

Terapêutica Fotodinâmica no Tratamento da Coriorretinopatia Serosa Central Crónica: 4 Anos de Seguimento

Tatiana Gregório¹, Isabel Pires², Maria da Luz Cachulo², João Figueira², Pedro Fonseca², Ana Rita Santos³, Bárbara Oliveiros⁴, Rufino Silva⁵

¹Interna do Complementar de Oftalmologia

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia

³Técnica de Ortopática

⁴Licenciada em Matemática ramo de Investigação Operacional, Mestre em Gestão e Economia da Saúde e Assistente de Biofísica / Biomatemática na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC) e no Instituto Biométrico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI)

⁵Chefe de serviço de Oftalmologia, Professor auxiliar convidado

Centro de Responsabilidade de Oftalmologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem - AIBILI

Tatiana Gregório

Centro de Responsabilidade de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto 3049 Coimbra, Portugal.

Telefone 00351967728372

E-mail: trmgregorio@gmail.com

Prémio Plácido – Melhor apresentação do congresso

RESUMO

Introdução: A Coriorretinopatia Serosa Central (CSC) é uma doença idiopática benigna, caracterizada por um descolamento seroso da retina neurosensorial na região macular. Numa minoria de doentes a função visual pode estar comprometida devido à progressão para a cronicidade. Esta forma particular que se manifesta por persistência ou recorrência do descolamento neurosensorial (DNS) e alterações difusas do epitélio pigmentar da retina (EPR), denomina-se Coriorretinopatia Serosa Central Crónica (CSCC). A Terapêutica Fotodinâmica (TFD) tem-se revelado eficaz na resolução anatômica e funcional desta patologia, contudo desconhece-se a sua eficácia e segurança a longo prazo.

Objectivo: Avaliar a eficácia e segurança da TFD com verteporfina, aos 48 meses, no tratamento da CSCC.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, não randomizado, institucional com 4 anos de seguimento. Foram incluídos 25 olhos de 23 doentes com diagnóstico de CSCC e DNS, tratados com TFD e com seguimento \geq 48 meses. Em 2 doentes, apesar de não se evidenciar fluido sub-retiniano (FSR), foi efectuado tratamento com base na sintomatologia e presença de hiperpermeabilidade coroideia na angiografia com verde indocianina (AVI). O seguimento foi realizado de 3/3 meses no 1º ano, 6/6 meses no 2º ano e posteriormente com periodicidade anual. Em todas as consultas foi avaliada a Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) com escala ETDRS e realizada Tomografia de Coerência Óptica (OCT). As Angiografias Fluoresceínica (AF) e com Verde Indocianina (AVI) foram realizadas na consulta inicial (altura do diagnóstico de CSCC) e

posteriormente sempre que necessário para orientação terapêutica. As principais variáveis estudadas foram: a evolução da MAVC, a resolução do DNS, objectivado pela medição da espessura macular central (EMC) total ao longo do seguimento e finalmente a evolução da espessura da retina neurosensorial após o tratamento.

Resultados: Foram estudados 25 olhos de 23 doentes, 19 homens (82,6%) e 4 mulheres (17,4%) com média de idade de $48,7 \pm 8,9$ anos (variação entre 32 e 67 anos). O seguimento foi sempre superior ou igual a 48 meses, sendo em média 61,4 meses. Em relação à MAVC média verificou-se evolução favorável estatisticamente significativa ($p=0,03$, Teste t-Student) de $58,7 \pm 3,8$ letras (equivalente Snellen 20/80+3) na V0 para $68,0 \pm 3,7$ letras (20/50+3) aos 48 meses, o que corresponde a um aumento médio de 9,4 letras (variação de 1-10 linhas). Aos 48 meses a MAVC melhorou em 18 olhos (72%), permaneceu inalterada em 5 (20%) e em 2 olhos (8%) objectivou-se perda de visão. Os resultados anatómicos foram avaliados por fundoscopia e OCT com resolução completa do DNS em 92% dos doentes. A média da EMC total sofreu uma redução altamente significativa ($p<0,001$) de $103 \mu\text{m}$ durante o período dos 48 meses. Quatro olhos (16%) foram submetidos a duas sessões de tratamento por recorrência ou persistência do DNS. Todos os outros doentes realizaram apenas uma sessão de TFD. Não foram registadas quaisquer complicações sistémicas ou oculares relacionadas com o tratamento.

Conclusões: A TFD com verteporfina revelou-se eficaz e segura no tratamento da CSCC objectivando-se melhorias significativas a longo prazo, tanto anatómicas como visuais, sem efeitos adversos oculares ou sistémicos.

Palavras-chave

Corioretinopatia Serosa Central (CSC); Terapêutica Fotodinâmica (TFD) com Verteporfina, Hiperpermeabilidade coroideia.

ABSTRACT

Photodynamic Therapy for chronic central serous chorioretinopathy treatment: 4 years of follow-up

Introduction: Central serous chorioretinopathy (CSC) is a benign idiopathic condition, characterized by a serous detachment of the neurosensory retina affecting the macular region. In a minority of patients, visual function can be compromised by progression to chronicity. This particular variant that manifests as a persistent or recurrent macular detachment and diffuse changes of the retinal pigment epithelium (RPE) is named Chronic Central Serous Chorioretinopathy (CCSC). Photodynamic Therapy (PDT) has proven effective in the anatomic and functional resolution of this pathology, but it is unknown its efficacy and safety in the long term.

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of PDT with verteporfin at 48 months in CCSC treatment.

Material and methods: Nonrandomized, institucional, retrospective study with 4 years of follow-up. 25 eyes of 23 patients with a CCSC and neurosensory detachment, treated with PDT, and more than 48 months follow-up were included. Two patients, although subretinal fluid (SRF) presence was not evident, were treated based on symptoms and indocyanine-green choroidal hyperpermeability. Follow-up was performed each 3 months in the first year, each 6 months in the second year and annually after the second year. In all visits best-corrected visual acuity (BCVA) was evaluated with ETDRS scale and the optical coherence tomography (OCT) was performed. Fluorescein angiography (FA) and indocyanine green angiography (ICG) were performed in the initial visit (time of CCSC diagnosis) and thereafter as necessary to guide the-

rapy. The main outcomes were: the evolution of BCVA, the resolution of serous detachments, demonstrated by measurement of central fovea thickness (CFT) during the several visits and the evolution of the neurosensory retina thickness during the follow-up after PDT.

Results: 25 eyes of 23 patients were studied, 19 men (82,6%) and 4 women (17,4%) with mean age of $48,7 \pm 8,9$ years (range 32 to 67 years). Follow-up was always larger than 48 months, mean of 61,4 months. Concerning the mean BCVA a statistically significant improvement ($p=0,03$, Student's t-test) of $58,7 \pm 3,8$ letters (Snellen equivalent 20/80+3) in the initial visit to $68,0 \pm 3,7$ letters (20/50+3) at 48th follow-up month was revealed, corresponding to an average increase of 9,4 letters (range 1 to 10 lines). At the 48th follow-up month the BCVA improved in 18 eyes (72%), remained unchanged in 5 (20,0%) and 2 eyes (8,0%) had loss vision. The anatomic results were evaluated by fundoscopy and OCT with complete resolution of neurosensory retina detachment in 92% of patients. The mean of total CFT has a highly significant reduction ($p<0,001$) of $103 \mu\text{m}$ during the 48 months of follow-up. Four eyes (16%) underwent two treatment sessions by recurrence or persistency of serous detachment. All other patients underwent only one PDT session. There were no systemic or ocular complications related to treatment.

Conclusions: PDT with verteporfin was effective and safe in CCSC treatment with significant improvements in the long-term, both anatomic and visual, with no ocular or systemic side effects.

Key-words

Central serous chorioretinopathy (CSC), Photodynamic Therapy (PTD) with verteporfin, choroidal vascular hyperpermeability.

INTRODUÇÃO

A Coriorretinopatia Serosa Central (CSC) é uma doença idiopática benigna caracterizada por um descolamento seroso da retina neurosensorial (DNS) na região macular central.¹⁻³

Geralmente de sintomatologia unilateral,⁴ afecta preferencialmente homens saudáveis, entre os 30 e os 50 anos.⁴⁻⁶ A doença é usualmente esporádica e auto-limitada^{4,7-8} e tem sido associada a situações como stress emocional,³ personalidade tipo A,³ gravidez⁴ e ao uso sistémico de esteroides.⁴

Quando ocorre envolvimento da mácula central, os doentes referem início súbito de diminuição ligeira da acuidade visual (AV), micrópsia, metamorfópsias e escotoma central ou para-central.⁴ O diagnóstico baseia-se na oftalmoscopia e é confirmado pela Angiografia Fluoresceínica (AF) e a Tomografia de Coerência Óptica (OCT). A Angiografia com Verde de Indocinina (AVI) mostra a presença de áreas de hiperfluorescência multifocal e derrame nos tempos intermédios do exame (5-10 minutos), que correspondem a hiperpermeabilidade vascular coroideia e capilares coroideus dilatados e dispersão da fluorescência nas fases tardias (20-30 minutos).⁹⁻¹²

Por vezes podem observar-se áreas de hipofluorescência rodeadas por anel hiperfluorescente. O prognóstico visual é geralmente bom, com evolução natural favorável e recuperação espontânea do DNS e da AV de base.¹³ Contudo, numa minoria de doentes, o Descolamento Neurosensorial (DNS) torna-se persistente, recorrente ou multifocal com descompensação difusa do Epitélio Pigmentar da Retina (EPR), condição que se denomina de CSC Crônica (CSCC).^{1,2,14} Nestes casos a recuperação funcional pode não ser total e a perda visual pode tornar-se permanente devido à disfunção macular.^{8,15} As recorrências são frequentes ocorrendo em cerca de um terço a metade dos doentes após o 1º episódio.^{1,13,16}

A Fotocoagulação com laser árgon dos locais de derrame angiográfico extrafoveais contribui para a absorção mais rápida do fluido sub-retiniano (FSR).^{17,18} No entanto, não parece haver redução da taxa de recorrência¹⁹⁻²¹ nem benefício visual a longo prazo.^{15,22}

Até ao momento, não existe orientação terapêutica comprovadamente eficaz quando a situação evolui para a cronicidade. A Terapêutica Fotodinâmica (TFD) com verteporfina, tendo sido inicialmente indicada no tratamento da

neovascularização coroideia (NVC) secundária a Degenerescência Macular da Idade (DMI),²³ está hoje igualmente aprovada na miopia patológica e no síndrome de histoplas-mose ocular.^{24,25} Vários autores têm publicado resultados anatómicos e funcionais favoráveis no tratamento da CSCC com TFD.^{6,12,26-29}

A realização deste estudo teve como objectivo avaliar a eficácia e segurança da TFD com verteporfina usada no tratamento de doentes com CSCC seguidos durante um período mínimo de 48 meses.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 25 olhos de 23 doentes com diagnóstico de CSCC. Esta foi definida como DNS idiopático persistente por mais de 6 meses, recorrente ou associado a descompensação difusa do EPR. Todos os doentes evidenciavam hiperpermeabilidade coroideia na AVI, foram tratados com TFD com verteporfina e tiveram um seguimento mínimo de 48 meses na consulta de retina médica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Os critérios de inclusão foram: (i) CSCC diagnosticada por AF ou AVI e confirmada por OCT com DNS persistente por pelo menos 6 meses, múltiplos descolamentos recorrentes ou descompensação difusa do EPR evidenciada por áreas de hiperpermeabilidade coroideia na AVI; (ii) idade do doente ≥ 18 anos; (iii) Melhor acuidade visual corrigida (MAVC) aferível pela escala Early Treatment of Diabetic Retinopathy (ETDRS); (iv) Ausência de resolução do DNS ou melhoria clínica espontânea ou após tratamento empírico, nomeadamente fotocoagulação focal nos 6 meses anteriores; (v) existência de consentimento informado escrito em todos os doentes. Foram excluídos todos os doentes com: (i) NVC associada ou vasculopatia polipoide; (ii) qualquer outra patologia vitreo-retiniana que possa afectar a mácula central e comprometer a MAVC (iii) qualquer opacidade do meio, catarata ou condição ocular que possa interferir com a MAVC, análise e obtenção de imagens ou outro procedimento diagnóstico (iv) qualquer contra-indicação sistémica ou história médica de alergia ou sensibilidade que impossibilitem o uso de verteporfina ou contrastes angiográficos.

Na visita inicial (VO), que corresponde à data do tratamento, foram efectuados os seguintes exames: exame oftalmológico completo, que incluiu a melhor MAVC na escala ETDRS e fundoscopia e realização de Angiografia Fluoresceínica (Topcon, TRC-50 IA, Topcon, Japão), de Angiografia com Verde de Indocianina (Topcon, TRC 50 IA, Topcon, Japão) e de Tomografia de Coerência Óptica (OCT Stratus - Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, USA ou

Spectralis-Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha).

Os doentes foram tratados com TFD com verteporfina (Visudyne, Novartis, Basileia, Suíça) de acordo com o protocolo standard preconizado para a NVC secundária à DMI (Treatment of Age-related Macular degeneration (TAP) Study Group 1999).²³ A todos os doentes foi administrada por via intravenosa 6 mg/m² de verteporfina durante 10 minutos sendo esta activada por laser num comprimento de onda de 689 nm, 15 minutos após o início da infusão. Foi utilizada uma intensidade energética de 600 mW/cm² durante 83 segundos, o que equivale a uma dose total de energia de 50 J/cm². Foram tratados com TFD as áreas de hiperpermeabilidade coroideia identificadas na AVI.

O seguimento foi realizado com uma periodicidade trimestral no 1º ano, semestral no 2º e posteriormente anual. Consultas não programadas foram efectuadas quando surgiam sintomas de recorrência, tais como baixa da AV ou metamorfópsias. Em todas as consultas foi determinada a MAVC com escala ETDRS e efectuada fundoscopia. Foi considerada melhoria da MAVC sempre que verificado um ganho igual ou superior a uma letra e perda de visão sempre que registada uma diminuição de pelo menos uma letra em relação à MAVC na V0. O OCT foi realizado para monitorização da presença/ausência do DNS, avaliação estrutural da retina neurosensorial e do EPR e presença de quistos intraretinianos bem como para medir a espessura macular central (EMC). Para esta análise foram efectuadas duas medições manuais: espessura da retina neurosensorial e espessura do FSR até ao EPR. A EMC total corresponde à soma destes dois valores. Foi realizada a determinação manual da espessura neurosensorial através da colocação de marcadores no OCT Stratus e posicionando a régua de medição, disponível pelo software do OCT Spectralis. Para medir a espessura da neuroretina os marcadores (OCT Stratus) e a régua (OCT Spectralis) foram colocados entre a membrana limitante interna (MLI) e o limite anterior do FSR, na localização de menor espessura da retina. Para calcular a EMC total os marcadores (OCT Stratus) ou a régua de medição (OCT Spectralis) foram colocados entre a MLI e o EPR, sem o incluir. Para cada consulta foram calculadas as respectivas médias (EMC total e espessura da retina neurosensorial). A AF e AVI foram realizadas sempre que clinicamente indicado. As principais variáveis estudadas foram a variação da MAVC e a resolução do DNS; foram igualmente quantificadas e comparadas a EMC total e a espessura da retina neurosensorial ao longo do período de seguimento.

Os doentes foram retratados na evidência clínica de persistência ou recorrência do DNS, comprovada pelo recurso a OCT, AF ou AVI. Foram registados ainda o número de

sessões de tratamento e as complicações oculares ou sistémicas observadas.

O estudo das variáveis foi feito através de uma ANOVA de medições repetidas com comparações múltiplas através do teste t-student para amostras emparelhadas com correcção de Bonferroni, sempre que necessário. Foram avaliados os pressupostos de aplicação da ANOVA de medições repetidas, nomeadamente a normalidade das distribuições pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a presença/ausência de esfericidade pelo teste de Mauchy, tendo-se verificado a aplicabilidade daquele método estatístico para cada situação, apresentando-se a potência obtida com a amostra utilizada. Todos os testes foram avaliados ao nível de significância de 0.05 e foram obtidos no SPW Statistics (SPSS, versão 18).

RESULTADOS

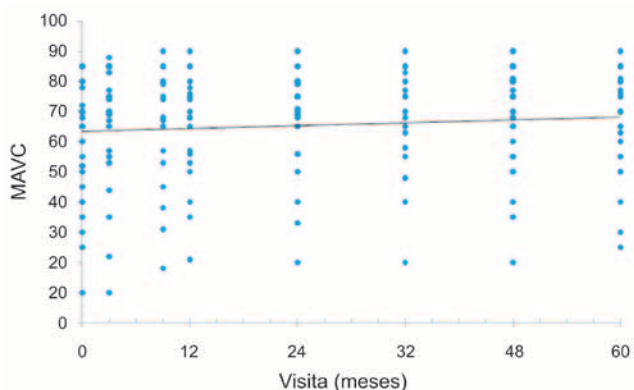
Foram incluídos 25 olhos de 23 doentes, 19 homens (82,6%) e 4 mulheres (17,4%) com média de idade de $48,7 \pm 8,9$ anos (variação entre 32 e 67 anos). O seguimento foi em todos os doentes superior ou igual a 48 meses, em média de 61,4. Três olhos realizaram fotocoagulação prévia do ponto de derrame angiográfico, sem benefício clínico aparente. No OCT inicial, 8 doentes (32%) apresentavam degenerescência macular cistóide (DMC).

A MAVC média inicial foi de $58,7 \pm 3,8$ letras (equivalente Snellen 20/80+3), variação 10-85 letras e de $68,0 \pm 3,7$ letras ($20/50^{+3}$) variação 20-90 letras, aos 48 meses (M). Registou-se uma melhoria estatisticamente significativa na MAVC ($p=0,03$, Teste t-Student) em média de $9,4 \pm 2,5$ letras (variação -3 a +10 linhas).

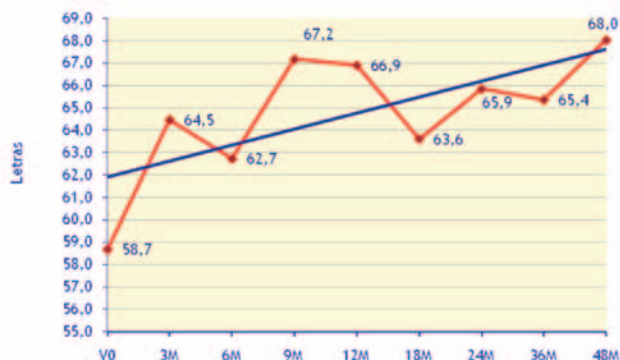
Verificou-se progressão da MAVC ao longo tempo, sendo que as principais diferenças na MAVC média ocorreram entre a VO e as consultas efectuadas aos 12 M ($p = 0.013$), 24M ($p = 0.031$) e 48M ($p = 0.030$). (Gráfico 1) As médias da MAVC em cada consulta (e respectivo N) estão sumariadas no gráfico 2, onde é também demonstrada a linha de tendência de evolução da MAVC.

Aos 48M, em 18/25 olhos (72%) houve melhoria de pelo menos 1 linha e destes 6 (22%) melhoraram mais de 3 linhas. Aos 48M a MAVC permaneceu inalterada em 5 olhos (20%) e em 2 (8%) objectivou-se perda de visão. Um dos olhos com diminuição da MAVC (15 letras) mostrou persistência do DNS e DMC e outro (4 letras) apresentava recorrência do DNS.

Os resultados anatómicos foram avaliados por fundoscopia e OCT com resolução completa do DNS aos 48M em 92% dos doentes. A EMC total era em média de $267,3 \pm 23 \mu\text{m}$ na VO com redução altamente significativa ($p<0,001$) na

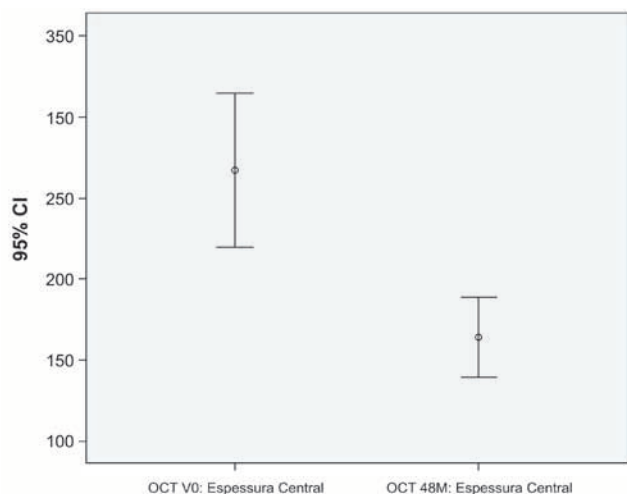


Gráf. 1 | Progressão da MAVC (em letras) ao longo de todo o seguimento.

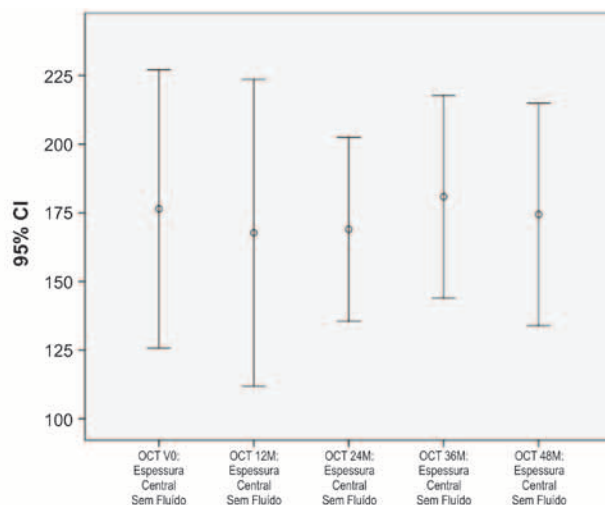


Gráf. 2 | Média das MAVC nas V0 (N=25), V3 (N=21), V6 (N=10), V9 (N=22), V12 (N=23), V18 (N=13), V24 (N=20), V36 (N=20) e V48 (N=25) e respectiva linha de tendência de evolução.

consulta dos 48M, em que se objectivou uma média de $161 \pm 10,2 \mu\text{m}$. (Gráfico 3) A redução da EMC total entre a V0 e a V48 M foi em média de $103 \mu\text{m}$. O gráfico 4 representa a média das medições referentes a cada consulta e respectiva linha de tendência. Avaliando as alterações médias na espessura da retina neurosensorial verifica-se que não há alterações estatisticamente significativas ao longo do estudo ($p = 0.838$). De facto, graficamente (Gráfico 5) parece haver uma manutenção da espessura real da retina neurosensorial durante os 48 meses, $161 \pm 48,9 \mu\text{m}$ na V0 e $159,5 \pm 56,6 \mu\text{m}$ aos 48M. Nos OCT iniciais constatou-se a existência de DMC em 8 doentes (32%) com resolução do DNS subfoveal em todos eles, mantendo apenas num doente alterações quísticas extra-foveais. Objectivou-se ainda ausência DNS em 2 dos doentes na V0. Estes foram tratados com base na sintomatologia e presença de áreas de hiperfluorescência na AVI, com regressão das queixas e melhoria da MAVC.



Gráf. 3 | Variação da Espessura Macular Central (EMC) Total entre V0 e V48M.



Gráf. 5 | Variação da espessura da retina neurosensorial ao longo dos 48 meses.



Gráf. 4 | Média da Espessura Macular Central (EMC) Total nas V0 (N=24), V12 (N=22), V24 (N=13), V36 (N=11) e V48 (N=24) e respectiva linha de tendência de evolução.

O número médio de tratamentos foi de 1,16. Quatro olhos (16%) realizaram duas sessões de tratamento. Destes, dois foram retratados aos 6M por persistência do DNS e pela presença de alterações quísticas no OCT; um foi submetido à segunda sessão de TFD aos 3 meses por persistência do DNS e o quarto 21 meses após o 1º tratamento por recorrência do FSR. Todos os outros doentes realizaram apenas uma sessão de TFD. Não foram registadas quaisquer complicações sistémicas ou oculares relacionadas com o tratamento. As figuras 1 e 2 documentam, com exemplo de dois dos olhos incluídos no estudo, as alterações objectivadas na VO e posterior evolução após TFD.

DISCUSSÃO

Os mecanismos fisiopatológicos e a etiologia da CSCC não são ainda completamente conhecidos e não existe, até à data, um tratamento aprovado para esta doença.²⁹ A AVI tem contribuído para um conhecimento mais aprofundado da patologia da CSC por permitir melhor visualização da circulação coroideia em relação à AF. Em 1994, Guyer et al. verificaram um aumento da permeabilidade coroideia em todos os doentes com CSC que estudaram. Essa hiperpermeabilidade localizava-se próxima dos locais do derrame mas também em áreas não afectadas e até no olho adelfo normal. Esta evidência levou-os a concluir que este defeito da permeabilidade coroideia poderia estar na génese desta patologia.⁹ A hiperpermeabilidade coroideia parece conduzir a defeitos nas junções intercelulares do EPR com perturbação das funções de bomba e barreira, permitindo o fluxo e acumulação de líquido no espaço sub-retiniano e consequente DNS. A persistência ou recorrência desta situação pode levar à atrofia progressiva do EPR com descompensação da barreira hemato-retiniana (BHR) externa.⁹⁻¹² Apesar de na maioria dos casos se assistir à remissão completa do DNS em 3 a 4 meses,^{1,2} uma pequena percentagem dos casos pode evidenciar um curso mais prolongado ou recorrente, com alterações irreversíveis na retina neurosensorial, lesão progressiva do EPR e consequente pior prognóstico visual.^{30,31} Principalmente neste subgrupo de doentes, porque são conhecidas as alterações estruturais irreversíveis na retina neurosensorial secundária ao descolamento prolongado, a necessidade de opções de tratamento são prementes¹¹ não havendo até ao momento orientações específicas estabelecidas.¹²

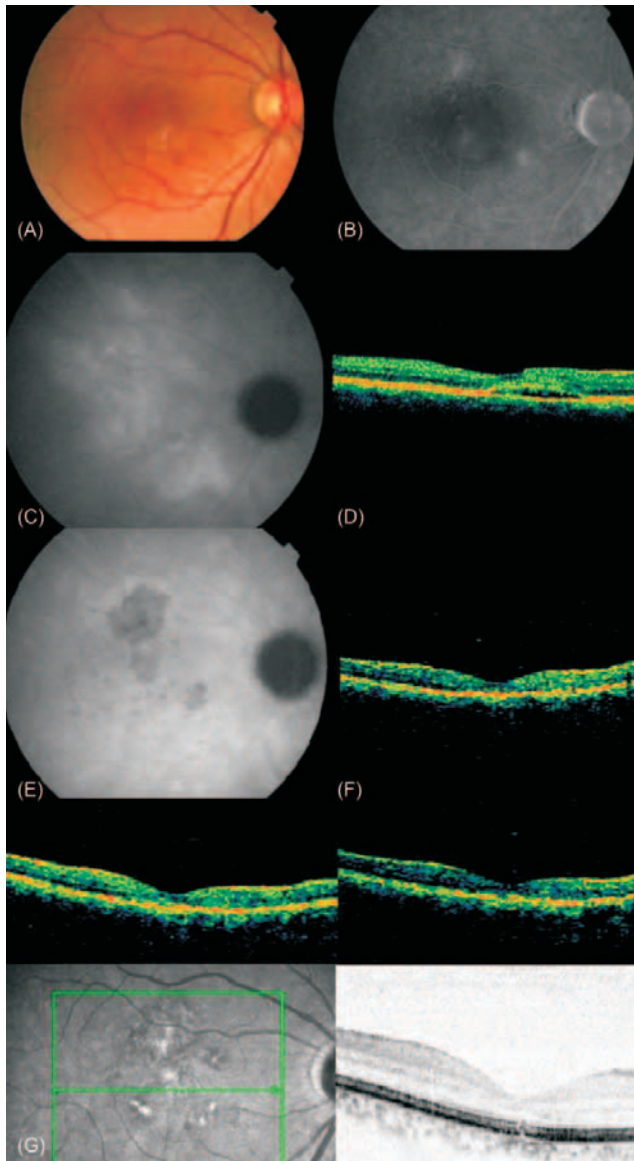


Fig. 1 | Caso clínico do OD de um doente do sexo masculino com 32 anos e CSCC com MAVC na visita inicial (V0) de 80 letras. (A) Retinografia na VO onde é possível objectivar descolamento neurosensorial (DNS) na mácula central (B) Angiografia Fluoresceínica (AF) na VO que mostra pontos de derrame de contraste. (C) Angiografia Verde de Indocianina (AVI) na VO com áreas hiperpermeabilidade vascular coroideia nas fases tardias do exame. (D) Tomografia de Coerência Óptica (OCT) na VO que evidencia o fluido sub-retiniano (FSR) na mácula central. (E) AVI aos 3 meses pós-TFD com área de hipofluorescência nos tempos tardios do exame após resolução da exsudação. (F) OCT na visita dos 3M em que se realça a resolução do DNS. (G) Manutenção dos resultados anatómicos com manutenção da integridade da retina neuro-sensorial e ausência de FSR nos OCT aos 12, 24 e 48 meses após tratamento. A MAVC aos 48 meses era de 85 letras.

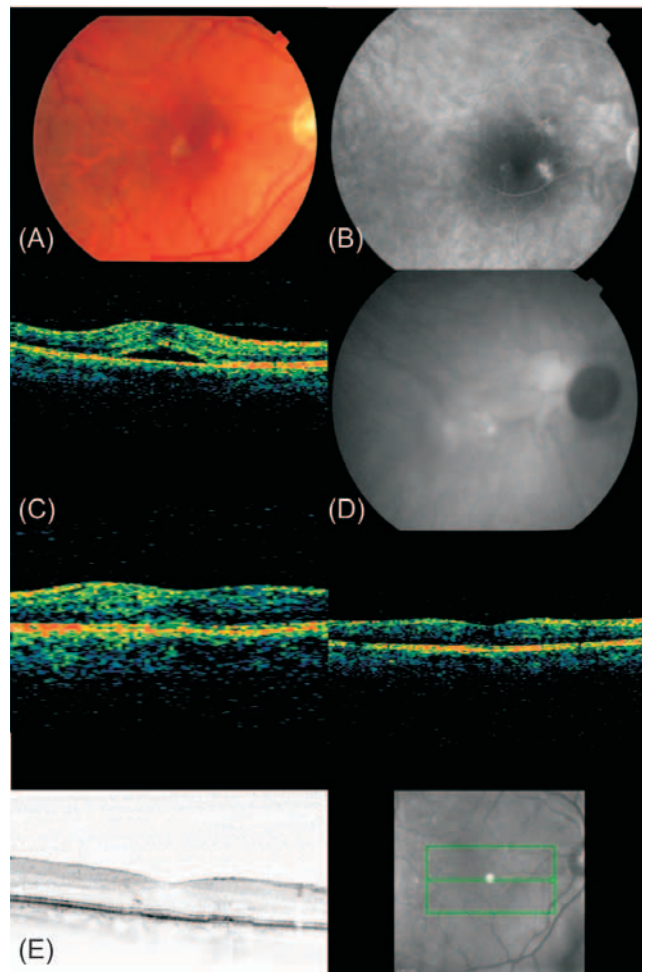


Fig. 2 | (A) Retinografia do OD de um doente de 45 anos com CSCC. São evidentes alterações do epitélio pigmentar da retina (EPR) e descolamento neurosensorial (DNS). A MAVC na visita inicial (VO) era de 75 letras. (B) Angiografia Fluoresceínica (AF) que evidencia os pontos de derrame de fluoresceína. (C) Tomografia de Coerência Óptica (OCT) que mostra DNS subfoveal. (D) Angiografia Verde de Indocianina (AVI) com áreas de hiperpermeabilidade coroideia características desta patologia. (E) OCT aos 3 meses, 1 ano e 2 anos após a TFD com evidência da resolução do DNS e melhoria da MAVC para 85 letras.

A fotocoagulação laser focal, apesar de contribuir para uma mais rápida reabsorção do FSR,^{17,32-34} não parece ter quaisquer benefícios em termos de AV,^{5,21} taxa de recorrência,¹⁹⁻²¹ ou progressão para a doença crónica.²¹ Brancato et al. constataram que a taxa de recorrência de olhos com CSC aguda tratados com fotocoagulação laser árgon era de 40,5% e muito semelhante à de 42% dos olhos não submetidos a tratamento.²⁰ Ficker et al. chegaram a uma conclusão semelhante com uma taxa de recorrência de 44%

no grupo tratado versus 51% no não tratado.²¹ Esta modalidade de tratamento apresenta, ainda, resultados inconsistentes a longo-termo.⁵ Além disso está associada a complicações inerentes à técnica,¹⁸ tais como escotomas paracentrais persistentes, fotocoagulação acidental da mácula, distorção foveal ou desenvolvimento de NVC e tem as limitações óbvias da sua utilização quando do envolvimento foveal.

A TFD inicialmente indicada no tratamento de NVC secundária a DMI (TAP Study Group 1999),²³ está igualmente aprovada na miopia patológica e no síndrome de histoplasmo-se ocular.^{24,25} Tendo como base racional o seus efeitos vaso-occlusivos e a alteração do endotélio coriocalpilar,³⁵ a TFD tem tido resultados promissores em diversos estudos noutras patologias vasculares coroideias, nomeadamente na CSC.³⁶ O desenvolvimento de neovasos é raro no âmbito desta patologia mas com base na premissa de que o defeito se localiza primariamente nos vasos coroideus, qualquer terapia que diminua a permeabilidade coroideia pode ser útil. A TFD promove, aparentemente, a constrição dos vasos da coriocalpilar interna³⁵ com consequente hipoperfusão coriocalpilar a curto-prazo e “remodeling” vascular ao longo do tempo.²⁷ Ruiz-Moreno et al. explicam os benefícios desta terapia na CSC pelo facto de a TFD precipitar uma reacção inflamatória através da deposição da verteporfina no interior do DNS com aparente libertação de mediadores inflamatórios que induzem a adesão da neuroretina ao EPR subjacente.²⁹ A AVI mostrou ser um exame essencial na compreensão da etiopatogenia da CSC e tem-se mostrado útil na localização das áreas de hiperpermeabilidade coroideia e orientação do tratamento.^{6,12,27,37}

No nosso estudo utilizámos o esquema convencional da TFD inicialmente estipulado (TAP Study 1999)²³ com a fluência total e a dose de 6 mg/m² de verteporfina. Outros esquemas com fluência reduzida ou metade da dose de verteporfina³⁹⁻⁴¹ têm sido usados ainda sem evidência clínica comprovada sobretudo devido ao pequeno número de doentes incluídos e “follow-up” curtos.⁴² Além disso estas variantes terapêuticas não se encontravam ainda descritas na literatura científica aquando do início do tratamento dos doentes incluídos neste estudo.

Os primeiros trabalhos que mostraram melhoria significativa da AV e resolução do DNS macular em doentes com CSCC, submetidos a TFD convencional foram Costa et al.⁴³ e Cardillo Piccolino et al.⁴⁴ Vários outros autores objectivaram resultados similares em estudos retrospectivos com séries variáveis.^{6,12,27,29,38,39,45} A nossa série reporta os resultados de 25 olhos com 48 meses de seguimento, tanto quanto sabemos único na literatura científica. Na nossa amostra, em 92% dos olhos há resolução anatômica do DNS, documentada por OCT e melhoria da MAVC em 72%.

Relativamente à MAVC registámos melhoria em 72% dos olhos (1-10 linhas) aos 48 meses de seguimento, com uma média de aumento estatisticamente significativo ($p=0,03$, Teste

t-Student com correcção Bonferroni) de $9,4 \pm 2,5$ letras. Estes resultados são superiores aos encontrados por Tarantola et al. (63,6%, 1-3 linhas),⁶ Ruiz-Moreno et al. (67%, 1-7 linhas),²⁹ Cardillo Piccolino et al. (69% 1-4 linhas)⁴⁴ mas ligeiramente inferiores aos de Chan et al. (83% 1-2 linhas).^{27,45} Nenhuma das séries referidas tem um seguimento tão longo como o do nosso estudo, sendo a série com seguimento maior a de Tarantola et al. com follow-up médio de 21,9 meses.⁶ Em relação ao sub-grupo dos 2 olhos sem DNS na altura do tratamento e em que os critérios para o mesmo foram a sintomatologia e a presença de áreas de hiperpermeabilidade coroideia na AVI, revelam melhoria da MAVC de 5 e 10 letras na consulta dos 48M e desaparecimento das metamorfopsias. Em nenhum deles se objectivou alterações no OCT final. A presença de sintomatologia crónica associada a sinais angiográficos com o verde de indocianina pode, pois, constituir também uma indicação terapêutica, na ausência de FSR.

Quanto à resolução do DNS, os resultados obtidos neste estudo são superiores aos de Yanuzzi et al. que registou resolução completa do descolamento em 12 (60%) e incompleta em 8 (40%) dos 20 pacientes estudados,¹² aos de Cardillo Piccolino et al. com resolução do DNS em 12 (75%) e incompleta em 2 dos 16 olhos incluídos⁴⁴ e idênticos aos de Tarantola et al. com resolução do FSR em 91%.⁶ Contudo, ficaram aquém dos de autores que obtiveram 100% de eficácia.^{27,29,45,46} A EMC total inicial, em média de $267,3 \pm 23$ μm na V0, sofreu uma redução estatisticamente significativa ($p<0,001$) na consulta dos 48M, onde se objectivou um valor médio de $161 \pm 10,2$ μm . A redução da EMC total entre a primeira consulta e aos 48M foi de 103 μm . Estes resultados vêm consolidar o uso da TFD como arma eficaz na resolução do DNS e tratamento da CSCC.

Analisando a evolução da espessura da retina neurosensorial, ao longo dos 48 meses, medida manualmente no OCT, não se objectivou alteração significativa nos valores obtidos, sendo a variação de apenas -1,5 μm . Neste estudo medimos a espessura da neuroretina e somámos a esta a do FSR para obter o valor da EMC total. Se tivéssemos optado por medir apenas a EMC total, antes e depois do tratamento, não conseguiríamos saber se a retina tinha sofrido atrofia nos 4 anos de evolução. Com a metodologia que seguimos – medição manual da neuroretina, sem incluir o FSR, antes e após o tratamento – avaliámos a espessura real da retina e podemos afirmar que, na nossa série, não houve redução da sua espessura após o tratamento. Estes resultados poderão permitir inferir que a TFD não induziu ou intensificou alterações atroficas da retina neurosensorial.

Foram encontradas alterações quísticas no OCT da consulta inicial de 8 olhos (32%). Verificou-se manutenção ou melhoria da MAVC ao longo do seguimento com resolução do DNS e da DMC em todos, excepto num em que houve persistência das alterações em todas as consultas, apesar da melhoria de 8 letras na MAVC. Este achado vem de alguma

forma consolidar a hipótese colocada por Cardillo Piccolino et al. de que a DMC em olhos com CSCC não está necessariamente associada a redução severa da AV.⁴⁷

Vinte e um olhos (82%) necessitaram apenas de uma sessão de tratamento e 4 olhos (16%) necessitaram de 2; três olhos por persistência do DNS nos 3 a 6 meses após o 1º tratamento e um olho (4%) por recorrência aos 21 meses. Em Ruiz Moreno et al. 13 de 82 olhos (15,9%) precisaram de mais de 1 sessão de TFD em 12 meses seguimento.²⁹ Cardillo Piccolino et al. objetivou 12,5% recorrência em 9 meses de seguimento, 44 taxa semelhante a Yannuzzi et al. que registou 10% após 4 meses de tratamento.¹² Em Tarantola et al., com um seguimento médio de 21,9 meses, 3 de 11 olhos (27,3%) necessitaram de 2 sessões de tratamento por recorrência do DNS.⁶ Estes valores de recorrência após TFD vêm consolidar a eficácia, a longo prazo, desta terapia visto que a taxa de recorrência dos olhos não tratados ou submetidos a fotocoagulação laser focal é da ordem dos 40%.²⁰⁻²¹

Nenhum efeito adverso ocular ou sistêmico foi registado, o que vem confirmar os resultados prévios que mostram a TFD como um método seguro.^{6,12,27,29,38-39,43-45}

Os nossos resultados a longo prazo e os de outros autores que descrevem series com menor tempo de seguimento vêm consolidar a TFD com verteporfina como eficaz e segura na CSCC. Permite obter resolução do DNS e recuperação ou manutenção dos resultados visuais a longo-termo, sem efeitos adversos oculares ou sistêmicos. Este facto assume capital relevância visto tratar-se de uma variante sem opção terapêutica estabelecida. Contudo estudos randomizados e prospectivos, multi-cêntricos, com maior número de doentes são necessários para determinar o papel real deste tratamento e determinar os parâmetros e orientações específicas desta modalidade, o seu padrão de segurança e o modo de prevenir recorrências.

BIBLIOGRAFIA

1. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967;63(Suppl.):1-139.
2. Yannuzzi LA. Type-A Behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans AM Ophthalmol Soc* 1986; 84:799-845.
3. Yannuzzi LA. Type-A Behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987; 7:11-130.
4. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1997:52-70.
5. Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol* 1992;81: 379-86.
6. Tarantola RM, Law JC, Recchia FM, Sternberg P Jr, Agarwal A. Photodynamic therapy as treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Lasers Surg Med* 2008 Dec;40(10):671-5.
7. Yannuzzi LA, Guyer DR, Green WR. The retina atlas . St. Louis: Mosby, 1995:262-277.
8. Levine R, Brucker AJ, Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1989;96:854-859.
9. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1057-1062.
10. Cardillo Piccolino F, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye* 1995; 9(3):324-332.
11. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA , Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-1.
12. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, Klanck JM, Jr., Aizman A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Retina* 2003;23:288-298.
13. Klein ML, van Buskirk EM, Friedman E. Experience with non-treatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1974;91:247-250.
14. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in older and younger adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070-2079.
15. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22:19-24.
16. Bujarborua D. Longterm follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:417-421.
17. Burumcek E, Mudun, Karacorlu S, Arslan MO. Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of long term follow-up 1997;104:616-622.
18. Robertson DM, Ilstrup D.; Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy; *Am J Ophthalmol* 1983;95:457-466.
19. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68: 815-820.
20. Brancato R, Scialdone A, Pece A, Coscas G, Binaghi M. Eight-year follow-up of central serous chorioretinopathy with and without laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:166-168.
21. Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P. Long term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;72:829-834.
22. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham la-

- ser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmol* 1995;102:1077-1088.
23. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: 1-year results of two randomized clinical trials. TAP Report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
 24. 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;119:198-2.
 25. Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP Report No. 3. *Ophthalmology* 2003;110:667-673.
 26. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G: Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235-7.
 27. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87: 1453-8.
 28. Reche-Frutos J, Calvo-González C, Donate-López J, Sáenz-Francés-San-Baldomero F, Cerván-López I, García-Feijóo J, García-Sánchez J. Photodynamic therapy in severe chronic central serous chorioretinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008 Jan;83(1):9-14.
 29. Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armadá F, Silva R, Monteiro JA, Arevalo JF, Arias L, Gómez-Ulla F. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2009 Nov.
 30. Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, Trempe CL, Schepens CL. Retinal pigment epithelium decompensation I: Clinical features and natural course. *Ophthalmology* 1984;91: 1544-8.
 31. Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, Trempe CL, Schepens CL. Retinal pigment epithelium decompensation II: Laser treatment. *Ophthalmology* 1984;91: 1549-53.
 32. Watzke RC, Burton TC, Woolson RF; Direct and indirect laser photocoagulation of central serous choroidopathy. *AmJ Ophthalmol* 1979;88:914-918.
 33. Fisher L, Vapidis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;72:823-834.
 34. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:103-104.
 35. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv ophthalmol* 2000;45:830-841.
 36. Chan WM, Lim TH, Pece A, Silva R, Yoshimura N. Verteporfin PDT for non-standart indications – a review of current literature, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Feb 17.
 37. Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010 Mar;149(3):441-6.
 38. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90: 869-74.
 39. Mennel S, Barbazetto I, Meyer CH, Peter S, M Stur. Ocular photodynamic therapy-standard applications and new indications (part 1). Review of the literature and personal experience. *Ophthalmologica* 2007;221:216-26.
 40. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: One-year results of a prospective study. *Retina* 2008;28:85-93.
 41. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008 Oct;115(10):1756-65.
 42. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:126-145
 43. Costa RA, Scapucin L, Moraes NS, et al. Indocyanine green-mediated photothrombosis as a new technique of treatment for persistent central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res* 2002;25:287-297.
 44. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo F . Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23: 752-63
 45. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Treatment of choroidal neovascularization in central serous chorioretinopathy by photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 836-45.
 46. Ober MD, Yannuzzi LA, Do DV, Spaide RF, Bressler NM, Jampol LM, Angelilli A, Eandi CM, Lyon AT. Photodynamic therapy for focal retinal pigment epithelial leaks secondary to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005;112: 2088-94.
 47. Cardillo Piccolino F, longrais RR, Manea M, Cicinelli S. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2008;28:1008-1012.