

LOSARTANA

TÓPICA PARA TRATAR FIBROSE/HAZE NA CÓRNEA



Prof. Dr. Renato Ambrósio Jr. – CRM-RJ 52-62107-2

Presidente da *International Society of Refractive Surgery* (ISRS – 2020-2023) e da *Refractive Surgery Alliance* (RSA – 2023-2024)

Professor Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) e Professor Afiliado da Pós-graduação *Stricto Sensu* da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e *Lato Sensu* da Sociedade Brasileira de Oftalmologia (SBO) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)

Fundador e Coordenador Científico do Grupo de Estudos de Tomografia e Biomecânica de Córnea do Rio de Janeiro



Dra. Amanda Souza – CRM-RJ 52-109246-4

Fellow de Córnea da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio)



Acesse o vídeo do
Prof. Dr. Renato
Ambrósio Jr.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.



LOSARTANA

TÓPICA PARA TRATAR FIBROSE/HAZE NA CÓRNEA



Prof. Dr. Renato Ambrósio Jr.
CRM-RJ 52-62107-2



Dra. Amanda Souza
CRM-RJ 52-109246-4

A cirurgia refrativa impulsionou diversos avanços na oftalmologia. A popularização de intervenções cirúrgicas eletivas, destacando-se os procedimentos de correção visual a *laser* (LVC – *laser vision correction*), em pacientes tipicamente com boa saúde ocular, com o objetivo de tratar os erros de refração, representa uma quebra de paradigma.¹ O objetivo da cirurgia refrativa eletiva deve ser a satisfação do paciente com a qualidade da visão e a menor (ou eliminação da) dependência da correção por óculos ou lentes de contato. Entretanto, a necessidade de assegurar segurança e eficácia para esses procedimentos estimulou uma acelerada evolução em diversas áreas, destacando-se os *lasers*, os exames de diagnose complementar, a óptica das lentes e a farmacologia. Tais avanços científicos impactaram o tratamento de doenças, possibilitando a realização de tratamentos menos invasivos antes de um transplante de córnea.²

A resposta cicatricial desencadeada por procedimentos refrativos na córnea tem extraordinária importância. Isso porque, além de influenciar a previsibilidade do resultado refrativo, está relacionada com possíveis complicações pós-operatórias. Destaca-se a formação de opacidades por fibrose (*haze*).³⁻⁵ Estudos em modelos animais permitiram caracterizar em detalhes o processo cicatricial, com a caracterização de diversas etapas, desde a lesão epitelial, que induz a apoptose dos ceratócitos, até a formação de miofibroblastos, o que está relacionado com a formação de opacidade, fibrose ou *haze*. Tal conhecimento permitiu entender as diferenças fundamentais entre os procedimentos e também em relação à quantidade de correção realizada.⁶ Por exemplo, o PRK tem incidência maior de opacidade clinicamente significativa do que o LASIK, especialmente na correção de alta miopia.⁶⁻⁸

A mitomicina C tópica profilática aplicada imediatamente após a ablação a *laser* é comumente eficaz na prevenção da opacidade estromal após PRK, porém esse tratamento se mostra menos eficaz quando já existe *haze*.^{4,9} Pode-se tentar tratar o *haze* com corticosteroides tópicos, que devem ser usados com cautela devido ao risco de efeitos colaterais e por apresentarem eficácia limitada. Por exemplo, quando o *haze* ocorre três meses após a cirurgia de PRK, estudos clínicos mostraram que até 15% dos olhos respondem ao tratamento.⁷

Demonstrou-se que a cicatrização da córnea é regulada por vários fatores de crescimento, destacando-se o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que está relacionado com a formação do *haze*. Ela envolve a perda de transparência celular e deposição de matriz extracelular desorganizada, que acompanha a proliferação, a migração e a diferenciação dos fibroblastos da córnea em miofibroblastos dependentes do TGF- β .¹⁰ O colágeno tipo IV tem a função de organizar a membrana basal do epitélio, que, por sua vez, regula a entrada de TGF- β no estroma da córnea, funcionando como um modulador das funções profibróticas do TGF- β .¹¹ A losartana é um antagonista do receptor de angiotensina II que demonstrou também inibir a modulação do TGF- β . A partir desses conhecimentos, foram realizados estudos com losartana tópica em coelhos para tratamento de opacidades corneanas, os quais apresentaram resultados satisfatórios na redução do *haze*, com ação em toda a espessura do estroma, fornecendo fortes evidências de que a droga penetra no epitélio corneano intacto. Esses estudos também mostraram que apenas a administração tópica poderia atingir níveis suficientes no estroma.¹²⁻¹⁴

O Prof. Steven Wilson, em sua palestra Barraquer, da *International Society of Refractive Surgery (ISRS)*, na *American Academy of Ophthalmology (AAO)*, em 2021, postulou que a losartana tópica, por meio da inibição da sinalização do TGF- β , pode diminuir efetivamente a geração de miofibroblastos e a fibrose cicatricial em lesões da córnea por diversas causas, como queimaduras químicas, traumas mecânicos e infecções, e após cirurgias refrativas.¹⁵

A losartana tópica foi utilizada em sua primeira experiência clínica com apoio da Eye Pharma em uma paciente do sexo feminino de 36 anos de idade, encaminhada para o Instituto de Olhos Renato Ambrósio para segunda opinião. A paciente apresentava *haze* em olho esquerdo após LASIK assistido por *laser* de femtossegundo. A paciente relatou que, no D1 do pós-operatório, apresentou estrias significativas, sendo realizados levantamento do *flap* e desbridamento epitelial. Nessa avaliação, 48 dias após a cirurgia, a paciente apresentava acuidade visual sem correção (AVsc) de 20/200 e acuidade visual com correção (AVcc) de 20/30 com -2,00 -1,75 @179°. Na biomicroscopia, foi observada densa camada de opacidade subepitelial.

A paciente concordou com a realização do tratamento *off-label* com losartana tópica, considerando o conhecimento científico apresentado, antes de considerar o tratamento cirúrgico com PTK. Com suporte da Eye Pharma, foi realizada a manipulação da medicação. Para isso, foi utilizado pó de losartana potássica 0,8 mg/mL (Bristol Myers Squibb) preparado em cloreto de sódio 0,9%, pH 6,7 a 7,0, e o tratamento foi iniciado com uma gota seis vezes ao dia.¹⁶ Após quatro meses e meio de tratamento, a AVsc melhorou para 20/30 e a AVcc, para 20/25, com -0,50 -1,25 @3°, e durante o período do uso não foram notificados efeitos adversos. Uma redução significativa do *haze* foi observada na lâmpada de fenda, (**Figura 1**) na tomografia de córnea com Scheimpflug (Pentacam® AXL – **Figura 2**) e na tomografia de coerência óptica de segmento anterior (REVO NX 130 – **Figura 3**).¹⁶ A paciente manteve o tratamento por seis meses, mantendo quadro estável e sem recorrência da fibrose cerca de um ano após descontinuar a losartana.

A losartana tópica é promissora para tratamentos profiláticos e terapêuticos para modular o *haze* estromal após diversos tipos de injúrias corneanas. Embora o mecanismo exato da ação de bloqueio da sinalização do TGF- β não seja inteiramente compreendido, estudos demonstram potencial para prevenir o desenvolvimento de fibrose em resposta a lesões ou para tratar fibrose já estabelecida. Ação na neovascularização da córnea também foi observada. Até o momento o tratamento recomendado com losartana é na dose de 0,8 mg/mL seis vezes ao dia, por até seis meses. E a mesma dose quatro vezes ao dia também foi proposta. Entretanto, estudos clínicos prospectivos são necessários para avaliar a eficácia e a duração do tratamento em diferentes distúrbios cicatriciais da córnea. Experiências anedóticas internacionais somam-se ao relato desta primeira experiência clínica – o que corrobora a denominação “*magic bullet*” do Prof. Wilson para esse tratamento.^{15,16}

Figura 1. Biomicroscopia na lâmpada de fenda do olho esquerdo em dezembro de 2021 antes da medicação (A), em comparação com outubro de 2022 (B), após seis meses de uso da losartana tópica e dois meses após a interrupção do tratamento. Foi observada redução considerável da opacidade após o tratamento (aumento original de 20x)

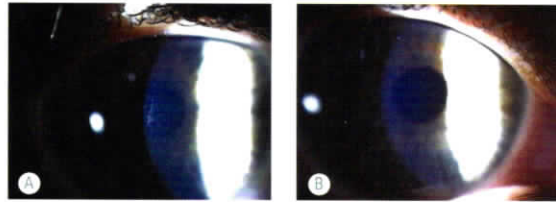


Figura 2. Densitometria óptica média e total (*back scattering*) das imagens de Scheimpflug obtidas com Pentacam® AXL antes e após seis meses de uso da losartana tópica e dois meses após a interrupção do tratamento

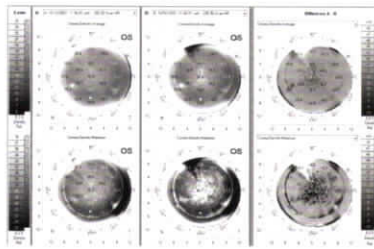
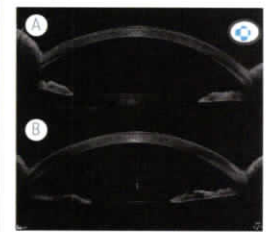


Figura 3. OCT da córnea (REVO) antes (A) e após seis meses de uso da losartana tópica e dois meses após a interrupção do tratamento (B)



Acervo dos autores

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wilson SE. Clinical practice. Use of lasers for vision correction of nearsightedness and farsightedness. *N Engl J Med.* 2004;351:470-5.
- Ambrósio Jr. R. Cirurgia refrativa terapêutica: por que diferenciar? *Rev Bras Oftalmol.* 2013;72:85-6.
- Wilson SE, Mohan RR, Ambrosio R, Mohan RR. Corneal injury. A relatively pure model of stromal-epithelial interactions in wound healing. *Methods Mol Med.* 2003;78:67-81.
- Netto MV, Ambrosio R Jr, Chalita MR, Krueger RR, Wilson SE. [Corneal wound healing response following different modalities of refractive surgical procedures]. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:140-9.
- Ambrosio R Jr, Kara-Jose N, Wilson SE. Early keratocyte apoptosis after epithelial scrape injury in the human cornea. *Exp Eye Res.* 2009;89:597-9.
- Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, Hong J, Lee J, Mohan RR, et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res.* 2003;76:71-87.
- Tomas-Juan J, Murueta-Goyena Larranaga A, Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom.* 2015;8:149-69.
- Wen D, Tu R, Filtrcroft I, Wang Q, Huang Y, Song B, et al. Corneal Surface Ablation Laser Refractive Surgery for the Correction of Myopia: A Network Meta-analysis. *J Refract Surg.* 2018;34:726-35.
- Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R Jr, Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea.* 2005;24:509-22.
- Wilson SE, Netto M, Ambrosio R Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:530-6.
- Wilson SE, Shiju TM, Sampaio LP, Hilgert GSL. Corneal fibroblast collagen type IV negative feedback modulation of TGF beta: A fibrosis modulating system likely active in other organs. *Matrix Biol.* 2022;109:162-72.
- Sampaio LP, Hilgert GSL, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Losartan Inhibition of Myofibroblast Generation and Late Haze (Scarring Fibrosis) After PRK in Rabbits. *J Refract Surg.* 2022;38:820-9.
- Sampaio LP, Hilgert GSL, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Topical Losartan and Corticosteroid Additively Inhibit Corneal Stromal Myofibroblast Generation and Scarring Fibrosis After Alkali Burn Injury. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11:9.
- Sampaio LP, Martinez VV, Shiju TM, Hilgert GSL, Santhiago MR, Wilson SE. Cell Biology of Spontaneous Persistent Epithelial Defects After Photorefractive Keratectomy in Rabbits. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12:15.
- Wilson SE. Magic Bullets: The Coming Age of Meaningful Pharmacological Control of the Corneal Responses to Injury and Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022;38:594-606.
- Pereira-Souza AL, Ambrosio R Jr, Bandeira F, Salomao MQ, Souza Lima A, Wilson SE. Topical Losartan for Treating Corneal Fibrosis (Haze): First Clinical Experience. *J Refract Surg.* 2022;38:741-6.

**O medicamento certo,
no tempo certo,
para o paciente certo!**



Atendimento ao paciente
www.meucolirio.com.br
11-3488-3788

Atendimento exclusivo para médicos, clínicas e hospitais
☎ 11 97677-0927

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 4.790.
Jardim Paulista - São Paulo - S.P.
CEP: 01402-002



EYE | PHARMA
FARMÁCIA OFTALMOLÓGICA