

## O uso do propranolol oral no tratamento da retinopatia da prematuridade: Relato de caso

The use of oral propranolol in the treatment of retinopathy of prematurity: Case report

El uso de propranolol oral en el tratamiento de la retinopatía del prematuro: Reporte de caso

Recebido: 19/12/2024 | Revisado: 27/12/2024 | Aceitado: 27/12/2024 | Publicado: 03/01/2025

**Thainá Berto de Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9417-3839>  
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil  
E-mail: [thainabertodecastro@hotmail.com](mailto:thainabertodecastro@hotmail.com)

**Ana Paula Lanza Paes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8086-9004>  
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil  
E-mail: [anapaulalanza.paes@yahoo.com.br](mailto:anapaulalanza.paes@yahoo.com.br)

### Resumo

**Introdução:** A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma das principais causas de cegueira em crianças, afeta principalmente os recém nascidos de muito baixo peso e baixa idade gestacional. É uma doença que requer triagem e detecção oportunas para orientar melhora o tratamento. As terapias atuais são invasivas, caras e parcialmente eficazes, recentemente o propranolol oral tem sido eficaz como prevenção ou tratamento da retinopatia pré limiar com bons resultados. **Objetivos:** Relatar o caso clínico de um prematuro extremo com diagnóstico de retinopatia da prematuridade que recebeu propranolol oral e evoluiu com melhora considerável da patologia. **Métodos:** Os dados serão obtidos através do prontuário médico eletrônico e de papel. O estudo será iniciado após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela responsável legal da paciente seguida a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Trata-se de um estudo do tipo observacional e descritivo, sem grupo controle, em formato de relato de caso clínico. **Resultados/Conclusão:** Sua relevância científica está na importância e necessidade de novos recursos terapêuticos, menos invasivos, para uma patologia tão comum em prematuros.

**Palavras-chave:** Retinopatia da prematuridade; Recém-nascido prematuro; Propranolol; Ensino em saúde; Ensino.

### Abstract

**Introduction:** Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the leading causes of blindness in children, primarily affecting newborns with very low birth weight and gestational age. It is a condition that requires timely screening and detection to guide treatment improvement. Current therapies are invasive, expensive, and partially effective. Recently, oral propranolol has been shown to be effective in preventing or treating pre-threshold retinopathy with good results. **Objectives:** To report the clinical case of an extremely premature infant diagnosed with retinopathy of prematurity who received oral propranolol and showed considerable improvement in the condition. **Methodology:** Data were obtained from the electronic and paper medical records. The study will begin after the informed consent form (ICF) is completed by the patient's legal guardian and approval by the Research Ethics Committee. This is an observational and descriptive study, without a control group, in the form of a clinical case report. **Results/Conclusion:** Its scientific relevance lies in the importance and need for new therapeutic resources, less invasive, for a condition so common in premature infants.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity; Infant, premature; Propranolol; Health teaching; Teaching.

### Resumen

**Introducción:** La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una de las principales causas de ceguera en niños, afecta principalmente a los recién nacidos con bajo peso al nacer y baja edad gestacional. Es una enfermedad que requiere cribado y detección oportunos para guiar un mejor tratamiento. Las terapias actuales son invasivas, costosas y parcialmente eficaces. Recientemente, el propranolol oral ha demostrado ser eficaz como prevención o tratamiento de la retinopatía pre umbral con buenos resultados. **Objetivos:** Relatar el caso clínico de un prematuro extremo con diagnóstico de retinopatía de la prematuridad que recibió propranolol oral y evolucionó con una mejora considerable de la patología. **Metodología:** Los datos fueron obtenidos a través de la historia clínica electrónica y en papel. El estudio se iniciará después de que el tutor legal de la paciente firme el consentimiento informado (ICF) y de la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación. Se trata de un estudio observacional y descriptivo, sin grupo control, en formato de informe de caso clínico. **Resultados/Conclusión:** Su relevancia científica radica en la

importancia y la necesidad de nuevos recursos terapéuticos, menos invasivos, para una patología tan común en los prematuros.

**Palabras clave:** Retinopatía de la prematuridad; Recien nacido prematuro; Propranolol; Enseñanza en salud; Enseñanza.

## 1. Introdução

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma das principais causas de cegueira em crianças e é caracterizada por um crescimento vascular descontrolado (Chen et al., 2012). Afeta principalmente os recém nascidos de muito baixo peso e baixa idade gestacional (Bancalari et al., 2020). Existem duas fases em sua patogênese: a primeira que consiste em um ambiente hiperóxico com baixos níveis de crescimento endotelial vascular (VEGF), seguida por uma segunda fase de proliferação vascular induzida por hipóxia e altos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Bancalari et al., 2016).

A ROP é uma doença multifatorial que requer triagem e detecção oportunas para orientar o melhor tratamento (Bancalari et al., 2022). Além da fotocoagulação a laser, tratamento padrão atual, novas terapias como agentes antifator de crescimento endotelial vascular (VEGF) têm sido utilizados (Bancalari et al., 2020). As terapias atuais são invasivas, caras e apenas parcialmente eficazes, sendo utilizadas em estágios limiars da retinopatia da prematuridade (Chen et al., 2012), mas o manejo dos estágios pré limiars até agora tem sido expectante com acompanhamento oftalmológico, sem intervenções terapêuticas para evitar sua progressão (Bancalari et al., 2014; Good, 2003).

Recentemente, foi visto que a administração de propranolol oral tem sido eficaz como prevenção ou tratamento da retinopatia pré limiar com bons resultados (Fierson 2018). Por isso, o objetivo do trabalho é descrever o relato de caso de um prematuro extremo com diagnóstico de retinopatia da prematuridade que recebeu propranolol oral como tratamento para outra comorbidade (hemangioma) e conseqüentemente evoluiu com melhora considerável de ambas patologias (hemangioma e retinopatia da prematuridade).

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo observacional, documental de fonte direta (prontuário, resultados de exames complementares), em um estudo descritivo, de natureza qualitativa em formato de relato de caso clínico (Pereira et al., 2018; Toassi & Petry, 2021). Os dados serão coletados através do prontuário médico eletrônico e de papel do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), assim como exames complementares. O estudo foi iniciado após o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pela responsável legal e autorização do Comitê de Ética, disponível pelo número 7.107.864.

## 3. Relato de Caso

Recém nascida, sexo feminino, pré termo (trinta semanas e cinco dias), nascida de parto cesárea por Síndrome HELLP e centralização fetal, peso de nascimento de oitocentos e vinte gramas, Apgar oito no primeiro minuto e nove no quinto minuto de vida. Mãe vinte e três anos, primigesta, realizou o pré-natal regularmente, com história de sífilis na gestação sem comprovante do tratamento adequado e diagnóstico de doença hipertensiva gestacional com uso regular de metildopa. Recebeu uma dose de sulfato de magnésio e duas doses de corticoide antenatal. Prematuro nascido com boas condições de vitalidade, sem necessidade de reanimação neonatal, após evoluiu com desconforto respiratório com necessidade de suporte em ventilação não invasiva (VNI). Transferida a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal onde permaneceu em VNI por sete dias, fez uso de nutrição parenteral por treze dias, fototerapia simples por cinco dias e recebeu tratamento com penicilina cristalina por dez dias devido exposição vertical a sífilis, além de concentrado de hemácias devido anemia da prematuridade. Foi

observado presença de hemangioma em olho esquerdo e hemitórax esquerdo sendo iniciado propranolol na dose de um miligrama por quilo por dia quando recém nascido possuía trinta e três dias de vida, apresentando redução significativo dos hemangiomas e mantido com a medicação para uso domiciliar.

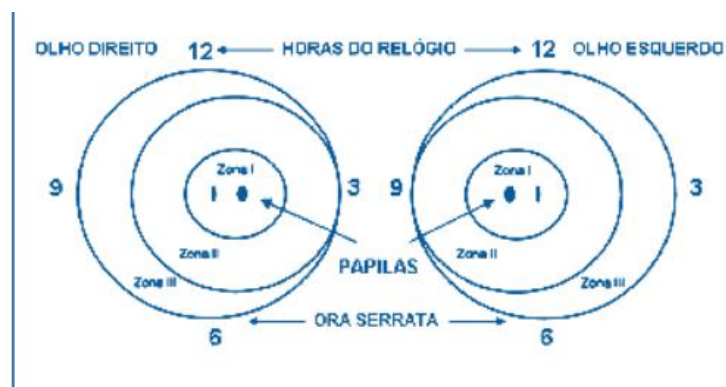
Realizada fundoscopia com trinta e cinco dias de vida sendo constatada retinopatia da prematuridade zona três temporal, estágio três. Orientado pelo especialista (oftalmologista) novo exame em quinze dias. Reavaliado então com cinquenta dias de vida, quando paciente ainda estava em uso de propranolol, com retinopatia da prematuridade em regressão. Realizado novo exame após vinte dias (com setenta dias de vida) com fundoscopia dentro dos limites da normalidade. Durante todo o período, paciente manteve uso do betabloqueador para tratamento do hemangioma.

#### 4. Discussão

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa secundária a inadequada vascularização da retina imatura dos recém nascidos prematuros, sendo uma das principais causas de cegueira prevenível da infância. Os prematuros são suscetíveis ao desenvolvimento da doença devido ao desenvolvimento neurovascular incompleto da retina ao nascer (Rowena et al., 2016). A ROP começa com uma fase inicial de crescimento vascular retardado, resultando em isquemia retiniana. A hipóxia subsequente induz então ao aumento da secreção de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), para estimular o crescimento de vasos patológicos que ameaçam a visão. (Chen & Smith, 2007).

A Classificação Internacional da ROP (ICROP) definiu a doença de acordo com sua gravidade em cinco estadiamentos, localização em três zonas e extensão em horas (1-12h), com ou sem doença “plus” (dilatação arteriolar e tortuosidade venosa) e recentemente, foi atualizada essa classificação com uma forma mais grave afetando o polo posterior (zona I e II), conhecida como doença pré-limiar, Figura 1. (Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011).

**Figura 1** - Representação esquemática fundo de olho.



Fonte: Projeto Diretrizes Retinopatia da Prematuridade - Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011

A abordagem principal no manejo da retinopatia da prematuridade é a prevenção, sendo que um dos principais fatores de risco para ROP é a hiperóxia (Rowena et al., 2016). As terapias de ablação atuais são invasivas, caras e apenas parcialmente eficazes, reduzem pouco os casos de cegueira e não aumentam o número de pacientes com visão normal (Chen et al., 2012). O tratamento a laser da ROP no estágio limiar evita a progressão da doença em aproximadamente 90% e é a terapia atual indicada. Porém, cerca de 10% dos casos requerem uma segunda intervenção.

Além disso, a terapia a laser pode apresentar complicações como hemorragia vítrea, catarata, aumento ou diminuição da pressão ocular. Sendo que o pior efeito colateral é a destruição da retina avascular periférica, produzindo um campo de

visão limitado na criança. É um procedimento demorado, que pode levar até mais de duas horas e requer anestesia, por isso são necessárias novas alternativas terapêuticas que evitem ou reduzem complicações ou sequelas da laserterapia (Bancalari et al., 2022). Tem a vantagem de não apresentar efeitos sistêmicos (Wallace & Wu, 2013), sendo recomendado a realização do exame oftalmológico após três a sete dias, para descartar possível tratamento adicional com laser em áreas onde a terapia ablativa não foi completa (Bancalari et al., 2020).

Na patogênese da ROP, a fase 2 é caracterizada por um aumento nos níveis circulantes de VEGF que estimula a proliferação de novos vasos sanguíneos (Bancalari et al., 2020). O uso de agentes anti-VEGF é um tratamento mais recente da ROP, que age na fase vasoproliferativa da doença (Cavallaro et al., 2014; Cayabyab et al., 2016), o mais utilizado em crianças prematuras e com o qual há maior experiência é o bevacizumab (Wallace & Wu, 2013), um anticorpo monoclonal recombinante que neutraliza o VEGF e impede sua associação com receptores endoteliais (Avery et al., 2006). Também possui complicações como hemorragia vítrea, hifema, endoftalmite, descolamento de retina, catarata, além de diminuição dos níveis séricos de VEGF, importante no desenvolvimento de vários órgãos que estão em formação (Jamroz-Witkowska et al., 2011).

Semelhante ao caso relatado, foi notado uma associação entre ROP e hemangiomas infantil, sendo maior a prevalência de ROP em crianças com hemangiomas (Praveen et al., 2009). Estudos demonstraram que o bloqueio B adrenérgico reduz os níveis de VEGF e favorece a regressão dos hemangiomas (Starkey & Shahidullah, 2011), sendo um tratamento já estabelecido o uso de betabloqueadores para hemangioma. No caso da retinopatia da prematuridade, o propranolol vem como alternativa aos tratamentos já estabelecidos, sendo utilizado e estudado com bons resultados, estudos mostram que o medicamento regula negativamente os níveis retinianos de fatores angiogênicos e reduz a neovascularização retiniana induzida por hipóxia (Filippi et al., 2013), por meio da supressão da superexpressão de VEGF induzida por adrenoreceptores B (Ristori et al., 2011). Meta análise realizada de cinco ensaios clínicos e um estudo observacional encontrou redução significativa nos casos graves de ROP com o uso profilático do propranolol, trazendo que a terapia pode fornecer um tratamento seguro e opção profilática alternativa com mínimo de efeitos adversos (Stritzke *et al.*, 2019).

Porém, o propranolol pode apresentar efeitos adversos graves como hipotensão, bradicardia, hipoglicemia. Além disso, é um medicamento altamente lipofílico que pode ultrapassar a barreira hematoencefálica e atingir altas concentrações no cérebro. (Pardridge et al. 1984) Há evidências experimentais que mostram que o VEGF participa da morfogênese cerebral e os casos de redução dos níveis de VEGF levam a degeneração do cérebro córtex, por isso há uma preocupação de que o propranolol possa prejudicar o desenvolvimento do cérebro dos prematuros (Haigh et al., 2003).

## 5. Conclusão

A retinopatia da prematuridade ainda é uma das principais causas de morbidade visual e cegueira em recém nascidos prematuros extremos no mundo. Por isso, é tão importante opções terapêuticas seguras e eficazes para tal patologia. O tratamento a laser continua a ser o padrão ouro, mas o uso de agentes anti-VEGF estão sendo utilizados com bons resultados e apresentando a vantagem de menor perda de campo visual e a possibilidade de ser realizado sem anestesia geral.

O propranolol oral é um tratamento promissor para prevenir a progressão da ROP, mas ainda são necessários mais estudos antes que possa ser recomendado. Embora ter uma terapia que reduza a progressão para estágios mais graves ou limiares da ROP seja benéfico, a incidência de efeitos adversos em recém nascidos em uso de propranolol e a fragilidade dos prematuros ainda em desenvolvimento do sistema nervoso central deve ser levada em consideração ao ser instituído o uso da medicação. Atentando-se de maneira cuidadosa aos benefícios potenciais do betabloqueador contra os potenciais efeitos adversos neurológicos e sistêmicos. Sendo importante que novos estudos sejam realizados afim de garantir maior segurança e melhor indicação do uso do propranolol no tratamento da retinopatia da prematuridade.

## Referências

- Avery, R. L., Pearlman, J., Pieramici, D. J., et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 113, 1695-705.
- Bancalari, A., & Shade, R. (2020). Retinopatía del prematuro: Actualización em detección y tratamiento. *Rev Chil Pediatr*. 91(1), 122-130
- Bancalari, A., Shade, R., Muñoz, T., et al. (2016). Oral propranolol in Early stages of retinopathy of prematurity. *J. Perinat. Med*.
- Bancalari, A., & Schade, R. (2022). Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Am J Perinatol*. 39(1), 22-30.
- Bancalari, A., Schade, R., Pena, R., & Pavez, N. (2014). Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Arch Argent Pediatr*. 112, 160–3.
- Cavallaro, G., Filippi, L., Bagnoli, P., et al. (2014) The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recente knowledge. *Acta Ophthalmol* 92(01), 2–20
- Cayabyab, R. & Ramanathan, R. (2016) Retinopathy of prematurity: therapeutic strategies based on pathophysiology. *Neonatology*. 109(04), 369–376
- Chen, J., Joyal, S. J., Hatton, S. J. et al. (2012). Propranolol Inhibition of Adrenergic Receptor Does Not Suppress Pathologic Neovascularization in Oxygen-Induced Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53(6), 2968-77
- Chen, J., & Smith, L. E. H. (2007). Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 10, 133–140.
- Conselho Brasileiro de Oftalmologia, Sociedade Brasileira de Peditria. (2011). Projeto Diretrizes Retinopatia Da Prematuridade. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
- Fierson, W. M. (2018) American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 142(06),1–9
- Filippi, L., Cavallaro, G., Bagnoli, et al. (2013) Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr*. 163(6), 1570-1577.e6.
- Good, W. V. (2003). Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 121, 1684–94.
- Haigh, J. J., Morelli, P. I., & Gerhardt, H. (2003) Cortical and retinal defects caused by dosage-dependent reductions in VEGF-A paracrine signaling. *Dev Biol*. 262, 225-241
- Jamroz-Witkowska, A., Kowalska, K., Jankowska-Lech, I., et al. (2011) Complications of intravitreal injections-own experience. *Klin Oczna*. 113, 127-31.
- Pardridge, W.M., Sakiyama, R., & Fierer, G. (1984) Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 1984; 247:R582–R588.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM. Toassi, R. F. C. & Petry, P. C. (2021). Metodologia científica aplicada à área da Saúde. (2a ed.) Editora da UFRGS.
- Praveen, V., Vidavalur, R., Rosenkrantz, T., et al. (2009) Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics*. 123, e484–9.
- Ristori, C., Filippi, L., & Dal Monte, M. (2011) Role of the adrenergic system in a mouse model of oxygen-induced retinopathy: antiangiogenic effects of beta-adrenoreceptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 52, 155–170.
- Rowena, C., & Rangasamy, R. (s.d.). Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology* 3. 109 (4), 369–376.
- Starkey, E., & Shahidullah, H. (2011). Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child*. 96, 890–3.
- Stritzke, A., Kabra, N., Kaur, S. et al. (2019) Oral propranolol in prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 39, 1584–1594.
- Wallace, D, & Wu, K. (2013). Current and Future Trends in Treatment of Severe Retinopathy of Prematurity. *Clin Perinatol*. 40, 297-310.