygen-induced retinopathy: Antiangiogenic effects of beta-adrenoreceptor blockade. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(4):380.

Casini G et al. The  $\beta$ -adrenergic system as a possible new target for pharmacologic treatment of neovascular retinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014;42:103-29.

Cennamo G et al. Evaluation of vascular changes with optical coherence tomography angiography after ruthenium-106 brachytherapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Eye (Lond)*. 2018;32(8):1401-1405.

Chakkittakandiyil A et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):28-31.

Chambers CB et al. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012;28(2):103-6.

Chan H et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1739-47.

Chan RV et al. Proton beam irradiation using a light-field technique for the treatment of choroidal hemangiomas. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):209-16.

Chen LC et al. Oral Treatment of Central Serous Chorioretinopathy Patients Using Propranolol Tablets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Oct 23;13(11):336.

Cheong HI et al. In vitro cytotoxicity of eight beta-blockers in human corneal epithelial and retinal pigment epithelial cell lines: comparison with epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(4):1070-6.

Chiam PJ. Topical beta-blocker treatment for migraine. *Int Ophthalmol*. 2012;32(1):85-8.

Chisholm KM et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor expression in vascular tumors. *Mod Pathol*. 2012;25(11):1446-51.

Chrapek O, Spacková K, Reháč J. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta blockers. *Cesk Slov Oftalmol*. 2002;58(6):382-6.

Chrapek O et al. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blocker metipranolol. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(1):120-3.

Chung SM. Can topical beta blockers be successful for acute migraine management? *Mo Med.* 2014;111(4):294-6.

Ciudad Blanco C et al. Episcleral infantile hemangioma successfully treated with topical timolol. *Dermatol Ther.* 2015;28(1):22-4.

Constable PA et al. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol.* 2017;134(1):1-9. Erratum in: *Doc Ophthalmol.* 2017;134(2):155.

Cossack M et al. Timolol eyedrops in the treatment of acute migraine attacks: A randomized crossover study. *JAMA Neurol.* 2018;75(8):1024-1025.

Dacey DM et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature.* 2005;433(7027):749-54.

Dantas AM. *Anatomia do Aparelho Visual.* 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 888p.

Dawidek GM, Robinson MI. Beta-adrenergic receptors in human anterior optic nerve: an autoradiographic study. *Eye (Lond).* 1993;7(Pt 1):122-6.

Dawson WW, Trick GL, Litzkow CA. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979;18(9):988-91.

de Paiva MRB et al. Assessment of the safety of intravitreal injection of metoprolol tartrate in rabbits. *Doc Ophthalmol.* 2021;142(1):75-85.

Dexter JK, Cady RK. Ophthalmic beta blockers: treatment for acute migraine? *Mo Med.* 2014;111(4):292-3.

Di Nicola M et al. Photodynamic Therapy for Circumscribed Choroidal Hemangioma in 79 Consecutive Patients: Comparative Analysis of Factors Predictive of Visual Outcome. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(10):1024-33.

Dixon RA et al. Structural features required for ligand binding to the beta-adrenergic receptor. *EMBO J.* 1987;6(11):3269-75.

Dowling JE. Retina: An overview. *Encyclop Neurosc.* 2009;159-69.

Durrani AF et al. Treatment of choroidal hemangioma with photodynamic therapy and bevacizumab. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(6):533-535.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy*

Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.

Elena PP et al. Beta adrenergic binding sites in the human eye: an autoradiographic study. J Ocul Pharmacol. 1990;6(2):143-9.

Elizalde J et al. Photodynamic therapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. Can J Ophthalmol. 2012;47(1):16-20.

Elman MJ et al. The effect of propranolol versus placebo on resident surgical performance. Trans Am Ophthalmol Soc. 1998;96:283-91; discussion 291-4.

Er H et al. Effects of L-NAME and timolol on aqueous IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha and NO levels after Nd:YAG laser iridotomy in rabbits. Eur J Ophthalmol. 2002;12(4):281-6.

Fabianová J, Porubská M, Cepilová Z. Central serous chorioretinopathy--treatment with beta blockers. Cesk Slov Oftalmol. 1998;54(6):401-4.

Fargen KM, Turner RD, Spiotta AM. Factors that affect physiologic tremor and dexterity during surgery: A primer for neurosurgeons. World Neurosurg. 2016;86:384-9.

Ferreira JJ et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Mov Disord. 2019;34(7):950-8.

Filippi L et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. J Pediatr. 2013;163(6):1570-1577.e6.

Filippi L et al. Infantile hemangiomas, retinopathy of prematurity and cancer: a common pathogenetic role of the  $\beta$ -adrenergic system. Med Res Rev. 2015;35(3):619-52.

Filloy A et al. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. Can J Ophthalmol. 2015;50(3):242-8.

Finger PT. Radiation therapy for exudative choroidal hemangioma. Indian J Ophthalmol. 2019;67(5):579-581.

Frambach DA et al. Beta adrenergic receptors on cultured human retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990;31(9):1767-72.

Frau E et al. Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. Arch Ophthalmol. 2004;122(10):1471-5.

French BR, Singh NN. Beta blocking eye drops in acute migraine: a novel use of an old drug. Mo Med. 2014;111(4):289-91.

Frishman WH. Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *Am J Med.* 2008;121(11):933-4.

Fuchs AV et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) in circumscribed choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(1):7-11.

Fusi-Rubiano W et al. Oral medications for central serous chorioretinopathy: a literature review. *Eye (Lond).* 2020;34(5):809-824.

Galitzky J et al. Lipolytic effects of conventional beta 3-adrenoceptor agonists and of CGP 12,177 in rat and human fat cells: preliminary pharmacological evidence for a putative beta 4-adrenoceptor. *Br J Pharmacol.* 1997;122(6):1244-50.

Gambrelle J, Kivelä T, Grange JD. Sturge-Weber syndrome: decrease in intraocular pressure after transpupillary thermotherapy for diffuse choroidal haemangioma. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):190-3.

García-Arumí J, Ramsay LS, Guraya BC. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology.* 2000;107(2):351-6; discussion 357.

Gericke A, Böhmer T, Michel MC.  $\beta$ 3-adrenoceptors: a drug target in ophthalmology? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2013;386(4):265-7.

Gill HS, Simpson R. Transpupillary thermotherapy in the management of juxtapapillary and parafoveal circumscribed choroidal hemangioma. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(6):729-33.

Gonçalves AN et al. Safety of intravitreal metoprolol in eyes with central serous chorioretinopathy. *Doc Ophthalmol.* 2022;145(3):211-219.

Gonçalves AN, Scott IU, Jorge R. Alternative management of central serous chorioretinopathy using intravitreal metoprolol. *Int J Retina Vitreous.* 2022;8(1):50.

Granneman JG. The putative beta4-adrenergic receptor is a novel state of the beta1-adrenergic receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(2):E199-202.

Guagnini AP, De Potter P, Levecq L. Photothérapie dynamique des hémangiomes choroïdiens [Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangiomas]. *J Fr Ophthalmol.* 2006;29(9):1013-7.

Gummi R, Stahl ED, Marsh JD. Topical timolol for an iris hemangioma. *J AAPOS.* 2018;22(2):156-158.

Gündüz AK et al. Circumscribed choroidal hemangioma: Comparative efficacy of transpupillary thermotherapy, indocyanine green-enhanced transpupillary thermotherapy, and photodynamic therapy and analysis of baseline clinical features effecting treatment outcomes. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;36:102529.

- Gündüz K. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(3):316-27.
- Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(2):255-6.
- Gupta M et al. Efficacy of photodynamic therapy in circumscribed choroidal haemangioma. *Eye (Lond)*. 2004;18(2):139-42.
- Guzel H et al. The effect and safety of intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium in the treatment of diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(1):5-8.
- Hagan III JC. Letter to the Editor: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross over study evaluating the efficacy and safety of timolol ophthalmic solution as an acute treatment of migraine. 2020;13(Suppl 2):29-30.
- Hannouche D et al. Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1780-4.
- Hanu-Cernat LM et al. Propranolol--an aid to microvascular surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(2):171-2.
- Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):437-59.
- Helfand M et al. Drug Class Review: Beta Adrenergic Blockers: Final Report Update 4 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009.
- Ho YF et al. Clinical outcomes and predictors of response to photodynamic therapy in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: A retrospective case series. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197088.
- Höcht S et al. Proton or photon irradiation for hemangiomas of the choroid? A retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2):345-51.
- Hoffmann MB et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*. 2021;142(1):5-16.
- Hsu CC et al. Combination photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab used to treat circumscribed choroidal hemangioma. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(10):473-7.
- Huang S et al. Symptomatic circumscribed choroidal hemangioma undergoing PDT: VA outcomes. *Optom Vis Sci*. 2009;86(3):286-9.
- Humayun UM et al. Quantitative measurement of the effects of caffeine and propranolol on surgeon hand tremor. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(3):371-4.

Hussey KA, Hadyniak SE, Johnston RJ Jr. Patterning and Development of Photoreceptors in the Human Retina. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:878350. eCollection 2022.

Hutchinson AK et al. The Use of  $\beta$ -Blockers for the Treatment of Periocular Hemangiomas in Infants: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019;126(1):146-55.

I Karska-Basta I et al. Effect of photodynamic therapy with verteporfin on tumor thickness and best corrected visual acuity in patients with circumscribed choroidal hemangioma: a single-center experience. *J Physiol Pharmacol.* 2021;72(5):721-9.

Ilhan N et al. Effect of intravitreal injection of dexamethasone implant on corneal endothelium in macular edema due to retinal vein occlusion. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(4):294-7.

Ishikawa H et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2000;104(3):179-82.

Izquierdo-Serra J et al. Iris hemangioma of the newborn: Regression after topical timolol. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(2):e69-e71.

Jamison A, Cauchi P, Gilmour DF. Photodynamic Therapy for Circumscribed Choroidal Haemangioma in a Scottish Cohort. *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(5):322-30.

Jarrett WH 2<sup>nd</sup> et al. Clinical experience with presumed hemangioma of the choroid: radioactive phosphorus uptake studies as an aid in differential diagnosis. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1976;81(5):862-70.

Ji Y et al. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):24-32.

Johnsson G, Regårdh CG, Sölvell L. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic beta1-receptor antagonist metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1975;36(Suppl 5):31-44.

Jorge R et al. Alternative management of circumscribed choroidal hemangioma using intravitreal metoprolol. *Retin Cases Brief Rep.* 2022;16(1):106-10.

Joshi M, Naik MP, Sarkar L. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor on corneal endothelial cell count and central corneal thickness in Indian population. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(7):2429-32.

Junejo MS et al. Role of topical beta blockers in regression of infantile capillary hemangioma. *Pak J Med Sci.* 2021;37(7):1935-1938.

Jurklics B et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):84-9.



Jurklies B, Bornfeld N. The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(5):393-6.

Kamal A, Watts AR, Rennie IG. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Eye (Lond)*. 2000;14(Pt 5):701-5.

Kamalarajah S, Johnston PB. Bilateral anterior uveitis associated with 0.3% minims metipranolol. *Eye (Lond)*. 1999;13(Pt 3a):380-1.

Karimi S et al. Intravitreal injection of propranolol for the treatment of retinal capillary hemangioma in a case of Von Hippel-Lindau. *Retin Cases Brief Rep*. 2020;14(4):305-9.

Kassif Y, Rehany U, Rumelt S. Metoprolol responding uveitis. *Eye (Lond)*. 2004;18(1):41-3.

Kassif Y, Rehany U, Rumelt S. Metoprolol responding uveitis: reply. *Eye*. 2005;19:720.

Kaumann AJ. Four beta-adrenoceptor subtypes in the mammalian heart. *Trends Pharmacol Sci*. 1997;18(3):70-6. Erratum in: *Trends Pharmacol Sci* 1997;18(5):181.

Kawarai M, Koss MC. Sympathetic vasodilation in the rat anterior choroid mediated by beta(1)-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*. 1999;386(2-3):227-33.

Kern TS et al. Regulation of Adrenergic, Serotonin, and Dopamine Receptors to Inhibit Diabetic Retinopathy: Monotherapies versus Combination Therapies. *Mol Pharmacol*. 2021;100(5):470-479.

Kianersi F, Farnaz F. Effects of propranolol in patients with central serous chorioretinopathy. *J Res Med Sci*. 2008;13(3):103-7.

Kivelä T et al. Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology*. 2003;110(10):1977-82.

Koch-Weser J. Drug therapy: metoprolol. *N Engl J Med*. 1979;301(13):698-703.

Koller WC, Biary N. Metoprolol compared with propranolol in the treatment of essential tremor. *Arch Neurol*. 1984;41(2):171-2.

Krieglstein GK. The long-term ocular and systemic effects of topically applied metoprolol tartrate in glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1981;59(1):15-20.

Krohn J et al. Circumscribed choroidal haemangioma: clinical and topographical features. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1448-52.

Kugamoorthy P, Spears DA. Management of tachyarrhythmias in pregnancy - A review. *Obstet Med.* 2020;13(4):159-73.

Kumar A et al. Half-fluence photodynamic therapy in peripapillary circumscribed choroidal haemangiomas. *Int Ophthalmol.* 2022a;42(5):1605-1612.

Kumar A et al. Photodynamic therapy in the treatment of circumscribed choroidal hemangioma: Current perspectives. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022b;39:103000.

Kurian A et al. Short-term Efficacy and Safety of Topical  $\beta$ -Blockers (Timolol Maleate Ophthalmic Solution, 0.5%) in Acute Migraine: A Randomized Crossover Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(11):1160-6.

Kwon HJ et al. Treatment of serous macular detachment associated with circumscribed choroidal hemangioma. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(1):137-145.e1.

La Morgia C et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2016;79(1):90-109.

Lai K et al. Effectiveness and Safety of Intravitreal Injection of Conbercept as an Initial Treatment for Exudative Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Ophthalmologica.* 2020;243(6):436-43.

Lamb TD, Pugh EN Jr. Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5137-52.

Landau IM, Steen B, Seregard S. Photodynamic therapy for circumscribed choroidal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(5):531-6.

Larson SA, Oetting TA. Presumed iris hemangioma associated with multiple central nervous system cavernous hemangiomas. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(7):984-5.

Lasave AF, Serrano MA, Arevalo JF. Photodynamic therapy with verteporfin plus intravitreal bevacizumab for circumscribed choroidal hemangioma: 4 years of follow-up. *Retin Cases Brief Rep.* 2020;14(2):110-115.

Lass JH et al. Effects of repeated intravitreal aflibercept injection on the corneal endothelium in patients with age-related macular degeneration: outcomes from the re-view study. *Cornea.* 2018;37(5):596-601.

Latek D et al. G protein-coupled receptors--recent advances. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):515-29.

Lavine JA et al. Attenuation of choroidal neovascularization by  $\beta(2)$ -adrenoreceptor antagonism. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):376-82.

- Lavine JA et al.  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Antagonism Attenuates CNV Through Inhibition of VEGF and IL-6 Expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):299-308.
- Leber T. Fall von cavernösem Sarcom der Aderhaut. *Arch Ophthalmol*. 1868;14:221-7.
- Lee J et al. Retinal fluid changes and therapeutic effects in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma patients: a long-term follow up study. *BMC Ophthalmol*. 2018 Dec 13;18(1):321.
- Lee JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy of double dose photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma. *Retina*. 2019;39(2):392-397.
- Lee V, Hungerford JL. Proton beam therapy for posterior pole circumscribed choroidal haemangioma. *Eye (Lond)*. 1998;12(Pt 6):925-8.
- Levy-Gabriel C et al. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina*. 2009;29(2):170-5.
- Li J, Jin EZ, Liang JH. High-dose ruthenium-106 plaque therapy for circumscribed choroidal hemangioma: a retrospective study of 25 Chinese patients. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(3):425-430.
- Liu H et al. Effects of dosing protocol on distribution of propranolol in periocular tissues after topical ocular instillation. *Curr Eye Res*. 2015;40(6):638-45.
- Liu L et al. Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma in 22 Chinese patients: A retrospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:372-6.
- López-Caballero C et al. High-dose iodine-125 episcleral brachytherapy for circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):470-3.
- Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia Funcional*. 3º Ed. Atheneu, 2013. 360p.
- Madreperla SA et al. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1773-8; discussion 1779.
- Madreperla SA. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(11):1606-10.
- Mahdjoubi A et al. Treatment of exudative circumscribed choroidal hemangioma: Efficacy of fractionated proton therapy (20 Gray Relative Biological Effectiveness in 8 Fractions). *Retina*. 2019;39(4):692-9.

Mains J et al. A pharmacokinetic study of a combination of beta adrenoreceptor antagonists - in the isolated perfused ovine eye. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(2):393-401.

Mandal S et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for circumscribed choroidal hemangioma. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(3):248-51.

Markwell EL, Feigl B, Zele AJ. Intrinsically photosensitive melanopsin retinal ganglion cell contributions to the pupillary light reflex and circadian rhythm. *Clin Exp Optom.* 2010;93(3):137-49.

Martini D et al. Antiangiogenic effects of  $\beta_2$  -adrenergic receptor blockade in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *J Neurochem.* 2011;119(6):1317-29.

Masood I. Metoprolol responding uveitis. *Eye (Lond).* 2005;19(6):719-20; author reply 720.

Mathis T et al. Comparative effectiveness of proton beam versus photodynamic therapy to spare the vision in circumscribed choroidal hemangioma. *Retina.* 2021;41(2):277-286.

Matsuda M et al. The effect of long-term topical administration of commercial beta-blockers on the rat corneal endothelium. *Int Ophthalmol.* 1989;13(1-2):67-73.

Maynard ML, Zele AJ, Feigl B. Melanopsin-Mediated Post-Illumination Pupil Response in Early Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6906-13.

Melles RB, Wong IG. Metipranolol-associated granulomatous iritis. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(6):712-5.

Michels S et al. Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: a long-term follow-up. *Retina.* 2005;25(6):697-703.

Migliazzo CV, Hagan JC 3rd. Beta blocker eye drops for treatment of acute migraine. *Mo Med.* 2014;111(4):283-8.

Miki T, Sunada I, Higaki T. Studies on chorioretinitis induced in rabbits by stress (repeated administration of epinephrine). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1972;76(9):1037-45.

Morse LS. Intraocular tumors: A text and atlas. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* 2013;24(2):137.

Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(4):289-302.

Naidoff MA, Kenyon KR, Green WR. Iris hemangioma and abnormal retinal vasculature in a case of diffuse congenital hemangiomatosis. *Am J Ophthalmol.* 1971;72(3):633-44.

Naseripour M et al. Ruthenium-106 brachytherapy in the treatment of circumscribed choroidal hemangioma. *Retina.* 2018;38(5):1024-1030.

Ni N et al. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(3):377-9.

Nourinia R et al. Ocular Safety of Intravitreal Propranolol and Its Efficacy in Attenuation of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):8228-35.

O'Connor GR. Granulomatous uveitis and metipranolol. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(8):536-8.

Odom JV et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol.* 2016;133(1):1-9.

Oliver E, Mayor F Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(10):853-62.

Oosterhuis JA et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(3):315-21.

Orban T et al. A Combination of G Protein-Coupled Receptor Modulators Protects Photoreceptors from Degeneration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364(2):207-20.

Othmane IS et al. Circumscribed choroidal hemangioma managed by transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(1):136-7.

Ovadia SA et al. Local administration of  $\beta$ -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2015;74(2):256-62.

Ozkurt ZG, Slimani N, Demirci H. Evaluation of choroidal hemangioma and treatment with photodynamic therapy by using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(3):171-178.

Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol.* 2016a;61(1):51-8.

Painter SL, Hildebrand GD. Topical timolol maleate 0.5% solution for the management of deep periocular infantile hemangiomas. *J AAPOS.* 2016b;20(2):172-4.e1.

- Papastefanou VP et al. Analysis of long-term outcomes of radiotherapy and verteporfin photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(8):842-857.
- Patel NP et al. Metipranolol-associated nongranulomatous anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(6):843-4.
- Pérez-González D et al. Half-Dose Photodynamic Therapy as a Novel Treatment Protocol for Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1748.
- Perucca E, Pickles H, Richens A. Effect of atenolol, metoprolol, and propranolol on isoproterenol-induced tremor and tachycardia in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;29(4):425-33.
- Phillips JD et al. Expression of  $\beta$ -Adrenergic Receptor Subtypes in Proliferative, Involuting, and Propranolol-Responsive Infantile Hemangiomas. *JAMA Facial Plast Surg*. 2017;19(2):102-107.
- Pointdujour R et al. B-blockade affects simulator scores. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1893-1893.e3.
- Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):564-5.
- Porrini G et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology*. 2003;110(4):674-80.
- Porubanova M et al.  $\beta$ -blockers in the treatment of periocular infantile capillary haemangioma. *Neoplasma*. 2015;62(6):974-9.
- Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1958;122(4):480-8.
- Prichard BN. Risk-benefits of antihypertensive drugs--beta-blockers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1988;15(3):203-13.
- Provencio I et al. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*. 2000;20(2):600-5.
- Püttgen K et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160355.
- Qin YJ et al. Markers of the sympathetic, parasympathetic and sensory nervous system are altered in the human diabetic choroid. *Peptides*. 2021;146:170661.
- Qiu Y et al. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(8):845-50.

Ramasubramanian A, Shields CL. The current management of choroidal hemangioma. *Retina Today*. 2010: 52-5.

Ramasubramanian A et al. Autofluorescence of choroidal hemangioma in 34 consecutive eyes. *Retina*. 2010;30(1):16-22.

Rapizzi E, Grizzard WS, Capone A Jr. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(4):481-2.

Raval V et al. Understanding the structural changes following photodynamic and transpupillary thermotherapy for choroidal hemangioma using optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(12):2023-2028.

Riley T, Pleet AB. Metoprolol tartrate for essential tremor. *N Engl J Med*. 1979;301(12):663.

Ritland JS, Eide N, Tausjø J. External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(2):184-6.

Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 1992;39(4):591-620.

Robertson DM. Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(9):1155-61.

Robertson SJ, Elder JE, Bekhor PS. Infantile hemangioma affecting the iris. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(6):1579-1580.

Robson AG et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Doc Ophthalmol*. 2022;144(3):165-177.

Roizenblatt M et al. Association of weight-adjusted caffeine and  $\beta$ -blocker use with ophthalmology fellow performance during simulated vitreoretinal microsurgery. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(8):819-825.

Rojanaporn D et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of circumscribed choroidal hemangioma in 10 consecutive cases. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(2):192-7.

Ros FE et al. Metoprolol eye drops in the treatment of glaucoma. A double-blind single-dose trial of a beta1-adrenergic blocking drug. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1978;206(4):247-54.

Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(12):1185-1190.

- Ruan Y et al. The Role of adrenoceptors in the retina. *Cells*. 2020;9(12):2594.
- Ruby AJ et al. Choroidal neovascularization associated with choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(5):658-61.
- Rui M et al. Enhancing surgical performance by adopting expert musicians' practice and performance strategies. *Surgery*. 2018;163(4):894-900.
- Ruttum MS, Mittelman D, Singh P. Iris hemangiomas in infants with periorbital capillary hemangiomas. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1993;30(5):331-3.
- Ryan SJ et al. *Retina*. 5ª Ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda. V. 1. 2012. 2564p.
- Ryu RJ et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):581-9.
- Sagong M, Lee J, Chang W. Application of intravitreal bevacizumab for circumscribed choroidal hemangioma. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(2):127-31.
- Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1374-80.
- Sancho KFCB et al. Effects of oral propranolol for circumscribed choroidal hemangioma TT. *Arq. Bras Oftalmol*. 2018;81(3):171-6.
- Santo RM, Bechara SJ. Tumores intra-oculares. *Arq. Bras Oftalmol*. 1998;61(2):242-55.
- Sanz-Marco E, Gallego R, Diaz-Llopis M. Oral propranolol for circumscribed choroidal hemangioma. *Case Rep Ophthalmol*. 2011;2(1):84-90.
- Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):608-18.
- Schalenbourg A, Piguet B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: A study of 75 cases. *Ophthalmologica*. 2000;214(4):246-52.
- Schilling H et al. Long-term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(4):267-73.
- Schiöth HB, Fredriksson R. The GRAFS classification system of G-protein coupled receptors in comparative perspective. *Gen Comp Endocrinol*. 2005;142(1-2):94-101.
- Schmidt-Erfurth U et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology*. 1994;101(12):1953-61.
- Schmidt-Erfurth U et al. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002a;43(3):830-41.



Schmidt-Erfurth UM et al. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results. *Ophthalmology*. 2002b;109(12):2284-94.

Scott IU et al. Anatomic and visual acuity outcomes following thermal laser photocoagulation or photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma with associated serous retinal detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004;35(4):281-91.

Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(2):143-6.

Shields CL, Shields JA. Choroidal hemangioma. *Sem Ophthalmol*. 1993;8(4):257-64.

Shields CL et al. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology*. 1998;105(4):581-90.

Shields CL et al. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2237-48.

Shields CL et al. Review of spectral domain enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the choroid. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):117-21.

Shields CL et al. Circumscribed Choroidal Hemangioma: Visual Outcome in the Pre-Photodynamic Therapy Era versus Photodynamic Therapy Era in 458 Cases. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(1):100-10.

Shields JA. The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. The 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture. *Retina*. 1994;14(4):310-22.

Shields JA et al. Vascular tumors of the iris in Shields JA et al. Arteriovenous malformation of the iris in 14 cases. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(3):370-5.

Shields JA et al. Vascular tumors of the iris in 45 patients: the 2009 Helen Keller Lecture. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(9):1107-13.

Sibayan SA et al. Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(6):515-9.

Singh AD et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1414-8.

Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):75-84, viii.

Sipkova Z et al. Early and Late Histological and Ultrastructural Findings in Resected Infantile Capillary Hemangiomas Following Treatment with Topical Beta-Blocker Timolol Maleate 0.5. *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(2):100-106.

Sirks MJ et al. Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(7):e1522-e1532.

Snir M et al. Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol. *Eye (Lond)*. 2011;25(12):1627-34.

Soucek P, Cihelková I. Evaluation of subretinal fluid absorption by optical coherence tomography in circumscribed choroidal hemangioma after photodynamic therapy with Verteporfin. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(1-2):109-14.

Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma--a systematic review. *Eye (Lond)*. 2011;25(10):1277-83.

Spitschan M et al. The human visual cortex response to melanopsin-directed stimulation is accompanied by a distinct perceptual experience. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(46):12291-12296.

Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. *Cephalalgia*. 1982;2(3):165-70.

Stehouwer M, Schlingemann RO, Verbraak FD. High recurrence rate in patients with choroidal hemangioma treated with limited single spot photodynamic therapy during long-term follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(7):679-86.

Steinle JJ, Smith PG. Role of adrenergic receptors in vascular remodelling of the rat choroid. *Br J Pharmacol*. 2002;136(5):730-4.

Steinle JJ et al. Beta 3-adrenergic receptors mediate choroidal endothelial cell invasion, proliferation, and cell elongation. *Exp Eye Res*. 2005;80(1):83-91.

Steinle JJ, Lashbrook BL. Cervical sympathectomy regulates expression of key angiogenic factors in the rat choroid. *Exp Eye Res*. 2006;83(1):16-23.

Steinle JJ, Cappocia FC Jr, Jiang Y. Beta-adrenergic receptor regulation of growth factor protein levels in human choroidal endothelial cells. *Growth Factors*. 2008;26(6):325-30.

Stellar S et al. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA*. 1984;252(18):2576-80.

Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269-74.

Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the beta 3-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci.* 1996;17(10):373-81.

Su ZA et al. Comparison of outcomes between overlapping-spot and single-spot photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(1):66-70.

Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992;29(6):349-56.

Sun J et al. Effect of catecholamine on central serous chorioretinopathy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2003;23(3):313-6.

Susac JO, Smith JL, Scelfo RJ. The tomato-catsup' fundus in Sturge-Weber Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1974;92(1):69-70.

Süsskind D et al. Photodynamic therapy with double duration for circumscribed choroidal haemangioma: functional and anatomical results based on initial parameters. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(5):495-501.

Swaroop A, Zack DJ. Transcriptome analysis of the retina. *Genome Biol.* 2002;3(8):Reviews1022.

Tamez HM, Sobel R. Review of the treatment of periorcular infantile hemangiomas with beta blockers. *Int Ophthalmol Clin.* 2017;57(1):169-76.

Tanabe H et al. Effects of oral propranolol on circumscribed choroidal hemangioma: a pilot study. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(12):1617-22.

Tatham A, Macfarlane A. The use of propranolol to treat central serous chorioretinopathy: an evaluation by serial OCT. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006;22(2):145-9.

Tfelt-Hansen P et al. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Pain.* 1985;22(2):213.

Tian C et al. Application of ICG-enhanced thermocoagulation method and photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma. *Oncol Lett.* 2018;15(4):5760-5766.

Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of current pharmacotherapy treatment and practice pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(7):586-599.

Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1329-45. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2000;118(4):488.

van Alphen GW. The adrenergic receptors of the intraocular muscles of the human eye. *Invest Ophthalmol.* 1976;15(6):502-5.

van Joost T, Middelkamp J, Ros FE. Dermatitis as a side-effect of long-term topical treatment with certain beta-blocking agents. *Br J Dermatol.* 1979;101(2):171-7.

Verbeek AM, Koutentakis P, Deutman AF. Circumscribed choroidal hemangioma diagnosed by ultrasonography. A retrospective analysis of 40 cases. *Int Ophthalmol.* 1995;19(3):185-9.

Verbraak FD et al. Longstanding symptomatic choroidal hemangioma managed with limited PDT as initial or salvage therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(11):891-8.

Vianna RN et al. Transpupillary thermotherapy in the treatment of circumscribed choroidal hemangiomas. *Int Ophthalmol.* 2004;25(2):117-21.

Vicuna-Kojchen J et al. Application of the standard photodynamic treatment protocol for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmologica.* 2006;220(6):351-5.

Wang W, Dentler WL, Borchardt RT. VEGF increases BMEC monolayer permeability by affecting occludin expression and tight junction assembly. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(1):H434-40.

Wang X et al. The Efficacy and Safety of Topical  $\beta$ -Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. *Dermatology.* 2021;237(3):433-43.

Wargon, O. Randomised placebo controlled trial: Safety and efficacy of topical timolol maleate gel vs placebo for small superficial infantile haemangiomas. *Australas J Dermatol.* 2013;54:22-3.

Wax MB, Molinoff PB. Distribution and properties of beta-adrenergic receptors in human iris-ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28(3):420-30.

Weiss MJ, Ernest JT. Diffuse congenital hemangiomatosis with infantile glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(2):216-8.

Witschel H, Font RL. Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 1976;20(6):415-31.

Wong SK. G protein selectivity is regulated by multiple intracellular regions of GPCRs. *Neurosignals.* 2003;12(1):1-12.

Wood AJ. Cerebrospinal fluid concentration of metoprolol in a hypertensive patient. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4(2):240-1.

Wootten D et al. Mechanisms of signalling and biased agonism in G protein-coupled receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(10):638-653.

Xiao Y, Guo X, Ouyang P. Branch retinal artery occlusion associated with photodynamic therapy in a circumscribed choroidal haemangioma. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013;10(4):644-6.

Xue K, Hildebrand GD. Topical timolol maleate 0.5% for infantile capillary haemangioma of the eyelid. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(12):1536-7.

Xue K, Hildebrand GD. Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5%, drops. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(9):1246-8.

Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1987;7(2):111-31.

Yoshioka H, Katsume Y. Experimental central serous chorioretinopathy. III: ultrastructural findings. *Jpn J Ophthalmol.* 1982;26(4):397-409.

Yu L et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med.* 2013;6(2):388-390.

Zaher H et al. Propranolol and infantile hemangiomas: different routes of administration, a randomized clinical trial. *Eur J Dermatol.* 2013;23(5):646-52.

Zeisberg A et al. Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;52(7):1165-70.

Zeile AJ et al. Cone and melanopsin contributions to human brightness estimation. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2018a;35(4):B19-B25.

Zeile AJ et al. Melanopsin photoreception contributes to human visual detection, temporal and colour processing. *Sci Rep.* 2018b;8(1):3842.

Zhang Y et al. Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed macular choroidal hemangioma in Chinese patients. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(5):710-715.e1.

Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol.* 1993;9(4):373-84.

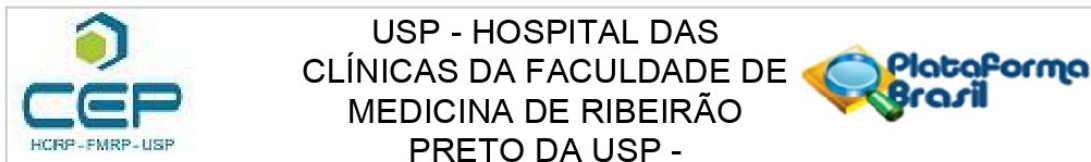
Zografos L et al. Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(2):190-9.

Zografos L et al. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(2):261-8.

## ***8. Anexo***

---

## COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** SUCCIONATO DE METOPROLOL PARA TRATAMENTO DE HEMANGIOMA

**Pesquisador:** LEANDRO JEREZ CHAVES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 14280219.7.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.500.674

#### Apresentação do Projeto:

Hemangioma circunscrito de coroide é uma hamartoma vascular congênito, não hereditário, que ocorre de forma isolada, sem associação com síndromes. A lesão coroidal, vermelho-alaranjada, mal definida, em forma de placa ou doma, acomete o polo posterior, sem predileção por sexo (1,2). Os sintomas oftalmológicos decorrem do acúmulo de fluido subretiniano e/ou alterações degenerativas do epitélio pigmentado da retina (metaplasia fibrosa e calcificação degenerativa) e da retina neurosensorial (espessamento com formação de cistos) sobrejacentes à lesão (1-3). As lesões não são acompanhadas de exsudatos duros sub-retinianos ou intra-retinianos (1). A acuidade visual pode deteriorar-se, em longo prazo, a despeito do sucesso no controle do fluido subretiniano. (2,3) As lesões assintomáticas podem ser observadas, porém, a presença de condições ameaçadoras a visão deve deflagrar o tratamento, que objetiva resolver ou minimizar o fluido subretiniano poupando os tecidos circunjacentes. Diversas modalidades de tratamento local podem ser empregadas, como fotocoagulação com laser de argônio, terapia fotodinâmica, terapia térmica transpupilar, fototrombólise mediada por indocianina verde (com risco inerente de dano adicional aos tecidos circunjacentes provocados pelo laser), braquiterapia, radioterapia de feixe externo (com risco de lesão aos tecidos oculares pela radiação) e antiangiogênicos (1-3). Recentemente, o uso sistêmico de propranolol foi avaliado por Tanabe H. et al (4) e Sancho KFCB et al. (5) como alternativa terapêutica para hemangiomas circunscritos da coróide, sem resultados clínicos promissores.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

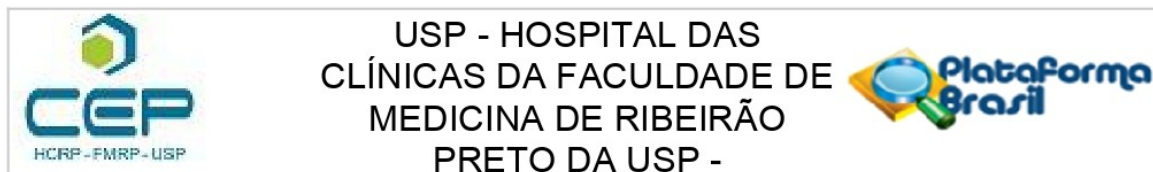
**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.500.674

**Objetivo da Pesquisa:**

Testar a segurança do uso intravítreo de metoprolol (50microgramas em 0.05ml) para o tratamento de hemangioma de coróide.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: A participação no estudo envolve a realização de exame oftalmológico completo, exames complementares do campo da oftalmologia, a intervenção com aplicação de metoprolol intravítreo e o seguimento por 30 dias. O exame oftalmológico constará de medida da acuidade visual, biomicroscopia de segmento anterior e fundo e mapeamento de retina. Cada etapa será verbalmente explicada ao paciente, antes de ser realizada. Todas as etapas realizar-se-ão em ambiente calmo e privado, na posição mais confortável para o paciente, respeitando as características individuais. Os exames que necessitam de exposição a fontes luminosas, como a biomicroscopia e mapeamento de retina, serão realizados com a menor intensidade luminosa que permita a correta identificação das alterações patológicas, com intuito de reduzir a fotofobia. Todos os exames serão importantes para identificar alterações provocadas pelo tumor vascular, outras patologias oculares e como efeitos positivos ou colaterais relacionados à intervenção proposta. O conjunto de exames acima demandará, em média trinta minutos, e será repetido em todos os retornos. Os exames complementares oftalmológicos do protocolo serão: estudo eletrofisiológico retiniano (eletrorretinograma de campo total e multifocal), tomografia de coerência óptica e retinografias. Estes exames serão realizados na posição sentada, em ambientes calmo e privados, após as devidas explicações verbais sobre os procedimentos. Todos os exames necessitam da colaboração do paciente em manter a fixação em alvos pré-determinados, na sua maioria pontos luminosos. O estudo eletrofisiológico será realizado em ambiente calmo e privado, com os aparelhos Color Dome Diagnosys (Diagnosys LLC, USA) e Espiron Profile System Diagnosys (Diagnosys LLC, USA) na consulta inicial e 30 dias após a intervenção. A duração aproximada do exame é de uma hora. A tomografia de coerência óptica é realizada em midríase com feixe de luz infravermelho (sem desconforto ao paciente) com duração aproximada de 5 minutos a cada mês. As retinografias coloridas serão realizadas com o paciente em midríase farmacológica, com a menor intensidade de flash luminoso necessário para o correto registro do fundo de olho. A duração aproximada do exame é de dez minutos e a frequência será mensal. A intervenção do estudo envolve a aplicação de succionato de metoprolol 50 microgramas em 0.05ml intravítreo. Os riscos das injeções intraoculares incluem endoftalmite, catarata, hemorragia no gel vítreo, aumento da pressão intra-ocular e descolamento de retina. Todos os pacientes receberão

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

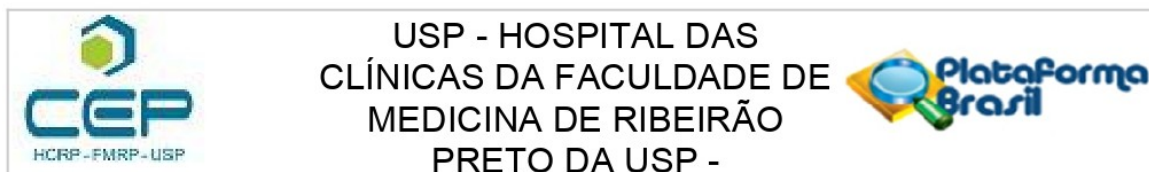
**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br





Continuação do Parecer: 3.500.674

informações verbais sobre o procedimento. Será necessária a anuência verbal e por escrito para a realização da intervenção. Para redução do risco de infecção a intervenção será realizada em sala cirúrgica com técnica asséptica. Será, como preconizado de rotina, instilado duas gotas de PVPI tópico em fundo de saco conjuntival, com intervalos de 15 minutos e 1 minuto antes do procedimento. A técnica de injeção intravítrea respeitará a distância de 3.75mm a 4mm do limbo, para evitar toque cristalino e formação de catarata em paciente fácicos. Após a aplicação será avaliada a perfusão da cabeça do nervo óptico com oftalmoscopia binocular, buscando identificar aumentos de pressão que possam comprometer a perfusão tissular. O tempo total da intervenção será de 30 minutos.

**Benefícios:** Os resultados dos diferentes exames complementares serão comparados com aqueles prévios do mesmo paciente, permitindo identificar e comunicar possíveis alterações da patologia ocular. Além disso, estes exames são úteis na identificação de outras patologias oculares que possam coexistir, como glaucoma, podendo ajudar no diagnóstico precoce e manejo terapêutico adequado. Possível controle do descolamento de retina seroso desencadeado pela lesão cordial

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Ensaio clínico, não randomizado aberto. Serão inclusos no máximo cinco olhos de cinco pacientes atendidos no serviço de Retina e Vítreo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com diagnóstico de hemangioma ocular localizados em polo posterior distando no máximo um diâmetro de disco óptico do centro foveal, refratários ou não candidatos à terapêutica padrão disponível pelo sistema Único de Saúde, que participarão de forma livre, consentida, esclarecida e voluntária e que preencham os critérios de inclusão, respeitando os critérios de exclusão

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Trata-se de protocolo devolvido com Recomendação pela CONEP. O pesquisador atendeu as pendências solicitadas no parecer anterior.

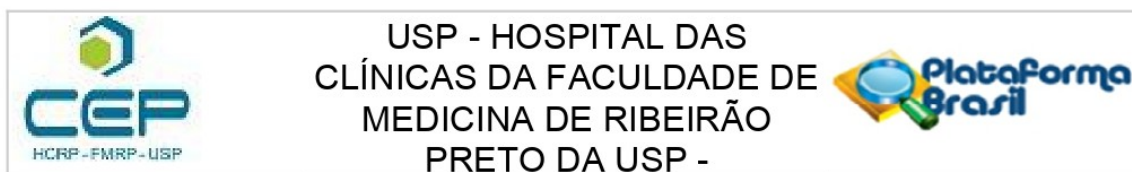
**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa - Protocolo do Estudo: Versão 1.2 de Agosto de 2019, assim como o Termo de Consentimento Livre Esclarecido Versão 1.2 – Agosto 2019, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.500.674

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1346111.pdf	06/08/2019 17:31:29		Aceito
Outros	Carta_ao_Comite_de_Etica_em_Pesquisa.docx	06/08/2019 17:30:51	LEANDRO JEREZ CHAVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	20190806_TCLE_SUCCIONATO_DE_METOPROLOL_PARA_TRATAMENTO_DE_HEMANGIOMA_OCULAR.docx	06/08/2019 17:29:06	LEANDRO JEREZ CHAVES	Aceito
Folha de Rosto	FR_Succionato_de_metoprolol_para_tratamento_de_hemangioma_ocular.pdf	22/05/2019 20:37:53	LEANDRO JEREZ CHAVES	Aceito
Orçamento	20190425_ORCAMENTO_PROJETO_SUCCIONATO_DE_METOPROLOL_PARA_TRATAMENTO_DE_HEMANGIOMA_OCULAR.docx	19/05/2019 11:11:38	LEANDRO JEREZ CHAVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	20190425_SUCCIONATO_DE_METOPROLOL_PARA_TRATAMENTO_DE_HEMANGIOMA_OCULAR.doc	19/05/2019 11:11:23	LEANDRO JEREZ CHAVES	Aceito
Outros	aprovacaorcamento.jpeg	16/05/2019 18:16:53	LEANDRO JEREZ CHAVES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 3.500.674

RIBEIRAO PRETO, 12 de Agosto de 2019

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br

## ***9. Apêndice***

---

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Iniciais do paciente:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: SUCCIONATO DE METOPROLOL PARA TRATAMENTO DE HEMANGIOMA OCULAR

Protocolo do Estudo: Versão 1.2 de Agosto de 2019

Investigadores: Leandro Jerez Chaves, Médico Oftalmologista Estagiário  
Rodrigo Jorge, Docente do Departamento de Oftalmologia

Filiação dos autores:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto U.S.P. – Ribeirão Preto;

Avenida Bandeirantes 3900

Ribeirão Preto – SP 14049-900

Brasil Tel.: (16) 3602-2523

Fax: (16) 3602-2860

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP (16)3602-2228

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Rubrica do participante na pesquisa \_\_\_\_\_



Iniciais do paciente:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## CONVITE PARA PARTICIPAR

Você está convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar a segurança do uso de uma medicação intraocular para o tratamento das alterações que o tumor benigno chamado hemangioma ocular está causando no fundo do olho, especificamente na retina. Esta medicação, chamada **succionato de metoprolol**, é rotineiramente utilizada para o tratamento da hipertensão arterial e o uso dentro do olho não é informado na bula, pelo fabricante.

Atualmente os tratamentos disponíveis são: a **terapia fotodinâmica** (realizada com a injeção de um agente sensível à luz do na veia e estimulação com um aparelho de laser específico para essa substância), que não é permitida pela ausência de registro na ANVISA do LASER empregado. A **radioterapia** e a **terapia térmica transpupilar** que nas lesões próximas a região principal da visão possuem risco de dano e perda irreversível da visão. E a injeção intra-vítreo de **agente anti-angiogênico** que pode ter bons resultados em alguns casos e que foi tentada, sem sucesso, para o seu caso.

Os benefícios esperados com a participação na pesquisa são a estabilização e/ou redução do inchaço da retina provocado pelo tumor, com possível paralisação da perda visual progressiva, sem sinais de toxicidade para o olho e todo o seu corpo. A depender dos resultados dessa pesquisa, ela poderá ser replicada em outros locais, para pacientes com a mesma doença.

## COMO SERÁ FEITO O ESTUDO

Na primeira consulta o paciente receberá explicações faladas sobre o objetivo do estudo, os riscos e benefícios e os procedimentos que serão realizados. Após esta explicação e resposta das possíveis perguntas o paciente receberá o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, que é este documento. Nele está escrito as informações que foram discutidas. Após a leitura o paciente poderá escolher em participar ou não da pesquisa.

Os participantes entrarão no estudo de forma voluntária e sem custos (não pagará pelas consultas, exames ou medicamentos). Quando for necessário o deslocamento dos participantes em função do estudo, será garantido o ressarcimento das despesas (relacionadas ao transporte alimentação e qualquer gasto decorrente da participação no estudo). Os participantes não receberão nenhum dinheiro como forma de pagamento pela participação. Os participantes estarão livres para deixar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de explicar o porquê e não serão punidos por sair.

Se o paciente escolher participar da pesquisa, serão realizados os seguintes procedimentos. Exame oftalmológico que envolve a medida da acuidade visual (identificar as letras ou as “perninhas do E” numa tabela distante), o exame em lâmpada de fenda (aparelho

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Rubrica do participante na pesquisa \_\_\_\_\_

Iniciais do paciente:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

em que o paciente encostará o queixo e a testa e é examinado com uma luz), e mapeamento de retina (exame realizado com um “capacete com uma lâmpada” que ilumina dentro do olho do paciente). Cada etapa será explicada ao paciente antes de ser realizada. Todas as etapas serão realizadas em ambiente calmo e privado. Os exames que necessitam de exposição a luzes, como a lâmpada de fenda e mapeamento de retina, serão realizados com a menor intensidade luminosa (brilho) possível, para evitar desconforto. Todos estes exames serão importantes para identificar alterações provocadas pelo tumor e outras doenças do olho. O tempo para fazer todos os exames será em média de trinta minutos, e serão repetidos a cada semana, por quatro semanas.

Os exames complementares oftalmológicos da pesquisa serão o estudo eletrofisiológico da retina (exame que avalia as respostas elétricas geradas pela retina) a tomografia de coerência óptica (exame que avalia as camadas da retina) e retinografias (fotos de dentro do olho). Estes exames serão realizados com o paciente sentado, em ambientes calmos e privado após as devidas explicações. Todos estes exames necessitam da colaboração do paciente em manter a fixação (olhar parado) em um alvo ou ponto de luz.

Para o estudo eletrofisiológico é necessário que o paciente permaneça cerca de 20 minutos em uma sala com luz vermelha e após este período será colado eletrodos (dispositivos semelhantes ao utilizados para realização de eletrocardiograma) nas pálpebras de cada olho. O paciente deverá manter a fixação em um ponto luminoso apresentado pelo aparelho e perceberá *flashes* de luz branca e coloridas. O exame é monitorizado pelo pesquisador. O teste dos dois olhos tem duração aproximada de uma hora e será repetido após 30 dias da injeção.

A tomografia de coerência óptica é realizada com o olho dilatado, o paciente terá que manter o olhar fixando em um ponto de luz e escutará um pequeno apito do aparelho. Não sentirá dor ou nenhum desconforto. A duração do exame será de aproximadamente cinco minutos e este exame será repetido após 30 dias da injeção.

As fotos do fundo do olho serão tiradas com o olho dilatado e com a menor intensidade de *flash* possível. A duração do exame será de aproximadamente dez minutos e a frequência será mensal.

Ao longo do estudo os resultados dos diferentes exames complementares serão comparados com aqueles prévios do mesmo paciente, permitindo identificar e comunicar possíveis alterações. Além disso, estes exames são úteis na identificação de outras doenças do olho, como o glaucoma, podendo ajudar no diagnóstico precoce. Caso sejam identificadas outras doenças oculares estas serão tratadas dentro do setor de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Rubrica do participante na pesquisa \_\_\_\_\_



Iniciais do paciente:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Participarão deste estudo até cinco pacientes e a duração será de um mês. Ao final do estudo os pacientes serão seguindo nos ambulatórios de Retina e Vítreo do Hospital das Clínicas, segundo os atendimentos de rotina.

Após a primeira consulta será agendado um dia para que o paciente compareça a sala cirúrgica para receber a medicação. Neste dia não é necessário comparecer em jejum, e o paciente irá retornar para casa no mesmo dia. Os riscos das injeções intraoculares incluem infecção do olho, catarata, sangramento dentro do olho, aumento da pressão do olho e descolamento de retina. Todos os pacientes receberão informações verbais sobre o procedimento. Para reduzir o risco de infecção a aplicação será realizada em sala cirúrgica com material estéril e/ou descartável. Será aplicada uma gota de colírio quinze minutos antes e uma gota do mesmo colírio um minuto antes da injeção. Este colírio é para matar parte das bactérias que normalmente vivem no nosso olho e que podem causar infecção, caso sejam levadas para dentro do olho, pela agulha. A técnica da aplicação será cuidadosa em escolher um local do olho que tenham menor chance de causar catarata. Após o procedimento será avaliada a pressão do olho. Se a pressão estiver alta, será feito uma aspiração de líquido de dentro do olho. O tempo total da intervenção será de trinta minutos e será realizada uma única vez.

Durante a participação no estudo, os pacientes terão acesso à assistência integral e gratuita em todas as situações que for necessário e pelo tempo que for necessário, sem custos. Todas as informações dos pacientes envolvidos no estudo serão confidenciais e sua participação será sigilosa. Quando os resultados da pesquisa foram publicados, os participantes não serão identificados pelos nomes. Os participantes no projeto de pesquisa possuem o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa e o fato de assinar este termo de consentimento livre esclarecido não anula este direito nem outros.

Em caso de dúvidas sobre o estudo ou qualquer problema relacionado à pesquisa, o participante poderá contatar os pesquisadores do estudo:

Nome: Dr. Leandro Jerez Chaves  
Telefone: (16) 3602 2323 / (16) 98193-6203  
E-mail: [leandrojchaves@gmail.com](mailto:leandrojchaves@gmail.com)

Nome: Dr Rodrigo Jorge  
Telefone: (16) 3602 2523 / (16) 3602 2323

#### DÚVIDAS ÉTICAS

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionam pesquisas em seres humanos que realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Rubrica do participante na pesquisa \_\_\_\_\_



Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

pesquisa que se voluntariam a participar. O Comitê de Ética em Pesquisa pode ser consultado pelos pesquisadores e pelos participantes em caso de dúvidas.

O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto está localizado no subsolo do hospital e funciona das 8:00 às 17:00, o telefone de contato é (16) 3602-2228. O endereço é Campus Universitário, Bairro Monte Alegre, CEP 14.048-900 em Ribeirão Preto. E-mail: [cep@hcrp.usp.br](mailto:cep@hcrp.usp.br).

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este termo apresenta duas vias originais, uma para o pesquisador e outra para o participante na pesquisa.

Caso tenha entendido, esclarecido as dúvidas e concorde em participar, por favor, escreva seu nome, assine e coloque a data nas duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do Paciente \_\_\_\_\_  
(Escrever em letra de forma)

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Ribeirão Preto \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, 20\_\_

OU

Responsável Legal do Paciente: \_\_\_\_\_  
(Escrever em letra de forma)

Assinatura do Responsável: \_\_\_\_\_

Ribeirão Preto \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, 20\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_  
(Escrever em letra de forma)

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_

Ribeirão Preto \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, 20\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Rubrica do participante na pesquisa \_\_\_\_\_