



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

BÁRBARA DE CARVALHO FREIRE

**AVALIAÇÃO DA VASCULATURA DA RETINA EM PACIENTES COM
OCLUSÃO DE RAMO DA VEIA CENTRAL DA RETINA USANDO A
ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA**

Recife

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

BÁRBARA DE CARVALHO FREIRE

**AVALIAÇÃO DA VASCULATURA DA RETINA EM PACIENTES COM
OCLUSÃO DE RAMO DA VEIA CENTRAL DA RETINA USANDO A
ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Colegiado do curso de Pós-Graduação em
Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Pernambuco,
para obtenção do título de mestre em
cirurgia.

Orientador

Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Prof. Adjunto do Depto. de Cirurgia, CCS-UFPE

Co-Orientador

Dr. Vasco Torres Fernandes Bravo Filho

Coordenador do Curso de Residência médica
em Oftalmologia da Fundação Altino Ventura

Dr. Tiago Eugênio Faria e Arantes

Preceptor de Uveítes da Residência Médica em
Oftalmologia da Fundação Altino Ventura

Recife
2018

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Elaine Freitas, CRB4:1790

F866a Freire, Bárbara de Carvalho
Avaliação da vasculatura da retina em pacientes com oclusão de ramo da veia central da retina usando a angiografia por tomografia de coerência óptica/ Bárbara de Carvalho Freire. – 2018.
59 f.; il.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Cirurgia.
Inclui referências, apêndice e anexo.

1. Tomografia de Coerência Óptica. 2. Angiografia. 3. Veia Retiniana. 4. Doenças Vasculares. I. Lira, Rodrigo Pessoa Cavalcanti (orientador). II. Título.

617 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2020 - 105)

BÁRBARA DE CARVALHO FREIRE

Avaliação da Vasculatura da Retina em Pacientes com Oclusão de Ramo da Veia Central da
Retina usando a Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Cirurgia da Universidade
Federal de Pernambuco para obtenção do título
de Mestre em Cirurgia.

Data: 19 de Novembro de 2018.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar
Instituição: CCS/UFPE

Assinatura: _____

Prof(a). Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
Instituição: CCS/UFPE

Assinatura: _____

Prof(a). Dra. Virgínia Lucas Torres
Instituição: CCS/UFPE

Assinatura: _____

Prof(a). Dra. Maria Cecília Aguiar Remígio
Instituição: CCS/UFPE

Assinatura: _____

Recife
2018

Dedico este trabalho

A **Deus**, meu pai e minha luz, responsável por conduzir minha vida e guiar sempre minhas escolhas.

A meu pai, **Ereiudo**, por ser meu maior exemplo de ética, respeito e humildade na vida e na medicina, por sempre estimular meus estudos e crescimento pessoal e profissional. Obrigada por ser tudo que eu sempre quis ser.

A minha mãe, **Flávia**, que representa todo o significado do que é ser mãe, com seu amor incondicional, seu zelo, sua fé inabalável em meu potencial. Obrigada por ser minha maior confidente e torcedora. Obrigada por ser minha vida.

A meu esposo, **Marcelo**, meu maior companheiro, que me acompanha desde o vestibular de medicina, não poupando esforços para que eu consiga realizar meus sonhos. Obrigada por ser meu amor.

A minhas irmãs, **Paula e Patrícia**, pelo companheirismo e apoio em todos os momentos. Obrigada por serem minha fonte inesgotável de alegrias.

A meus sogros, **Valéria e Guilherme**, que há 12 anos me acolheram como uma filha, cuidando de mim, me amando e me estimulando sempre. Obrigada por serem meus segundos pais.

Aos meus cunhados **Neto, Ludwig, Débora e Felipe**, por estarem sempre torcendo com carinho a cada cada desafio e comemorando comigo cada vitória.

A meus sobrinhos, **Antônio, Luzia, Leonardo e Luísa**, descoberta de amor e inspiração.

Aos meus amigos, tios e avós que sempre estão ao meu lado e no meu coração, apesar da minha constante ausência física.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Rodrigo Lira**, por acreditar no meu projeto, pela atenção nos detalhes do trabalho, por sempre acreditar em seus alunos, estimulando sempre o melhor que há neles.

Ao meu co-orientador **Prof. Dr. Vasco Bravo Filho**, por não ter medido esforços para a coleta dos dados da pesquisa, disponibilizando o que estivesse a seu alcance, por todos os conselhos e orientações.

Ao meu co-orientador **Dr. Tiago Arantes** exemplo de dedicação à pesquisa científica em Oftalmologia, por ter confiado em mim e me apoiado desde o início, me ajudado na elaboração do projeto inicial e ter tirado minhas dúvidas no decorrer das pesquisas, sempre me estimulando nos momentos de dificuldades.

A minha querida amiga e co-autora **Dra. Isabel Braga**, pelas muitas horas coletando dados, montando e conferindo tabelas, lendo artigos para elaboração desta pesquisa.

A **Dr. Marcelo Ventura, Dra. Elani Cavalcanti, Dra. Liana Ventura, Dra. Bruna Ventura, Dra. Camila Ventura**, por estimularem sempre a produção científica e ajudarem na realização desta pesquisa, com total acesso ao que eu precisasse dentro da Fundação Altino Ventura.

Aos pacientes que se voluntariaram a participar deste estudo.

Ao técnico **Tiago** que com prazer doou seu tempo para realização dos exames necessários para esta pesquisa, muitas vezes necessitando ficar mais tempo do que seu expediente de trabalho. Aos demais técnicos e funcionários da que ajudaram em diversos momentos da coleta de dados.

Ao **HC-UFPE**, minha primeira escola na medicina e para onde voltei com todo carinho no mestado e no fellow, pelo estímulo constante a curiosidade, investigação e aprendizado. Em especial a todos os professores, colegas e pacientes, que participam na construção do meu aprendizado.

À **Fundação Altino Ventura**, minha primeira escola na Oftalmologia, pelas oportunidades oferecidas e pelo estímulo ao desenvolvimento a pesquisa e ao aprendizado. A todos os preceptores desta instituição e em especial, à **minha turma**, pelo carinho e companheirismo presentes nos três anos de convivência.

RESUMO

O objetivo do estudo é avaliar a densidade vascular do plexo capilar superficial (PCS) e profundo (PCP) da retina, usando Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCTA) em pacientes com Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR), comparando o olho afetado com o contralateral do mesmo paciente e ambos com olhos normais. Estudo transversal. Incluídos dezesseis pacientes com ORVCR sem tratamento prévio. Pacientes com exames de baixa qualidade, altas ametropias, outras patologias de retina ou coróide foram excluídos. Para comparação, trinta e um pacientes sem doença ocular foram selecionados. Todos os pacientes foram submetidos a cinco exames OCTA, apenas aqueles com pelo menos dois exames de boa qualidade permaneceram no estudo. Os testes Wilcoxon, e Mann-Whitney foram utilizados. Densidades vasculares mais baixas do PCS e PCP foram observadas quando olhos com ORVCR foram comparados com os contralaterais: densidade total ($p=0,02$ PCS; $p=0,049$ PCP), densidade parafoveal ($p=0,02$ PCS; $p=0,011$ PCP). Comparando olhos acometidos com olhos normais, também foram observadas densidades vasculares mais baixas dos PCS e PCP: densidade total (ambos com $p<0,001$) e densidade parafoveal (ambos com $p<0,001$). Quando os olhos contralaterais foram comparados aos normais, tanto a densidade total do PCS e PCP (ambos com $p=0,001$) quanto a densidade parafoveal (PCS $p=0,001$; PCP $p<0,001$) foram menores. Ao se realizar uma subanálise, minimizando o fator hipertensão arterial, esta diferença não se manteve. Densidades vasculares mais baixas do PCS e do PCP foram observadas em olhos com ORVCR. Além disso, a presença de densidades vasculares mais baixas nos olhos contralaterais mostra que já existem alterações nesses olhos antes das alterações clínicas, devido a alterações iniciais da retinopatia hipertensiva.

Palavras-chave: Tomografia de Coerência Óptica. Angiografia. Veia Retiniana. Doenças Vasculares.

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate vascular density in superficial (SCP) and deep capillary plexuses (DCP) of the retina, measured using optical coherence tomography (OCT) angiography in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO). Affected eyes were compared with the contralateral eye of the same patient and both were compared with normal eyes. A cross-sectional study including sixteen, previously untreated patients with BRVO. Patients with poor quality exams, bilateral disease, high refractive error or any other retinal or choroidal disease were excluded. A comparison group of thirty-one patients with no eye disease was selected. All participants were submitted to five OCT angiographies, and only those with at least two good quality exams were selected. The Kruskal-Wallis, Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used in the statistical analysis. Vascular density was lower in affected eyes compared to contralateral eyes: whole density ($p=0.020$ SCP; $p=0.049$ DCP) and parafoveal density ($p=0.020$ SCP; $p=0.011$ for DCP). Vascular density was also lower in affected eyes compared to normal eyes: whole density ($p<0.001$ SCP and DCP) and parafoveal density ($p<0.001$ SCP and DCP). Whole density ($p=0.001$ SCP and DCP) and parafoveal density ($p=0.001$ SCP; $p<0.001$ DCP) were both lower in the contralateral eyes compared with normal eyes. Following adjustment for arterial hypertension, this difference disappeared. Vascular density in SCP and DCP was lower in the BRVO-affected eyes. Furthermore, the finding of lower vascular density in the contralateral eyes shows that changes must have already occurred in these eyes prior to the appearance of any clinically detectable changes, reflecting the early signs of hypertensive retinopathy.

Key-words: Optical Coherence Tomography. Angiography. Retinal Vein. Vascular Diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF- Angiografia fluoresceínica
AVC- Acidente Vascular Cerebral
ACR- Artéria Central da Retina
BCVA - Acuidade Visual com a Melhor Correção
BVOS- Branch Vein Occlusion Study
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa
CRVOS - Central Retinal Vein Occlusion Study
DM- Diabetes Mellitus
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAV- Fundação Altino Ventura
GNV- glaucoma neovascular
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
HOPE- Hospital de Olhos de Pernambuco
IAM- Infarto Agudo do Miocárdio
OCT-Tomografia de Coerência Óptica
OCTA- Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica
OHVCR - Oclusão de hemiveia central da retina
ORVCR- Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina
OVR- Oclusão de Veias retinianas
OVCR- Oclusão da Veia Central da Retina
PCS- Plexo Capilar Superficial
PCP- Plexo Capilar Profundo
SSADA Split Spectrum Amplitude- Decorrelation Angiography
SSI - Signal strength index
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β 1- Fator de Crescimento Transformador - β 1
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral- α
VEGF- Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VCR- Veia Central da Retina
ZFA- Zona Foveal Avascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA.....	11
1.2	OBJETIVOS.....	11
1.2.1	Objetivo primário.....	11
1.2.2	Objetivos Secundários	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1	DEFINIÇÃO	13
2.2	VASCULARIZAÇÃO RETINIANA.....	13
2.3	CLASSIFICAÇÃO.....	15
2.4	EPIDEMIOLOGIA	16
2.5	FISIOPATOLOGIA	17
2.6	FATORES DE RISCO	18
2.7	PROGNÓSTICO	19
2.8	TRATAMENTO DAS OCLUSÕES.....	20
2.9	EXAMES COMPLEMENTARES	22
2.9.1	Angiografia Fluoresceínica.....	22
2.9.2	Tomografia de Coerência Óptica.....	24
2.9.3	Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica	25
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	30
3.2	LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	30
3.3	AMOSTRA DO ESTUDO	30
3.4	SELEÇÃO	30
3.4.1	Critérios de inclusão	30
3.4.2	Critérios de exclusão	31

3.5	PERÍODO DO ESTUDO	31
3.6	DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	31
3.7	VARIÁVEIS	32
3.8	PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS	32
3.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	32
4	RESULTADOS	33
5	DISCUSSÃO	41
6	LIMITAÇÕES	45
7	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...	55
	ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	57

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

As oclusões de veias retinianas (OVR) são a segunda causa mais comum de doenças vasculares retinianas.^{1,2} Na Oclusão de Ramo de Veia Central da Retina (ORVCR), apenas ramos do sistema venoso são afetados.³⁻⁵ O prognóstico visual está relacionado a presença do edema macular^{6,7} e a extensão das áreas de não perfusão.^{3,8}

Há quase 50 anos, a Angiografia Fluoresceínica (AF) é considerada o padrão ouro para se avaliar as áreas de não perfusão^{9,10}, porém é um método invasivo, que utiliza contraste endovenoso e envolve potenciais efeitos adversos.^{11,12}

A Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCTA) é um método não invasivo, de não contato, que permite a visualização “in vivo” de cortes seccionais da retina e das camadas da vasculatura retiniana em três dimensões¹³⁻¹⁶

O software *Angioanalytics* (AngioVue® RTVue XR Avanti Spectral-Domain OCT Optovue Inc, Fremont, CA) utiliza um algoritmo referido como *Split Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography* (SSADA), que detecta o movimento dos eritrócitos entre dois B-scan consecutivos, permitindo a mensuração das densidades vasculares dos plexos capilares superficiais (PCS) e profundos da retina (PCP). Estes parâmetros podem ser úteis para se avaliar o dano na vasculatura da retina resultante da ORVCR, bem como para determinar se a densidade vascular é menor nos olhos contralaterais destes pacientes, que aparentam normais ao exame clínico, uma vez que há evidências que sugerem que o olho contralateral de pacientes acometidos pela ORVCR apresentam um risco maior de apresentar um episódio oclusivo quando comparado a população normal, uma vez que são expostos aos mesmo fatores de risco.⁸

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo primário

- ❖ Avaliar os parâmetros densidades vasculares (densidade total, parafoveal e foveal) dos PCS e PCP em pacientes com ORVCR, comparando os olhos acometidos com os olhos contralaterais e normais.

1.2.2 Objetivos Secundários

- ❖ Avaliar os parâmetros densidades vasculares (densidade total, parafoveal e foveal) PCS e PCP da retina dos olhos contralaterais dos pacientes acometidos por ORVCR, comparando-os com olhos normais
- ❖ Realizar uma subanálise, minimizando o efeito da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e comparar os olhos contralaterais dos pacientes acometidos, com os olhos normais dos pacientes do grupo controle.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

As OVR são a segunda causa mais comum de doenças vasculares retinianas, perdendo apenas para retinopatia diabética, sendo uma importante causa de perda visual ao redor do mundo.^(1,2) Apesar de terem sido reconhecidas como uma doença em 1855, a subclassificação, patogênese e manejo permanecem controversos.¹⁷

As OVR foram definidas como doença vascular retiniana caracterizadas por ingurgitamento e dilatação das veias retinianas, comumente associados com hemorragias, na grande maioria das vezes intrarretinianas, edema, exsudatos algodinosos e exsudatos retinianos.¹⁸⁻²⁶ Essa definição clássica, foi recentemente confirmada no “*European Consensus Document*”.²⁷

Em geral o paciente percebe uma baixa de acuidade visual indolor que afeta o campo visual total ou parcialmente, a depender do local da obstrução venosa. A maioria dos pacientes percebe esta diminuição na acuidade visual pela manhã.²⁸

Os exames de biomicroscopia do seguimento posterior e anterior são fundamentais, o primeiros para classificar a forma das OVR pelo local da obstrução, bem como fornecer dados se há ou não isquemia, e o segundo para detectar neovascularização iriana.³

2.2 VASCULARIZAÇÃO RETINIANA

Para entender a patogênese das OVR, é necessário se entender a vascularização retiniana.

A artéria central da retina (ACR) se origina da artéria oftálmica, penetra o nervo óptico na correspondente zona de fechamento da fenda embrionária, a cerca de 6 a 15 mm atrás do polo posterior do olho.²⁹ Ela se divide em ramo superior e inferior antes de aparecer no disco óptico e, posteriormente, se dividem em ramo superior nasal e temporal e inferior nasal e temporal, irrigando os quatro quadrantes correspondentes.³⁰

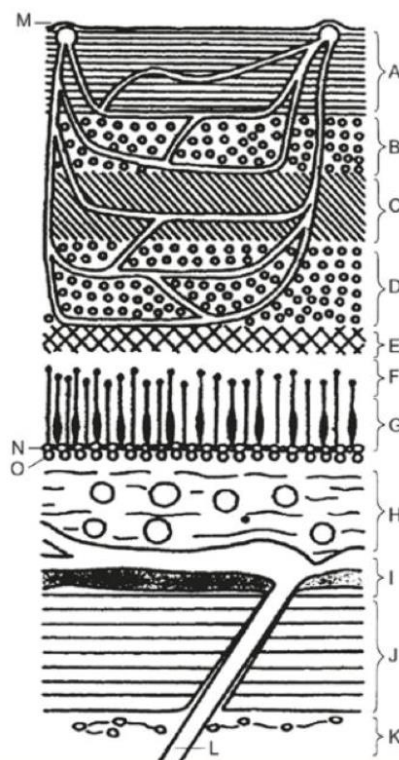
Os ramos venosos correspondentes têm quase a mesma distribuição das artérias. Os leitos capilares da retina são drenados por pequenas vênulas que se unem para formar veias maiores que correm paralelamente aos ramos da artéria central da retina. As veias se unem no disco óptico formando um único vaso, a veia central da retina (VCR), que retorna ao nervo

óptico com a artéria. A veia central da retina desagua na feia oftálmica superior ou diretamente no seio cavernoso.³⁰

A retina se caracteriza por apresentar uma dupla irrigação. A parte externa da retina, até a plexiforme externa, é irrigada e drenada pela rede capilar coroideana. Já a parte interna é irrigada pela artéria central da retina e drenada pela veia central da retina.³¹ Ocasionalmente, uma artéria cílioretiniana, derivada da circulação coroideana irá suprir a porção interna da retina, entre o nervo óptico e o centro da mácula.³²

Veremos adiante que com a tecnologia da Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCTA) se tornou possível a visualização e individualização dos plexos capilares retinianos.

Figura1 - Figura mostrando a irrigação das camadas retinianas, retina interna sendo irrigada e drenada pelas artérias e veias centrais e a retina externa pela rede capilar da coriocalilar. A- camada de Fibras Nervosas, B- Camada de Células Ganglionares, C- Camada Plexiforme Interna, D- Camada Nuclear Interna, E- Camada Plexiforme Externa, F- Camada Nuclear Externa, G- Camada dos Fotorreceptores, H- Grades Vasos Coroideanos, I- Supracoróide, J- Esclera, K- Episclera, L- Veias Vorticosas, M – Membrana Limitante Interna, N- Epitélio Pigmentado da Retina, O-Coriocalilar.



Fonte - Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology. 2016.³²

Na região foveal, as camadas internas da retina são distanciadas, e há um aumento da densidade do epitélio pigmentado da retina, para que a luz caia diretamente no seguimento externo dos fotorreceptores, reduzindo a obstrução da luz pelos elementos teciduais³², formando a chamada Zona Foveal Avascular (ZFA).

2.3 CLASSIFICAÇÃO

As OVR podem ser divididas em Oclusão de Veia Central da Retina (OVCR) e ORVCR de acordo com o local da obstrução venosa.⁴

A OVCR ocorre quando todo sistema venoso retiniano está acometido, o local de resistência ao fluxo venoso é localizado na lâmina crivosa e ou posterior a ela. No caso da ORVCR apenas ramos do sistema venoso são afetados, os locais comuns de oclusão são o disco óptico ou o cruzamento arteriovenoso.³⁻⁵

A Oclusão de hemiveia central da retina (OHVCR), que envolve a parte anterior do tronco da veia central da retina, pode ser considerada um subtipo tanto da ORVCR, quanto da OVCR, apesar de ser mais bem considerada como uma entidade separada.³³

Durante a vida embrionária a veia central da retina é constituída por dois troncos venosos, um de cada lado da artéria central da retina, acompanhando sua porção dentro do nervo óptico. Um dos troncos desaparece com o desenvolvimento em 80% das pessoas, nos outros 20% há a persistência de ambos os troncos venosos na vida adulta. A oclusão de um desses troncos é o que leva a OHVCR.³⁴

Figura 2 - Oclusão de Veia Central da Retina (OVCR) (A), Oclusão de Ramo de Veia Central da Retina (ORVCR) (B) de pacientes examinados durante o estudo, observe na figura A todo o sistema retiniano acometido enquanto na figura B apenas um ramo do sistema retiniano foi afetado.



Fonte - Retinografia colorida de dois dos pacientes do presente estudo.

As oclusões de veias retinianas também podem ser divididas em isquêmicas e não isquêmicas, de acordo com o grau de isquemia.¹⁹ As isquêmicas são caracterizadas por pronunciada não perfusão, exsudatos algodinosos, acuidade visual de conta dedos ou pior, defeitos no campo visual, defeito pupilar aferente relativo e eventualmente neovascularização. Olhos com OVR não isquêmicas mostram baixo grau de isquemia e não desenvolvem neovascularização.⁵

Segundo o Central Retinal Vein Occlusion Study (CRVOS), são consideradas OVCR isquêmicas aquelas com áreas de não perfusão retiniana com extensão das áreas de não perfusão superior a 10 áreas de diâmetro de disco na AF e ocorre em 20 % dos casos.³⁵

Branch Vein Occlusion Study (BVOS), as Oclusões Retinianas seriam classificadas como Isquêmicas quando apresentassem uma isquemia superior a 5 diâmetros de disco na AF.^{36,37}

2.4 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência das OVR varia na literatura, de 0,3 a 3,4% (1,38,39). Poucos estudos trazem a prevalência dos tipos de oclusão individualmente, o que é importante pois eles têm diferentes fatores de risco, prognóstico e tratamento.³

Em 2009, Rogest et. Al. realizou um estudo multicêntrico que avaliou 68000 adultos em 15 estudos ao redor do mundo e encontrou uma prevalência de 5,2 por 1000 para OVR e 4,42 a cada 1000 pessoas para ORVCR e 0,8 a cada 1000 para OVCR, além de ter observado uma prevalência similar entre homens e mulheres que aumenta com a idade.³⁹ Apesar de na literatura de um modo geral haver maior prevalência de ORVCR, a OVCR causa mais perdas visuais.³

Pelos estudos atuais de prevalência é difícil avaliar se há diferença entre os grupos étnicos e, se há, se esta é devido a distribuição diferente dos fatores de risco nas populações, principalmente HAS e glaucoma ou outros fatores ainda não conhecidos.³ Alguns estudos mostram uma menor prevalência nos caucasianos (0,37%) e maior entre os asiáticos e hispânicos (0,69%).

A incidência das oclusões venosas aumentam com a idade e parece não haver diferença entre os sexos.³⁹

2.5 FISIOPATOLOGIA

Na OVCR, a veia central pode ser comprimida pela artéria central da retina na lamina crivosa ou posteriormente a ela, onde os dois vasos sanguíneos compartilham a mesma bainha fibrosa, enquanto na ORVCR, a parede venosa é comprimida próximo ao cruzamento arteriovenoso, onde compartilham a mesma adventícia.⁴

A compressão venosa gera a tríade de Virchow's: estase, dano à parede venosa e hipercoagulabilidade, gerando um trombo no sistema venoso que obstrui parcialmente o fluxo sanguíneo. O ingurgitamento venoso aumenta a pressão venosa intraluminal e enfraquece os vasos sanguíneos, os quais favorecem um derrame localizado de fluido e proteínas e, consequentemente, edema retiniano.⁴ Essas citocinas são parcialmente responsáveis pela persistência de edema retiniano e, portanto, constituem metas potenciais para medicamentos inovadores.

A patogênese das RVO é multifatorial, com a formação de trombo sendo a primária, porem outras causas são possíveis, como obstrução externa, doenças da parede vascular ou vasculites.⁴⁰

Já foi postulado um mecanismo patogênico adicional para a ocorrência de oclusão. As artérias ateroscleróticas podem produzir endotelina-1 de forma aumentada, que pode difundir pela veia vizinha, estimulando vasoconstricção venosa.⁴¹ Oclusões de veias retinianas podem induzir hipoxia e não perfusão capilar na área afetada, com constrição arteriolar. Usando um modelo de porco, descobriu-se que isso é causado por uma diminuição Óxido nítrico.⁴²

A fisiopatologia do edema macular cistoide não é completamente conhecida.⁴³ É conhecido por ter uma etiologia inflamatória. O dano endotelial induzido pela hipoxia leva à liberação de citocinas inflamatórias. Prostaglandinas, leucotrienos, Fator de Crescimento Transformador- β 1 (TGF- β 1),⁴⁴ moléculas intercelular de adesão 1, integrinas e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) têm uma grande papel no edema macular e isquemia retiniana, causando a liberação adicional de citocinas e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF).⁴

2.6 FATORES DE RISCO

Vários estudos tentaram associar diversos fatores de risco com as OVR.

Em 2001, Hayreh investigou 1.090 pacientes com OVR para encontrar fatores e risco associado a estas patologias. Foi encontrada maior prevalência de HAS em pacientes com ORVCR quando comparado com OVCR e OHVCR. Encontrou-se ainda uma maior prevalência de doenças vasculares periféricas, doenças venozas, úlcera péptica e outras doenças gastrointestinais nos pacientes com ORVCR quando comparada com OVCR.⁴⁵

No mesmo estudo, foi encontrado que pacientes com ORVCR tinham mais doenças cerebrovasculares que o grupo combinado de pacientes com OVCR e OHVCR, sem diferença estatisticamente significantes entre OHVCR e OVCR. Havia uma significativa prevalência maior da HAS e Diabetes Mellitus (DM) nas OVCR isquêmica que não isquêmica. OVCR e OHVCR possuíam maior prevalência de HAS, úlcera péptica, DM, distúrbios da tireoide comparada com o controle normal de americanos brancos, o mesmo acontecendo quando relacionando este grupo controle com o de ORVCR.⁴⁵

Uma meta-análise mostrou que, na ORVCR estava associada a hiperlipidemia e ao DM. O DM mostrou não ser significativamente associado à ORVCR, mas sim a OVCR.⁴⁶

Em diversos estudos se encontrou forte associação das OVR com glaucoma e HAS, como no Blue Mountain Eye Study, the Beaver Dam Eye Study e the Beijing Eye study.^{1,47,48}

No "Multiethnic Study of Atherosclerosis" fatores de risco independentes Associados às OVRs foram HAS, hipertrigliceridemia e Disfunção renal. Presença de cruzamentos arteriovenozos e estreitamento arteriolar focal também foram associados ao desenvolvimento de OVRs.⁴⁹

Associação familiar foi observada, porém o papel da mutação genética permanece incerto.⁵⁰

Não está comprovado se as OVRs estão relacionadas a anormalidade do sistema de coagulação sanguíneo, como relacionada ao fator V de Leiden, deficiência do fator XII, deficiência da Glucose-6-fosfato-desidrogenase, diminuição do nível de homocisteína plasmática, presença de anticorpo antifosfolipídico, consumo de Warfarina ou Aspirina.^{35,51-55}

Vários estudos postulam que os fatores de risco para trombofilias podem ser mais prevalentes em pacientes mais jovens^{52,56-59} e pode ser mais prudente pesquisá-las em pacientes que não tenham problemas ou fatores de risco sistêmicos ou que possuam ORVCR bilaterais.^{59,60}

Diversos outros fatores de risco menos comuns para OVRs foram relatados em diversos estudos, como pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana ⁶¹, Lúpus Eritematoso sistêmico, Doença de Behçet, ⁶² entre outras doenças.

Em relação aos anticoncepcionais hormonais, a associação com um maior risco de OVR não foi totalmente esclarecida.³⁴

Em resumo, como risco clássico com evidência comprovada: HAS (mais importante, presente em 64% dos casos, maior prevalência na ORVCR)^{27,63}, DM (mais para OVCR, não é um fator de risco independente, mais pela associação com doenças cardiovasculares)⁶³, dislipidemias (principal em pacientes com menos de 50 anos).^{27,64}

A identificação dos fatores de risco, bem como seu controle são importantes para evitar novos episódios oclusivos no olho acometido, no olho contateral, bem como para evitar a ocorrência de eventos sistêmicos, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), porém não existem estudos que comprovem que o controle da HAS ou do glaucoma conduza a melhor visual depois do evento oclusivo.^{27,63}

2.7 PROGNÓSTICO

Uma das principais causas relacionada à baixa de acuidade visual em pacientes com OVR é o edema macular frequentemente presente ⁶⁵⁻⁶⁷, entretanto vários estudos comprovaram que o prognóstico visual também está relacionado a áreas de não perfusão, com isquemia macular e anormalidades na microvasculatura.^{65,68}

The Central Retinal Vein Occlusion Study Group, observou que o desfecho da acuidade visual em pacientes com OVCR depende da acuidade inicial do paciente.³⁵ Olhos com acuidade visual de 20/40 ou melhor tem um melhor prognóstico para manutenção de uma boa visão que aqueles com visão pior.(40) Em OVCR 50% dos olhos sem tratamento mantiveram visão de 20/40 ou melhor, 25% tiveram visão <20/200.⁶⁹ Até aproximadamente um terço da forma não isquêmica é convertida na isquêmica em 3 anos.⁴⁰ A perda de visão é geralmente mais marcada nas formas isquêmicas.³⁴

O BRVOS mostrou que cerca de 20% dos olhos não tratados apresentam deteriorização marcada da acuidade visual com o tempo, 50% deles mantendo a acuidade visual de 20/40 ou melhor e 25% a visão final era inferior a 20/200.^{36,37}

O edema macular é frequente tanto nas formas isquêmicas quanto não isquêmicas. Este pode ter resolução espontânea, como pode ser observado o bom resultado até nos pacientes do grupo controle sem tratamento de alguns estudos como o GENEVA⁷⁰, BRAVO⁷¹, CRUISE⁷².

Edema macular crônico tem um prognóstico visual ruim e precisa ser tratado.³ Atualmente, o edema macular é mais bem observado e acompanhado pelo exame de Tomografia de Coerência Óptica (OCT), como veremos adiante.

As formas isquêmicas das OVR estão mais sujeitas a desenvolver neovascularização. Nas ORVCR a incidência de neovascularização parece ser mais baixa que na OVCR, porém não existem estudos significativos que comprovem a real incidência de neovascularização. (8) Já em relação as OVCR, a presença de neovascularização é mais frequente nas formas isquêmicas, 35% dos casos considerados inicialmente como isquêmicos contra 10 % dos considerados como não isquêmicos.²⁷

Uma complicação temível, que prejudica muito o potencial visual final é o desenvolvimento de glaucoma neovascular (GNV). É um glaucoma secundário, com potencial de cegueira, caracterizado pelo desenvolvimento de neovascularização de íris e aumento da pressão intraocular.⁷³ É associado à isquemia do segmento posterior, com neoformação de vasos sanguíneos de íris ou de ângulo, previamente ao aumento da pressão intraocular, que obstruem a saída de humor aquoso, por um glaucoma de fechamento angular sinequial, com aumento da pressão intraocular,⁷⁴ uma vez que está associado com o desenvolvimento de uma membrana fibrovascular na superfície anterior da íris e ângulo iridocorneal na câmara anterior.⁷⁵

2.8 TRATAMENTO DAS OCLUSÕES

Não há evidência de que o tratamento sistêmico com ácido acetilsalicílico²⁷ ou hemodiluição tragam benefício para a melhora do quadro atual da oclusão venosa.⁷⁶

Como vimos anteriormente, antes de iniciar um tratamento para Oclusão Venosa, é necessário primeiramente classificar o tipo de oclusão, se isquêmica ou não isquêmica e se há presença ou não de edema macular.

A base do tratamento é o uso de medicações intra-vítreas para diminuir os fatores pró-inflamatórios, com o uso de corticóides (Triancinolona e Ozurdex), anti-VEGF (Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept), além do tratamento à laser nas áreas isquêmicas, a fim de evitar as complicações decorrentes da neovascularização.

Existem diversos estudos que norteiam o tratamento das oclusões, veremos alguns estudos clássicos:

Nas Oclusões de Veia Central da Retina, o CRVOS, dividiu a OVCR em isquêmica e não isquêmica. Concluiu que é recomendado a realização de panfotocoagulação nas OVCR

isquêmicas. É recomendado realizá-la, preferencialmente, na presença de neovasos de Iris ou seio cameral, tratar pacientes que não se pode assegurar um bom controle periódico, tratar pacientes com neovasos retina ou disco e na presença de retinopatia diabética associada.³²

SCORE-CRVO, foi um ensaio clínico multicêntrico que avaliou o uso da Triancinolona nas doses de 1mg e 4 mg, comparados com placebo. Ambas as doses se mostraram eficazes na melhora anatômica e funcional do edema macular, com efeitos secundários como hipertensão ocular e Catarata, os quais eram menores nas doses de 1 mg.⁷⁸

CRUISE, avaliou o uso do Ranibizumab intravítreo nas doses de 0,3 a 0,5 mg, administrado mensalmente durante 6 meses, comparando com o grupo controle. Observou um ganho médio de visão de 12,7 para 0,3 mg e de 14,9 letras para 0,5 mg comparativamente com o grupo controle. O tratamento precoce parece conduzir maior benefício funcional.⁷²

Ozurdex-GENEVA, foi um ensaio clínico randomizado, com follow up de 6 meses, com extensão por mais 6 meses em regime open label. Avaliou o uso de 0,7 mg de dexametasona num dispositivo de liberação lenta. Efeito máximo de 2 meses, com ganho visual de 10 letras com posterior declínio até os 6 meses. Houve benefício funcional e anatômico, com redução da espessura central da retina. Houve baixa incidência de complicações, como catarata e hipertensão ocular.⁷⁰

Nas ORVCR, O BRVOS demonstrou que o grid pode trazer benefícios no tratamento do edema macular, tendo sido considerado por muito tempo o tratamento standard. Ele era recomendado se acuidade visual pior do que 20/40, edema macular persistente por mais de 4 meses, com reabsorção completa das hemorragias maculares.^{36,37}

Posteriormente, o SCORE-BVRO Study, comparou os resultados do grid macular com a triancinolona IV nas doses de 1 mg e 4 mg e mostrou resultados semelhantes entre os grupos, com menores efeitos secundários no grupo tratado com laser.^{78,79}

Ozurdex GENEVA Study, compararam a utilização de dexametadona 0,7 mg num dispositivo de liberação lenta com um grupo controle. Houve um ganho de 15 letras aos 30 dias a 90 dias, com baixa incidência de complicações como catarata secundária e hipertensão ocular. Análises mais recentes mostraram que quanto mais precoce o tratamento do edema macular, maior a probabilidade de melhoria.⁷⁰

BRAVO-Trial, no qual o ranibizumab intravítreo nas doses de 0,3 e 0,5 mg, administrado mensalmente durante 6 meses, comparado com o grupo controle. O ganho médio de visão foi de 16,6 letras para 0,3 mg, 18,3 letras para 0,5 mg comparativamente ao grupo

controle (7,7 letras). Aos 12 meses os resultados mantiveram o mesmo ganho visual. O tratamento precoce parece conduzir a maior benefício funcional.⁷¹

2.9 EXAMES COMPLEMENTARES

2.9.1 Angiografia Fluoresceínica

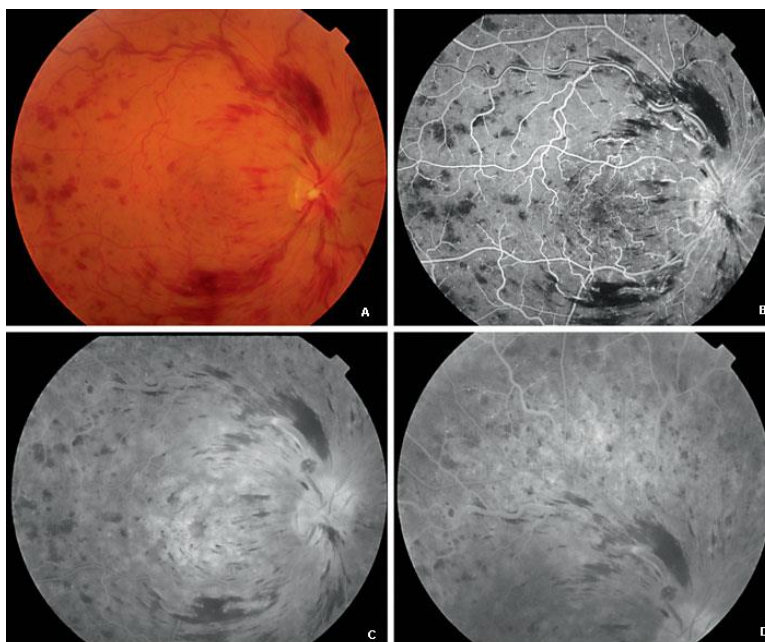
Há quase 50 anos a AF é considerada padrão-ouro para avaliar a vasculatura retiniana e diagnosticar áreas de não perfusão.^{16,80,81}

É um exame útil para diagnosticar a forma isquêmica da não isquêmica da OVR.⁵ O diagnóstico da OVR é confirmado com o aumento do tempo do tempo trânsito nas veias retinianas, com um tempo de segundos ou mais sendo considerado atrasado, lento. (5) Este atraso, não é acurado significativamente, pois depende da rapidez da injeção intravenosa antecubital e da frequência dos quadros.³ A AF permite a localização e a avaliação qualitativa dos capilares retinianos, incluindo tanto alterações no leito capilar quanto hiperpermeabilidade e não perfusão, permite ainda acompanhar a história natural da oclusão, como a regressão do edema macular ou progressão para o tipo isquêmico – agudo ou lento.³

Ela é útil para avaliar a presença de edema macular, uma consequência comum da OVR, que geralmente é apresentado como hiperfluorescência em orientação radial, com cavidades cistoides que formam um "padrão petaloide", o típico edema macular cistoide.⁵

Porém, a AF apresenta algumas desvantagens: é um método invasivo, que além de ter muitas limitações em prover informações sobre a obliteração vascular nos estágios iniciais das oclusões,⁶⁷ utiliza contraste endovenoso, com potencial risco de alergia e complicações.^{14,67} Outra limitação é o fato de se tratar de um exame bidimensional, conseguindo avaliar apenas os capilares superficiais da retina.¹⁴⁻¹⁶

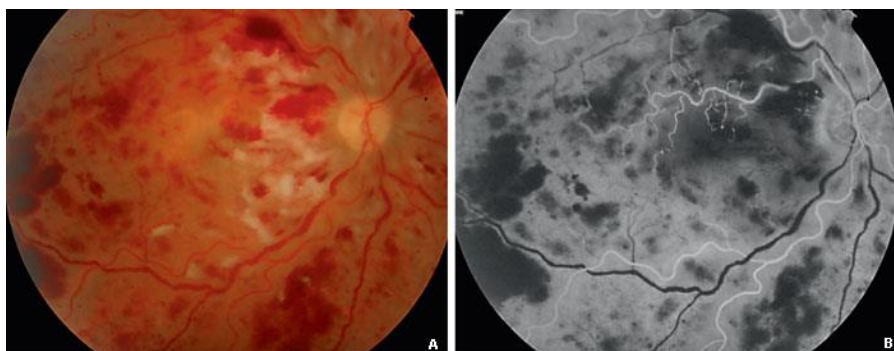
Figura 3 - ORVCR não-isquêmica com edema macular persistente (cortesia de Agnes Glacet-Bernard para artigo de revisão de Jost Jonas e col.). A - Retinografia colorida mostrando uma OVCR bem perfundida com hemorragias em chama de vela. B - FA exibindo a desaceleração da circulação sanguínea da retina e dilatação do leito capilar, visível na área macular. C - No quadro tardio, o vazamento de fluoresceína é coletado em cavidades pseudocísticas. D - Os quadrantes periféricos da retina permaneceram bem perfundidos.



Fonte - Jonas J, Paques M, Monés J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. Dev

Ophthalmol. 2010;47:111-35.³

Figura 4 - OVCR isquêmica (cortesia de Agnes Glacet-Bernard para artigo de revisão de Jost e Jonas e col.). A- Retinografia colorida de uma OVCR com numerosos exsudatos algodonosos e hemorragias profundas. B- AF exibindo a lentificação da circulação sanguínea retinianas e não proliferação da não perfusão capilar.



Fonte - Jonas J, Paques M, Monés J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. Dev

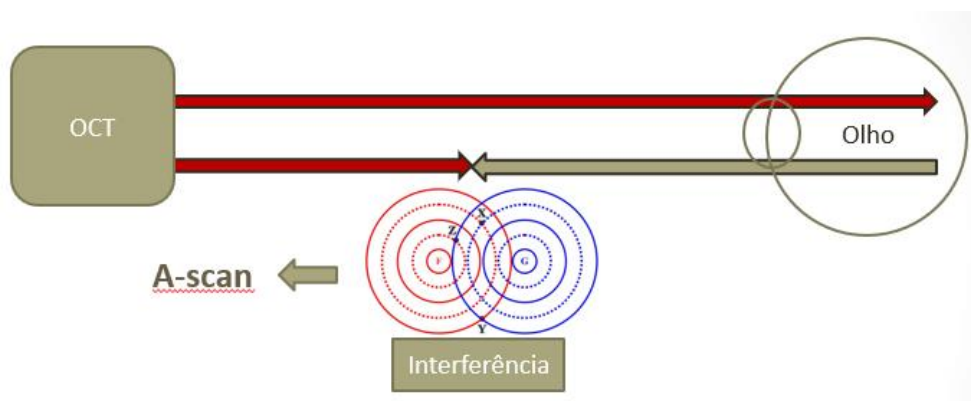
Ophthalmol. 2010;47:111-35.³

2.9.2 Tomografia de Coerência Óptica

O OCT é um método não invasivo de não contato que permite a visualização in vivo de secções transversais da retina. Esta técnica foi introduzida em 1991 e desde então revolucionou a oftalmologia na área clínica e de pesquisa.⁸² O exame de OCT é atualmente amplamente utilizado para detectar as mudanças na arquitetura macular e quantificar a espessura macular em várias doenças.⁸³

Ele se baseia no princípio da interferometria de baixa coerência, é direcionado até o tecido alvo e a luz que é refletida de volta deste tecido é combinada com um segundo feixe (feixe de referência). O padrão de interferência resultante é usado para reconstruir um A-scan. Cada A-scan tem um ponto de incidência diferente. A partir de todos esses A-scan uma imagem bidimensional de corte seccional pode ser reconstruída, isso é conhecido como B-scan. Se este B-scan for repetido em múltiplos pontos adjacentes segundo um padrão, uma imagem tridimensional pode ser obtida.⁸⁴

Figura 5 - Esquema mostrando a interferometria de baixa coerência, resultando na formação de um A-scan.



Fonte - Esquema criado pela autora do estudo.

O OCT em geral utiliza uma luz infravermelha de aproximadamente 840 nm. A quantidade de A-scans disponíveis é crucial para determinar a quantidade de dados disponíveis para formação da imagem e sua qualidade.⁸⁴

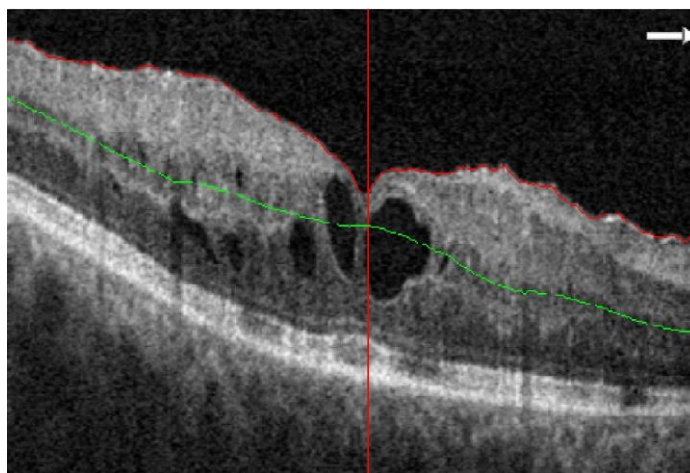
Os primeiros instrumentos de OCT disponíveis, os Time-Domain, utilizavam um único detector de fóton e os A-scans eram criados pela movimentação de um espelho para mudar a localização do feixe de referência para se combinarem em diferentes profundidades no tecido alvo, fornecendo apenas algumas centenas de A-scans por segundo (Tecnologia OCT – Time

Domain). Atualmente, os OCTs utilizam uma série de detectores (Tecnologias de OCT Swipt – Source , OCT Hight Definicion, OCT Spectral Domais, OCT Fourier Domain).⁸⁴

O OCT de mácula é útil em diversas situações: para avaliação de estruturas retinianas anormais, visualização de buracos maculares, visualização de membranas epirretinianas, avaliação e acompanhamento do edema macular cístico, estudo da Retinopatia Diabética, avaliação da Doença Macular Relacionada à idade, avaliação de patologias maculares, entre outros.

Na OVR, o OCT pode mostrar cistos intrarretinianos, responsáveis por aumento na espessura retiniana, usualmente associadas com descolamento seroso da retina ou da retina neurosensorial. Os cistos podem ser numerosos e confluentes, formando um grande espaço cistoide central. Pode se observar também aderências vítreo-maculares, membrana epirretiniana, hiperrefletividade na camada posterior correspondente a atrofia e fibrose do EPR, acúmulo de material subretiniano (fibrose), buraco lamelar, exsudatos lipídicos intrarretinianos, hemorragias intrarretinianas. Estudos recentes sugerem que em ORVCR a função visual está correlacionada a espessura retiniana central da macula e com a integridade das camadas internas e segmento externo dos fotorreceptores na fóvea.³

Figura 6 - OCT de um dos pacientes da pesquisa com edema macular



Fonte - Foto de paciente do estudo.

2.9.3 Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica

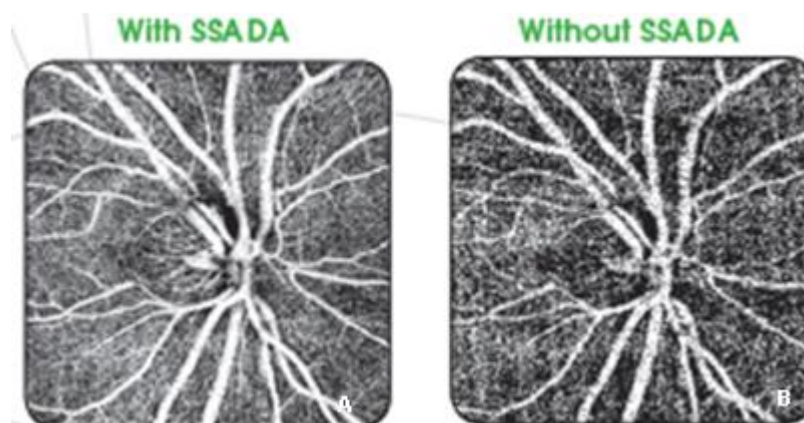
A Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica é um método não invasivo, de não contato, que permite a visualização “in vivo” de cortes seccionais da retina e das camadas da vasculatura retiniana em três dimensões. (13–15), permitindo a visualização das camadas

superficiais e profundas da retina.⁸⁵

Atualmente há diversos sistemas de OCT equipados com as funções do OCTA, como o XR-Avanti (Optovue, Inc., Freemont, CA.USA), Tritonand Atlantis (Topcon, Tokyo. Japan), Cirrus HD (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA.USA), Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg. Germany), e RS- 3000 (NidekCo, Gamagori. Japan).⁸²

O AngioVue no RTVue XR Avanti Spectral-Domain OCT Optovue Inc, Fremont, California, USA, utiliza o algoritmo SSADA para detectar a movimentação dos eritrócitos no lúmen vascular, medindo a variação da reflexão da amplitude do sinal do OCT entre dois consecutivos cross-sectionais B-scans. Deste modo, gera angiogramas de alta qualidade da retina e coróide e adiciona um elemento importante ao algoritmo do tratamento, por meio da quantificação da densidade dos vasos sanguíneos onde o fluxo pode ser detectado.^{13,14,80,86}

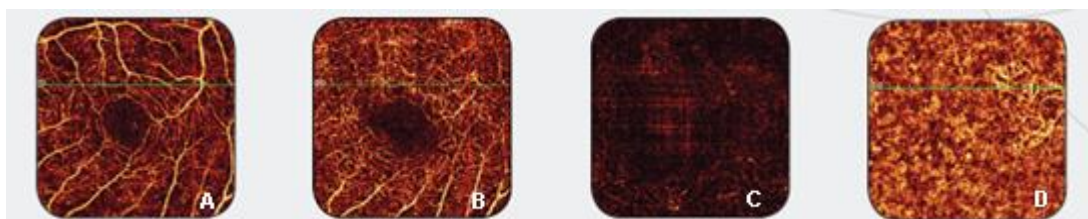
Figura 7 - Imagem A com o uso da Tecnologia SSADA, imagem B sem o uso desta tecnologia.



Fonte - International Brochure AngioVue - Optovue.⁸⁷

Outra vantagem é permitir a visualização do mapa retiniano vascular em três dimensões^{14,80,86}: O plexo capilar superficial da retina que representa superfície interna da retina, de 3 μm abaixo da membrana limitante interna até 15 μm abaixo da plexiforme interna.; plexo capilar profundo da retina, de 15 a 70 μm abaixo da plexiforme interna; retina externa, que como vimos é avascular e recebe suprimento sanguíneo da coriocapilar, de 70 μm abaixo da plexiforme interna até 30 μm abaixo do epitélio pigmentado da retina, e a coriocapilar, de 30 μm até 60 μm abaixo do epitélio pigmentado da retina.^{13,88}

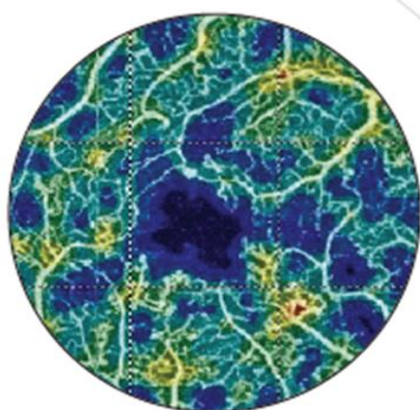
Figura 8 - Visualização das diferentes camadas da vasculatura retiniana, obtidas pelo Angio-OCT (XR-Avanti)- A - Plexo capilar superficial, B- Plexo Capilar profundo, C- Retina externa, D- Coriocabilar.



Fonte - International Brochure AngioVue - Optovue.

O software Angioanalytics disponível no AngioVuenoRTVue XR AvantiSpectral-Domain OCT OptovueInc, permite a mensuração automática da densidade vascular total (whole em face), foveal e parafoveal, através dos mapas de densidade de fluxo⁸⁹. O OCT-A permite a visualização de regiões 3x3 mm ou 6x6 mm centrados na fóvea com a utilização do Angioanalytics, ou até 8x8 mm, porém sem a utilização do software de medição automática das densidades vasculares.

Figura 9 - Mapa de densidade foveal, com a quantificação da densidade de fluxo obtida pelo software Angioanalytics.



Flow Density Map

OCT Thickness ILM-IPL		
Section	Thickness (µm)	
Parafovea	159	
- Superior-Hemi	158	
- Inferior-Hemi	160	
OCT Thickness ILM-RPE & Flow Density		
Section	Thickness (µm)	Density (%)
Whole en face	N/A	40.05
Fovea	365	25.02
Parafovea	427	41.02
- Tempo	441	40.72
- Superior	426	40.21
- Nasal	406	38.99
- Inferior	437	44.15

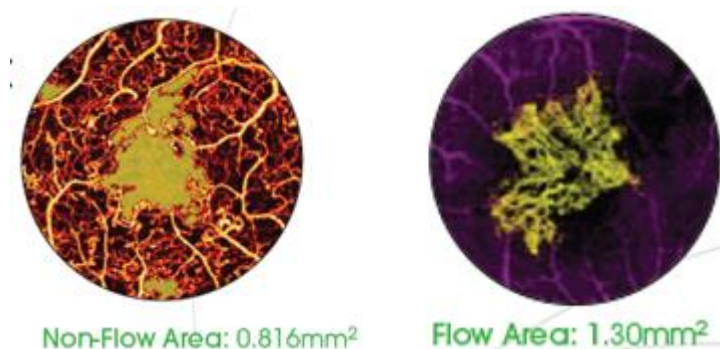
Flow Density Quantification

Fonte - International Brochure AngioVue - Optovue.⁸⁷

É possível se medir também as áreas de não-fluxo, como a ZFA e áreas de não perfusão

retiniana, bem como as áreas de fluxo.

Figura 10 - Medição da ZAF, observando alargamento em relação à ZAF normal, com áreas de isquemia retiniana, ao lado, medição de área de fluxo.



Fonte - International Brochure AngioVue - Optovue.⁸⁷

Muitos estudos recentes, utilizando o OCTA mostraram que a diminuição da perfusão vascular em oclusões venosas ocorre mais frequentemente e parecem mais pronunciadas no plexo capilar profundo da retina.^{13,80,90,91}

Outros pesquisadores observaram que a ZFA era significativamente mais larga em olhos com oclusão quando comparados com olhos normais, este aumento poderia significar também maior isquemia macular.^{13,67,91-93}

Há evidências que mostram que os olhos contralaterais de pacientes com oclusão venosa têm mais risco de apresentarem episódios oclusivos quando comparados com a população geral, pois são submetidos aos mesmos fatores de risco.⁸

Em estudo recente, foi encontrado uma diminuição na perfusão vascular que foi mais pronunciada plexo vascular profundo da retina e maior tortuosidade dos vasos usando OCTA nos olhos contralaterais de pacientes com oclusões venosas.¹³ Dado a alta Incidência de ocorrência bilateral nesta doença, é possível que haja uma doença vascular oculta que pode estar presente nestes olhos e só é detectável com a análise OCTA.¹³

Outros estudos recentes utilizaram o Angioanalytics para medir a densidade vascular retinianas dos plexos superficiais e profundos da retina.

Daniel Seknazi et al. demonstrou uma correlação significativa entre densidade vascular macular obtida automaticamente pelo OCTA e a área de não perfusão periférica na FA.

Mastropasqua et al. observou que o OCTA mostrou redução de densidade de vasos em pacientes com ORVCR e OVCR com principal envolvimento do plexo profundo da retina em

comparação com o plexo superficial da retina devido a isquemia que não se recuperou após o implante de dexametasona intravítrea.⁸¹

Samara et. al. observou que nos olhos com ORVCR, as medidas quantitativas do OCTA confirmam a diminuição da densidade vascular em ambas as redes vasculares superficiais e profundas. Além disso, densidade vascular e área FAZ pareciam se correlacionar com função visual.⁹⁴

Joo-woon Kang et al., mostrou que o OCTA permite detectar o aumento da FAZ, além de aumentada área de não perfusão capilar parafoveal e diminuição da densidade vascular parafoveal nos olhos com OVR. A FAZ área e a densidade vascular parafoveal mostraram estar correlacionadas com a acuidade visual com a melhor correção nos olhos com OVR.⁹³

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional, transversal

3.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Estudo realizado na Fundação Altino Ventura (FAV), Recife- PE, Brasil e no Hospital de Olho de Pernambuco (HOPE), Recife- PE, Brasil. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de ORVCR, sem nenhum tratamento prévio. Um grupo controle de pacientes com olhos normais também foi selecionados, para fins comparativos.

3.3 AMOSTRA DO ESTUDO

Foram examinados e realizados OCTA de 30 pacientes com ORVCR, e 31 pacientes com olhos normais.

Foram excluídos 14 pacientes do grupo ORVCR por baixa qualidade do exame de OCTA e nenhum paciente do grupo controle.

Foram avaliados estatisticamente 16 olhos acometidos no grupo ORVCR, 16 olhos contralaterais neste grupo, 31 olhos normais.

3.4 SELEÇÃO

Foi realizada busca ativa através dos prontuários dos pacientes atendidos desde janeiro de 2016 até maio de 2017 na FAV com diagnóstico de ORVCR que não tinham realizado nenhuma forma de tratamento. Os pacientes foram contatados para uma avaliação oftalmológica completa. Os pacientes do grupo controle foram selecionados dos ambulatórios gerais realizados na FAV.

3.4.1. Critérios de inclusão

Presença de ORVCR sem tratamento prévio com tempo de doença menor do que 17 meses.

Para grupo controle, foram selecionados pacientes com acuidade visual com a melhor correção (BCVA) de 0,1 LOGMAR ou melhor.

3.4.2. Critérios de exclusão

Excluídos pacientes que apresentavam distrofias e degenerações retinianas, retinopatia diabética, patologias de coróide, miopia maior do que 6 dioptrias, hipermetropia maior que 6 D ou OCTA com imagens de baixa qualidade (Scans com Signal strength index (SSI) < 45, artefatos, erros de segmentação), tanto dos olhos acometidos quanto dos olhos contralaterais.

Foram excluídos do grupo controle pacientes distrofias e degenerações retinianas, retinopatia diabética e hipertensiva, patologias de coróide, miopia maior do que 6 dioptrias, hipermetropia maior que 6 D ou OCTA com imagens de baixa qualidade (SSI < 45, artefatos, erros de segmentação).

3.5 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no período de outubro de 2016 a maio de 2017, após a aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Altino Ventura (FAV) e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.6 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, com realização de acuidade visual para longe com a melhor correção, utilizando a tabela do “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) graduada em LOGMAR, biomicroscopia do segmento anterior e posterior, oftalmoscopia binocular indireta com lente modelo *Superfield* Volk, tonometria com tonômetro de Goldman, gonioscopia com lente modelo G6 Volk, e Tomografia de Coerência Óptica Spectral Domain (Software version 6,0 Carl Zeiss Medtec Inc., Dublin, CA, USA), antes da realização do OCTA, para exclusão de patologias retinianas e de coróide.

Após serem incluídos no estudo, todos foram submetidos ao OCT-SD, AngioVue[®] RTVue XR Avanti Spectral-Domain OCT Optovue Inc, Fremont, California, USA, com a utilização do software AngioAnalytics. Foi utilizado a área de captura de 6 x 6 mm centrados na fóvea, cada um consistindo em 304 A-scans por B-scan para um total de 304 B-scans envolvendo dois repetidos B-scans que dão a localização retiniana que leva aproximadamente 2,6 segundos para adquirir. O mesmo operador treinado obteve cinco imagens de cada paciente. Foi considerado como PCS a profundidade de 3 µm abaixo da membrana limitante interna a 15 µm abaixo da fronteira interna da camada plexiforme interna, para o PCP de 15 µm a 70 µm abaixo da plexiforme interna.

3.7 VARIÁVEIS

Variáveis do estudo: idade, gênero, presença de fatores de risco (DM, HAS, Tabagismo, Glaucoma, uso de anticoncepcional hormonal, doença cardiovascular, história de trombose), tempo de doença dados do OCT (espessura retiniana, densidade vascular foveal, parafoveal e total da camada superficial e profunda da retina).

3.8 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

As variáveis quantitativas foram expressas através de suas médias e desvio padrão, as qualitativas foram expressas por suas frequências absolutas e relativas. Foi utilizado para análise estatística o “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 24.0 para o Windows. Foram realizados cinco exames de cada paciente, a média dos valores de cada parâmetro do OCTA analisado foi utilizada para análise. Testes de Wilcoxon e Mann Whitney foram utilizados. Considerados resultados estatisticamente significantes as análises com $p < 0,05$. Força da Verdade 95%.

3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este protocolo de pesquisa foi aplicado de acordo com os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2004) e de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Tratando-se de uma pesquisa com seres humanos, algumas considerações foram feitas:

- Os sujeitos convidados a participar da pesquisa estavam e continuaram em acompanhamento no ambulatório de Retina da FAV e os do grupo controle no ambulatório geral.
- Não houve qualquer interferência nas consultas médicas dos pacientes, que continuaram sendo acompanhados conforme a rotina do serviço.
- Os que aceitaram participar da pesquisa foram avaliados na FAV e realizaram o exame de OCTA.
- Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o TCLE.
- Este estudo foi aprovado pelo CEP da Fundação Altino Ventura (CAAE - 60704916.4.0000.5532).

4 RESULTADOS

Trinta pacientes com diagnóstico de ORVCR que preenchiam os critérios de inclusão e não preenchiam os de exclusão foram submetidos a cinco exames de OCTA. Apenas aqueles com pelo menos dois exames de boa qualidade permaneceram no estudo. Quatorze pacientes foram excluídos neste grupo.

Para o grupo controle, trinta e um pacientes com olhos normais também foram submetidos a cinco exames de OCTA. Quando ambos os olhos eram normais, foi escolhido randomicamente qual dos olhos permaneceria no estudo. Nenhum paciente foi excluído neste grupo.

As características dos pacientes como gênero, idade, duração da doença e fatores de risco estão resumidos na tabela 1. Ambos os grupos foram similares, mas o grupo afetado pela ORVCR tinha um percentual significativamente maior de HAS, história de trombose, doença cardiovascular e de fumantes. A duração da doença foi de 6.4 meses $\pm$ 4,8 (variação de 1 a 17 meses).

	Controle (Normais) (n=31)	ORVCR (n=16)	p- valor*
Idade (anos), média $\pm$ DP (variação)	51.3 $\pm$ 13.4 (23-78)	52.1 $\pm$ 9.7 (33-66)	0.770
Duração da Doença (meses), média $\pm$ DP (variação)	--	6.4 $\pm$ 4.8 (1-17)	--
Sexo , n (%)			
Masculino	9 (29)	6 (37.5)	0.555
Feminino	22 (71)	10 (62.5)	
Hipertensão Arterial Sistêmica , n (%)			
Não	25 (80.6)	3 (18.8)	<0.001
Sim	6 (19.4)	13 (81.3)	
Diabetes mellitus , n (%)			
Não	28 (90.3)	13 (81.3)	0.395
Sim	3 (9.7)	3 (18.8)	
Tabagismo , n (%)			
Não	29 (93.5)	11 (68.8)	0.036
Sim	2 (6.5)	5 (31.3)	
Glaucoma , n (%)			
Não	28 (90.3)	12 (75.0)	0.208
Sim	3 (9.7)	4 (25.0)	
Doença Cardiovascular , n (%)			
Não	30 (96.8)	12 (75.0)	0.040
Sim	1 (3.2)	4 (25.0)	
História de Trombose , n (%)			
Não	31 (100)	13 (81.3)	0.035
Sim	0 (0)	3 (18.8)	
Uso de Contraceptivo Hormonal (mulheres) , n (%) [†]			
Não	20 (90.9)	9 (90.0)	<0,999
Sim	2 (9.1)	1 (10.0)	

*O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar a idade entre os dois grupos, o teste qui-quadrado foi usado para comparas as variáveis categóricas.

[†] Dados para o uso do contraceptivo hormonal são referents as 22 mulheres avaliadas no grupo controle e 10 mulheres avaliadas no grupo dos Acometidos pela Oclusão de Ramo de Veia Central da Retina (ORVCR).

Tabela1: Dados Sociodemográficos e Fatores de Risco dos Participantes

O SSI foi de 58.8 ± 7.8 (46.0 – 69,6) para pacientes com ORVCR $66,2 \pm 7,8$ (51,8 - 78,4) para os olhos contralaterais e de $73,8 \pm 6,2$ (59.0 – 81.0) para os olhos normais.

Quando comparamos os olhos acometidos pela ORVCR com os olhos contralaterais, uma menor densidade vascular do PCS e do PCP foi observada em relação aos parâmetros densidade total (pPCS=0.02; pPCP= 0.049) e parafoveal (pPCS=0.02; pPCP= 0.011).

	Olhos Acometidos ORVCR (n=16)		Olhos Contalaterais (n=16)		p-valor*
	Média ±	Variação	Média ±	Variação	
	DP		DP		
Signal strength index (SSI)	58.8 ± 7.8	46.0 - 69.6	66.3 ± 7.8	51.8 - 78.4	0.005
Densidade Total (PCS)	$46.4 \pm$ 4.2%	38.5 - 52.3	$49.1 \pm$ 3.9%	41.7 - 54.7	0.020
Densidade Foveal (PCS)	$28.0 \pm$ 5.6%	19.6 - 40.6	$25.4 \pm$ 5.7%	15.3 - 32.7	0.326
Densidade Parafoveal (PCS)	$47.1 \pm$ 5.0%	38.6 - 54.6	$51.0 \pm$ 5.6%	42.1 - 58.1	0.020
Densidade Total (PCP)	$47.8 \pm$ 4.6%	38.6 - 54.4	$50.4 \pm$ 4.2%	42.4 - 57.6	0.049
Densidade Foveal (PCP)	$29.4 \pm$ 6.3%	18.7 - 40.8	$24.7 \pm$ 5.6%	15.4 - 33.1	0.098
Densidade Parafoveal (PCP)	$48.8 \pm$ 5.4%	38.7 - 57.2	$53.1 \pm$ 5.8%	43.0 - 61.3	0.011

*Teste de Wilcoxon

Tabela 2: Comparação entre o grupo dos olhos acometidos pela Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR) e os olhos contralaterais.

Comparando os olhos afetados com os olhos normais, menor densidade vascular dos PCS e do PCP foram observados em relação as densidades vasculares totais (ambas $p < 0.001$) e densidades parafoveais (pPCS<0.001; pPCP<0.001).

	Olhos Acometidos		Olhos Normais		p- valor*
	ORVCR		(n=31)		
	(n=16)				
	Média ±	Variação	Média ±	Variação	
	DP		DP		
Signal strength index (SSI)	58.8 ± 7.8	46.0 - 69.6	73.8 ± 6.2	59.0 - 81.0	<0.001
Densidade Total (PCS)	46.4 ±	38.5 - 52.3	53.0 ±	43.7 - 57.9	<0.001
	4.2%		3.4%		
Densidade Foveal (PCS)	28.0 ±	19.6 - 40.6	29.4 ±	19.5 - 41.5	0.419
	5.6%		6.1%		
Densidade Parafoveal (PCS)	47.1 ±	38.6 - 54.6	56.3 ±	46.2 - 61.9	<0.001
	5.0%		3.8%		
Densidade Total (PCP)	47.8 ±	38.6 - 54.4	54.6 ±	43.7 - 59.8	<0.001
	4.6%		3.6%		
Densidade Foveal (PCP)	29.4 ±	18.7 - 40.8	29.6 ±	18.8 - 46.4	0.928
	6.3%		7.0%		
Densidade Parafoveal (PCP)	48.8 ±	38.7 - 57.2	58.6 ±	47.4 - 64.5	<0.001
	5.4%		4.0%		

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 3: Comparação entre o grupo dos olhos acometidos pela Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (ORVCR) e os olhos normais.

Quando os olhos contralaterais foram comparados com os olhos normais, as densidades totais do PCS e PCP (ambas $p=0.001$) e as parafoveais ($p_{PCS}=0.001$; $p_{PCP}<0.001$) foram menores nos olhos contralaterais.

	Contralateral eyes		Normal eyes		p- valor*
	(n=16)		(n=31)		
	Média ± DP	Variação	Média ±DP	Variação	
Signal strength index (SSI)	66.3 ± 7.8	51.8 - 78.4	73.8 ± 6.2	59.0 - 81.0	0.001
Densidade Total (PCS)	49.1 ± 3.9%	41.7 - 54.7	53.0 ± 3.4%	43.7 - 57.9	0.001
Densidade Foveal (PCS)	25.4 ± 5.7%	15.3 - 32.7	29.4 ± 6.1%	19.5 - 41.5	0.076
Densidade Parafoveal (PCS)	51.0 ± 5.6%	42.1 – 58.1	56.3 ± 3.8%	46.2 - 61.9	0.001
Densidade Total (PCP)	50.4 ± 4.2%	42.4 - 57.6	54.6 ± 3.6%	43.7 - 59.8	0.001
Densidade Foveal (PCP)	24.7 ± 5.6%	15.4 - 33.1	29.6 ± 7.0%	18.8 - 46.4	0.037
Densidade Parafoveal (PCP)	53.1 ± 5.8%	43.0 - 61.3	58.6 ± 4.0%	47.4 - 64.5	<0.001

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 4: Comparação entre o grupo dos olhos contralaterais e olhos normais

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as densidades foveais nos plexos capilares superficiais e profundos em nenhuma das comparações.

Foram selecionados todos os pacientes hipertensos do grupo de olhos normais e um paciente não hipertenso para equilibrar as proporções desta afecção em ambos os grupos (tabela 5), como uma tentativa de anular o desequilíbrio da hipertensão arterial sistêmica.

	Subgrupo HAS (n=7)	ORVCR (n=16)	p- value*
Idade (anos), média $\pm$ DP (variação)	59.3 $\pm$ 11.0 (48-74)	52.1 $\pm$ 9.7 (33-66)	0,216
Duração da Doença (meses), média $\pm$ DP (variação)	--	6.4 $\pm$ 4.8 (1-17)	--
Sexo , n (%)			>0.99
Masculino	2 (28.6)	6 (37.5)	
Feminino	5 (71.4)	10 (62.5)	
Hipertensão Arterial Sistêmica , n (%)			>0.99
Não	1 (14.3)	3 (18.8)	
Sim	6 (85.7)	13 (81.3)	
Diabetes mellitus , n (%)			0.62
Não	5 (71.4)	13 (81.3)	
Sim	2 (28.6%)	3 (18.8)	
Tabagismo , n (%)			0.27
Não	7 (100)	11 (68.8)	
Sim	0 (0)	5 (31.3)	
Glaucoma , n (%)			>0.99
Não	5 (71.4)	12 (75.0)	
Sim	2 (28.6)	4 (25.0)	
Doença Cardiovascular , n (%)			>0.99
Não	6 (85.7)	12 (75.0)	
Sim	1 (14.3)	4 (25.0)	
História de Trombose , n (%)			0.53
Não	7 (100)	13 (81.3)	
Sim	0 (0)	3 (18.8)	
Uso de Contraceptivo Hormonal (mulheres) , n (%) [†]			>0.99
Não	5 (100)	9 (90.0)	
Sim	0 (0)	1 (10.0)	

*O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar a idade entre os dois grupos, o teste qui-quadrado foi usado para comparar as variáveis categóricas.

[†] Dados para o uso do contraceptivo hormonal são referentes as 5 mulheres avaliadas no subgrupo minimizado o fator de risco HAS e 10 mulheres avaliadas no grupo dos Acometidos pela Oclusão de Ramo de Veia Central da Retina (ORVCR).

Tabela 5: Dados Sociodemográficos e fatores de risco dos participantes, após ajuste para a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Comparando-se os olhos acometidos com os olhos normais deste subgrupo, ambas as densidades totais e parafoveais do PCS foram estatisticamente menores nos olhos acometidos ($p=0,042$ e $p=0,013$ respectivamente). Já no PCP, apenas a densidade parafoveal foi estatisticamente menor ($p=0,011$). Não houve diferença entre as densidades foveais em nenhum dos plexos. (tabela 6)

	Olhos Afetados- ORVCR (n=16)		Subgrupo (HAS) (n=7)		p- value*
	Média ±	Variação	Média ±	Variação	
	DP		DP		
Signal strength index (SSI)	58.8 ± 7.8	46.0 - 69.6	71.1 ± 6.6	60.0 - 79.0	0.004
Densidade Total (PCS)	46.4 ± 4.2%	38.5 - 52.3	50.4 ± 3.0%	47.4 - 54.9	0.042
Densidade Foveal (PCS)	28.0 ± 5.6%	19.6 - 40.6	27.1 ± 4.3%	20.4 - 31.7	<0,99
Densidade Parafoveal (PCS)	47.1 ± 5.0%	38.6 - 54.6	53.5 ± 4.2%	47.3 - 58.7	0.013
Densidade Total (PCP)	47.8 ± 4.6%	38.6 - 54.4	51.8 ± 2.8%	48.2 - 55.5	0.061
Densidade Foveal (PCP)	29.4 ± 6.3%	18.7 - 40.8	27.3 ± 4.7%	20.1 - 32.2	0.442
Densidade Parafoveal (PCP)	48.8 ± 5.4%	38.7 - 57.2	55.4 ± 4.2%	48.9 - 59.7	0.011

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 6: Comparação entre os olhos afetados pela ORVCR e o subgrupo de olhos normais, após ajuste da Pressão Arterial Sistêmica.

Comparando-se o olho contralateral com o olho normal deste subgrupo, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros (tabela 7).

	Olhos Contralaterais (n=16)		Subgrupo (HAS) eyes (n=7)		p- valor*
	Média ± DP	Variação	Médoia ± DP	Variação	
Signal strength index (SSI)	66.3 ± 7.8	51.8 - 78.4	71.1 ± 6.6	60.0 - 79.0	0.132
Densidade Total (PCS)	49.1 ± 3.9%	41.7 - 54.7	50.4 ± 3.0%	47.4 - 54.9	0.316
Densidade Foveal (PCS)	25.4 ± 5.7%	15.3 - 32.7	27.1 ± 4.3%	20.4 - 31.7	0.593
Densidade Parafoveal (PCS)	51.0 ± 5.6%	42.1 – 58.1	53.5 ± 4.2%	47.3 - 58.7	0.385
Densidade Total (PCP)	50.4 ± 4.2%	42.4 - 57.6	51.8 ± 2.8%	48.2 - 55.5	0.504
Densidade Foveal (deep)	24.7 ± 5.6%	15.4 - 33.1	27.3 ± 4.7%	20.1 - 32.2	0.285
Densidade Parafoveal (deep)	53.1 ± 5.8%	43.0 - 61.3	55.4 ± 4.2%	48.9 - 59.7	0.242

* Teste de Mann-Whitney

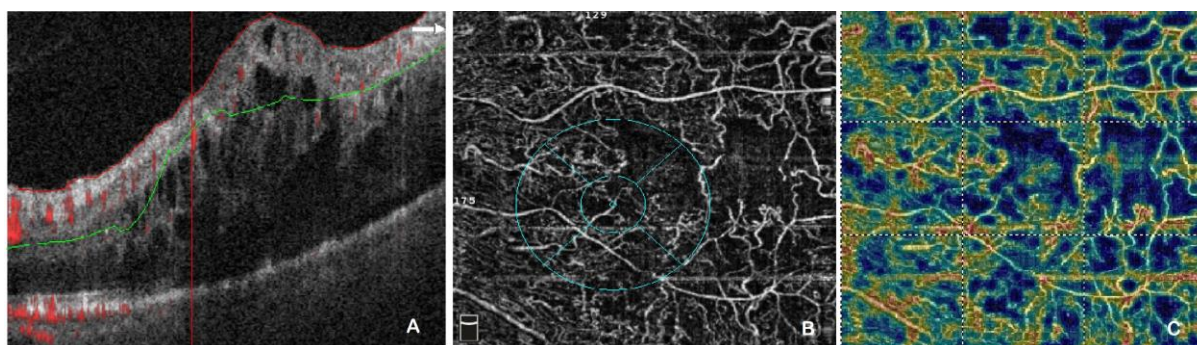
Tabela 7: Comparação entre os olhos contralaterais dos pacientes com ORVCR e olhos normais, após ajuste para Hipertensão Arterial Sistêmica.

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de pacientes com ORVCR com o OCTA apenas com pacientes virgens de tratamento. Os autores escolheram pacientes com menos de 17 meses de doença e sem tratamento prévio, pois queriam mostrar como OCTA e os parâmetros de densidade do *Angioanalytics* se comportaria nos primeiros cuidados dos pacientes acometidos por ORVCR, independente da presença ou não do edema macular, uma vez que o edema macular é frequente nesta patologia.

É verdade que o edema macular cistóide torna mais difícil a visualização dos plexos vasculares e a visualização de outras estruturas retinianas em detalhes, além de produzir artefatos e erros de segmentação que devem ser avaliados antes de se confiar no mapa de densidade e nos parâmetros obtidos pelo *Angioanalytics*. Muitos desses pacientes apresentam ainda uma baixa acuidade visual, que dificulta a fixação foveal e, portanto, a realização do exame de OCTA. Por conta disso, os autores obtiveram uma média de Signal Strength Index (SSI), que representa a medida de força do sinal, um dos parâmetros de confiabilidade do OCTA, menor nos grupos de olhos afetados em relação aos olhos normais. Além disso, quatorze pacientes dos trinta submetidos ao exame do grupo de olhos com ORVCR foram excluídos por baixa qualidade do exame (artefatos ou erro de segmentação), contra nenhuma exclusão no grupo de olhos normais.

Figura 11- OCT de um dos pacientes excluídos, mostrando erro de segmentação (A), artefatos de movimentação (B), que dificultam a leitura do mapa de densidade (C). Neste paciente é difícil saber se as áreas de ausência de fluxo na figura B são devidos a não perfusão ou devido a aos erros de segmentação pelo edema macular.



Fonte- Imagens de paciente do estudo.

Para ter certeza que a qualidade da imagem não estava relacionada a obtenção da imagem, cinco exames de OCTA foram realizados e apenas os pacientes que tinham pelo menos dois exames confiáveis permaneceram no estudo. Os exames foram individualmente avaliados por três examinadores que mantiveram apenas exames de boa qualidade no estudo.

Dos pacientes que permaneceram no estudo, sete pacientes não tinham edema macular e nove pacientes apresentavam edema, mostrando que a presença do edema macular não é um requisito absoluto para a não confiabilidade nos parâmetros, contanto que se faça uma avaliação adequada da qualidade da imagem.

Atualmente já se tem consciência da importância que o OCTA vem adquirindo na avaliação das doenças vasculares retinianas, dentre elas os ORVCR. Vários pesquisadores mostraram que a diminuição da perfusão vascular é maior nos plexos vasculares profundos da retina^{13,90,91,95} e portanto, a angiografia fluoresceínica, se mostra limitada nessas doenças, uma vez que avalia a vasculatura retiniana em apenas em duas dimensões.

Outros pesquisadores observaram que a Zona Foveal Avascular (FAZ) eram significativamente mais largas em olhos com oclusão quando comparados com olhos normais. Este aumento poderia significar também maior isquemia macular.^{13,67,91-93}

Poucos estudos foram realizados com a nova atualização do OCTA e a avaliação do mapa de densidade até o presente momento.

Comparando com os que foram realizados, o grupo de olhos normais do presente estudo, apresentavam uma média de densidade total de $53,0\% \pm 3,4$, similar ao de outros estudos $53,6\%$ (96) e $52,58 \pm 3.22\%$.⁹⁵

O objetivo primário do estudo é mostrar se este exame será útil para quantificar o dano na vasculatura retiniana pela ORVCR pela avaliação das densidades retinianas, uma vez que a diminuição nessa densidade está relacionada diretamente ao grau de isquemia nesses olhos e outros autores já identificaram correlação significativa entre a não perfusão periférica e a densidade vascular total dos plexos capilares superficiais e profundos⁸⁹ e, com ajuda de novos estudos, estabelecer valores de referência para diagnóstico e follow up destes pacientes.

No presente estudo, as densidades totais foram de $46,4 \pm 4,2\%$ no PCS e de $47,8 \pm 4,6\%$ para o PCP. A densidade parafoveal do PCS foi de $47,1 \pm 5,0\%$ e do PCP foi de $48,8 \pm 5,4\%$. Outros autores acharam resultados similares da densidade total dos PCS $44,14\% \pm 4,91$ (89) $48,07\%$ ⁹⁴ e do PCP $48,98\% \pm 4,97$ (89) $52,60\%$ ⁹⁴, e das densidades parafoveais do PCS $45,92\% \pm 5,26$ (89) e do PCP $50,64\% \pm 5,38$.⁸⁹

Quando foi comparado os olhos afetados pela ORVCR com os contralaterais e normais, foi observado que a densidade total e a parafoveal dos PCS e PCP eram menores. Outros autores reportaram resultados similares para ambas as densidades total e parafoveal dos PCS e PCP ⁸⁹ e densidade total do PCS e PCP. ⁹⁴ Um desses autores ⁹⁴ não comparou com olhos normais, apenas com o contralateral, mas comparou o setor afetado com o setor não afetado, uma vez que esta doença só acomete parte do olho, apresentando resultados menores da região afetada em relação à não afetada.

Outro autor também comparou as densidades parafoveais superficiais e profundas dos olhos afetados com os olhos contralaterais e normais, mas estudou as oclusões de veias retinianas como um grupo e não separou ORVCR e a OVCR, mas ele também encontrou que os olhos afetados tinham menores densidades. ⁹³

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as densidades foveais do plexos capilares superficiais e profundos da retina no presente estudo, confirmando resultados de estudos prévios ^{89,93,94}, principalmente devido ao fato de densidade foveal englobar principalmente a Zona Foveal Avascular, que apresenta pouca densidade de vasos nesta região. A densidade foveal, portanto, não é um bom parâmetro para avaliação da ORVCR.

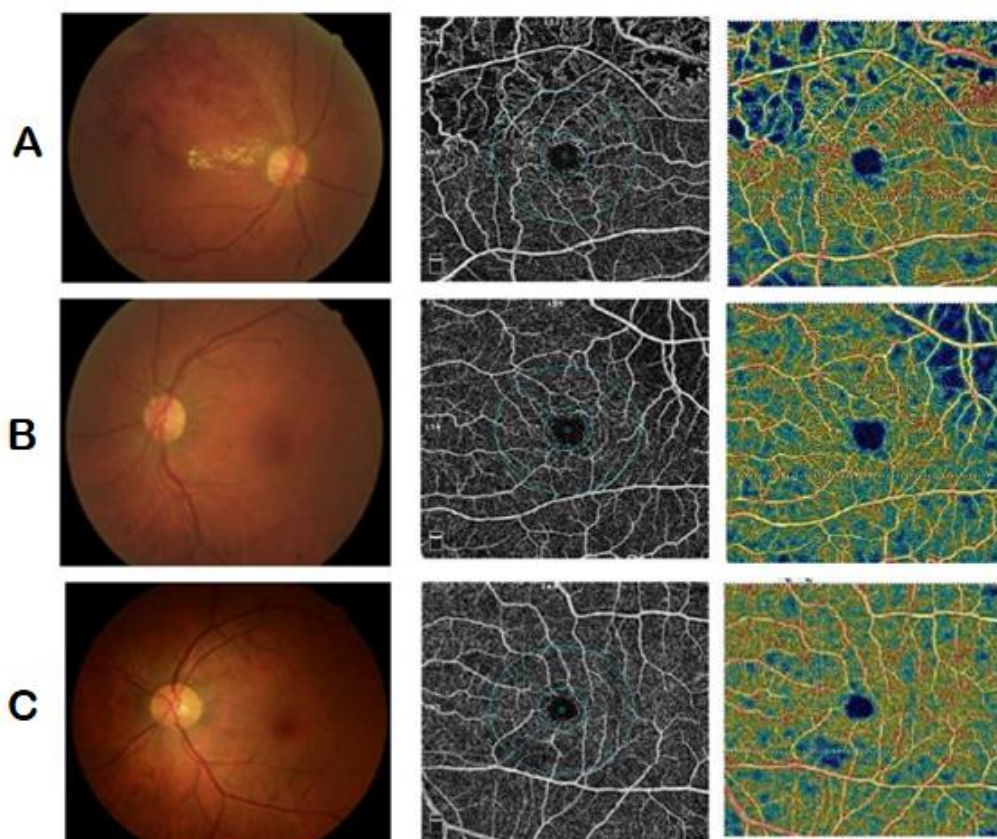
Há evidências que o olho contralateral dos pacientes com oclusão de veias retinianas apresentam risco maior de apresentarem um evento oclusivo quando comparado com a população geral, uma vez que são submetidos aos mesmos fatores de risco.⁸ Em nosso estudo, foi observado que os olhos contralaterais dos pacientes com ORVCR tiveram uma densidade total e parafoveal de $49,1 \pm 3,9\%$ e $51 \pm 5,6\%$ respectivamente e do plexo profundo de $50,4 \pm 4,2\%$ e $53,1 \pm 5,8\%$, estatisticamente menores em relação aos olhos normais. Não houve diferença entre as densidades foveais dos olhos contralaterais quando comparadas com a dos olhos normais.

Adhi, também observou alterações no OCTA dos olhos contralaterais destes pacientes. ¹³ O autor deste estudo concluiu que estas alterações podem ser devidas justamente a alterações precoces da vasculatura devidos aos fatores de risco como retinopatias hipertensivas ou diabéticas.¹³ Em nosso estudo, o grupo de pacientes acometidos pela ORVCR teve um percentual bem maior de HAS (81,3%) em relação ao grupo controle normal (19,4%) ($p < 0,001$), como era de se esperar uma vez que a HAS é o principal fator de risco para o desenvolvimento desta patologia. ^{45,46}

Após a análise do subgrupo dos olhos normais, após o ajuste do fator HAS, deixou de haver diferenças entre todos os parâmetros do OCTA, quando este subgrupo de olhos normais foi comparado com os olhos contralaterais dos pacientes acometidos pela ORVCR, mostrando que estas diferenças entre os olhos normais e contralaterais, eram principalmente devido a alterações precoces da retinopatia hipertensiva.

Os candidatos para inclusão no presente estudo eram triados para a exclusão de qualquer patologia retiniana no olho contralateral, e, portanto, esses resultados sugerem que este teste pode ser útil para detectar alterações precoces na vasculatura retiniana, ainda que imperceptíveis na fundoscopia, e que predisponha a oclusão, mesmo que essas alterações sejam consequência dos fatores de risco, como a HAS.

Figura 12: Retinografias e exames de OCTA: A- Olho acometido por ORVCR B- Olho contralateral C- Olho normal. Na Fileira A, a primeira fotografia mostra a retinografia de um paciente acometido por ORVCR, no exame de OCTA, pode-se observar áreas de não perfusão, além de um aumento da tortuosidade vascular. Na fileira B, observa-se a retinografia do olho contralateral do mesmo paciente, com as imagens do OCTA evidenciando áreas de não perfusão que não eram percebidas na fundoscopia. Fileira C, representando o olho normal.



Fonte – Imagens de paciente do estudo.

6 LIMITAÇÕES

O edema macular presente em muitos pacientes acometidos por esta enfermidade dificulta a análise das imagens e pode gerar erros de segmentação, principalmente do plexo capilar profundo da retina. O ideal era que houvesse uma análise individualizada de segmentações das camadas superficiais e profundas da retina de cada paciente.

7 CONCLUSÃO

A presença do edema macular dificulta, mas não impede a utilização dos parâmetros dos mapas de densidade, contanto que se faça uma avaliação adequada da qualidade da imagem, observando possíveis artefatos, erros de segmentação e dos índices de confiabilidade.

Foram encontradas diminuições nas densidades vasculares, densidade total e parafoveal, dos PCS PCP da retina dos olhos acometidos pela ORVCR quando comparados com os olhos contralaterais e normais. Estes parâmetros podem ser uma importante ferramenta para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com ORVCR. Os valores encontrados são semelhantes a outros estudos prévios, ajudando a estabelecer valores de referência (set points) para estimar os danos fisiopatológicos para esta determinada doença. A densidade Vascular Foveal dos plexos superficiais e profundos não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os olhos, não mostrando ser um bom parâmetro para avaliação desta patologia.

Também foram encontradas diminuições dos mesmos parâmetros quando comparado o olho contralateral com o olho normal. Estas diminuições são associadas a alterações precoces na vasculatura retiniana devido aos fatores de risco, particularmente da HAS, porém, ainda assim úteis na avaliação de alterações precoces de olhos com maior predisposição a oclusão. Mais estudos são necessários para definir os valores de referência (set points) para risco de oclusão.

REFERÊNCIAS

1. Al KR et. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol, Trans Am Soc.* 2000;98:133–141.
2. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina.* 2013;33(5):901–10.
3. Jost Jonas, Michel Paques, Jordi Monés AG-B. Retinal Vein Occlusions © 2016. *Dev Ophthalmol.* 2010;47:111–3.
4. Bremond-Gignac D. Investigational drugs for retinal vein occlusion. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(7).
5. Ho M, Liu DTL, Lam DSC, Jonas JB. Retinal Vein Occlusions, From Basics To the Latest Treatment. *Retin J Retin Vitre Dis.* 2016;36(3):432–48.
6. Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K et al. Relationship between perifoveal capillaries and pathomorphology in macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Eye.* 2012;26(6):771–780.
7. Noma H, Funatsu H, Harino S, Nagaoka T, Mimura T HS. Influence of macular microcirculation and retinal thickness on visual acuity in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(5):430–434.
8. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117:1113–1123.
9. Alvis HRN and DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961;24,:82–86.
10. L. Laatikainen. The fluorescein angiography revolution: a breakthrough with sustained impact. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:381–392.
11. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR PCC. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70:615–618.
12. Fineschi V, Monasterolo G, Rosi R TE. Fatal anaphylactic shock during a fluorescein angiography. *Forensic Sci Int.* 1999;100:137–142.
13. Adhi M, Bonini Filho MA, Louzada RN, Kuehlewein L, De Carlo TE, Bauman CR, et al. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):486–94.

14. Nobre Cardoso J, Keane PA, Sim DA, Bradley P, Agrawal R, Addison PK, et al. Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:93–107e6.
15. Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, Tomiyasu T, Uemura A, Yasukawa T, et al. Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016;161:126–132e1.
16. Manabe S, Osaka RIE, Nakano Y, Takasago Y, Fujita T, Shiragami C, et al. Association Between Parafoveal Capillary Nonperfusion and Macular Function in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 2016;0:1–7.
17. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2003;217:167–188.
18. Hayreh SS. An experimental study of the central retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1964;84:586–595.
19. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol*. 1965;49:626–645.
20. Coscas G DP. Occlusions veineuses réiniennes. Paris, Masson. 1978;283–346.
21. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90:458–474.
22. The Central Vein Occlusion. Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:1087–1095.
23. The Central Vein Occlusion Study Group M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1425–1433.
24. The Central Vein Occlusion Study Group N report. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1434–1444.
25. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228:201–217.
26. Coscas G GA. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984;2:471–484.
27. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A et al. Management of retinal vein occlusion-

- consensus document. *Ophthalmologica*. 2011;226:4–28.
28. Hayreh SS HM. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:1600–1609.
 29. N, Ashton N, Oliveira LNF, Nomenclature of pericytes. *Brit J Ophthalmol*. 1966;50:119-123.
 30. Dantas AM, Alves MR. Anatomia do Aparelho visual. Cultura Médica, Rio de Janeiro B, editor. 2013. 593 p.
 31. Chaîne G, Coscas G. Physiologie des vaisseaux retiniens. *Encycl Méd Chir*. 1986;21024(Ophtalmologie):C20, 11, 6p.
 32. Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology. 2016.
 33. Appiah AP TC. Differences in contributory factors among hemicentral, central, and branch retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 1989;96:364–366.
 34. Beltrán BS, Silva FC, Flores RM, Silva RM. Guidelines das Oclusões Venosas Retinianas. *GER Grup Estud da Retin Port*. 2012;5–22.
 35. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:486– 491.
 36. The Branch Retinal Vein Occlusion Group (1986). Argon LASER scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:34-41.
 37. The Branch Retinal Vein Occlusion Group (1984). Argon LASER photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271-82.
 38. Mitchell P, Smith W CA. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1243–1247.
 39. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N LL, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW NH, TY W. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117:313–319.
 40. Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, et al. Anti-VEGF therapy and the retina: An update. *J Ophthalmol*. 2015;2015(February 2004).
 41. Fraenkl SA, Mozaffarieh M FJ. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*. 2010;1:253–261.
 42. Donati G, Pournaras CJ, Pizzolato GP TM. Decreased nitric oxide production accounts

- for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1450–1457.
43. Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory. *Retina*. 2016;36(10):1823–42.
 44. Dominguez E, Raoul W, Calippe B et al. Experimental branch retinal vein occlusion induces upstream pericyte loss and vascular destabilization. *PLoS One*. 2015;24:10(7):e0132644.
 45. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:61–77.
 46. O'Mahoney PR, Wong DT RJ. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:692–629.
 47. Mitchell P, Smith W CA. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1243–1247.
 48. Liu W, Xu L JJ. Vein occlusion in Chinese subjects. *Ophthalmology*. 2007;114:1795–1796.
 49. Cheung N, Klein R, Wang JJ et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4297–4302.
 50. Girmens JF, Scheer S, Heron E SJ, Tournier-Lasserre E PM. Familial central retinal vein occlusion. *Eye*. 2008;22:308–310.
 51. Glacet-Bernard A, Bayani N CP, Cochard C, Lelong F CG. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:790–795.
 52. Arsène S, Delahousse B, Regina S LL, ML, Pisella PJ GY. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost*. 2005;94:101–106.
 53. Kuhli C, Hattenbach LO SI, Koch F OC. High prevalence of Resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:163–168.
 54. Kuhli C, Scharrer I, Koch F OC, LO H. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:459–464.
 55. Pinna A, Carru C, Solinas G ZA, F C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2747–2752.

56. Lam HD, Lahey JM, Kearney JJ et al. Young patients with branch retinal vein occlusion: a review of 60 cases. *Retina*. 2010;30:1520–1523.
57. Linna T, Ylikorkala A, Kontula K et al. Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 1997;77:214–216.
58. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I et al. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:163–168.
59. Rehak M, Krcova V, Slavik L et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol*. 2010;45:171–175.
60. Yau JW, Lee P, Wong TY et al. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38:904–910.
61. Park KL, Marx JL, Lopez PF RN. Noninfectious branch retinal vein occlusion in HIV-positive patients. *Retina*. 1997;17:162–164.
62. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005;93:1021–1026.
63. Royal College of Ophthalmologists. Interim guidelines for management of retinal veins occlusion: December 2010.
64. Kearns T. Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*. 1983;90:475–480.
65. Kadomoto S, Muraoka Y, Ooto S, Miwa Y, Iida Y, Suzuma K, et al. Evaluation of Macular Ischemia in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 2017;1.
66. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:76–83.
67. De Salles MC, Kvanta A, Amrén U, Epstein D. Optical coherence tomography angiography in central retinal vein occlusion: Correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT242–OCT246.
68. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Capillary Network Anomalies in Branch Retinal Vein Occlusion on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2332–8.
69. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye*. 2011;25:981–988.

70. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010 Jun;117(6):1134- 1146.e3.
71. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102- 1112.
72. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY, CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1124- 1133el.
73. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vit.* 2016;2(1):26.
74. Shazly TA LM. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol.* 2009;24(2):113–21.
75. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(5):470–85.
76. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomized prospective study of treatment of non-ischaemic central vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophtalmol* 1989;73:895-899.
77. Central Retinal Vein Occlusion Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:486-491.
78. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, Figueiroa M, SCORE Study Investigator Group. SCORE Study Report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116:504-512.
79. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan, CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M, SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127: 1115- 1128, erratum

1655.

80. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:160–171e2.
81. Mastropasqua R, Di Antonio L, Di Staso S, Agnifili L, Di Gregorio A, Ciancaglini M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Diseases and Choroidal Neovascularization. *J Ophthalmol*. 2015;2015.
82. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(41):e4907.
83. Catier A, Tadayoni R, Paques M et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:200–206.
84. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Ryan's Retina*. 6th editio. Elsevier Inc.; 2018.
85. Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, Fukushima Y, Sayanagi K, Shiraki N, et al. Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2017;58(4):2087.
86. Mane V, Dupas B, Gaudric A, Bonnin S, Pedinielli A, Bousquet E, et al. Correlation Between Cystoid Spaces in Chronic Diabetic Macular Edema and Capillary Nonperfusion Detected By Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2016;36 Suppl 1:S102–10. 87. International Brochure AngioVue - Optovue.
87. International Brochure AngioVue - Optovue.
88. Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi, JC. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Neurosci*. 1992;12(4):1169-93.
89. Seknazi D, Coscas F, Sellam A, Rouimi F, Coscas G, Souied EH, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion Correlations Between Macular Vascular Density , Visual Acuity , and Peripheral Nonperfusion Area on Fluorescein Angiography. *Retin J Retin Vitro Dis*. 2017;1–9.
90. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK PC. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. *Retina*. 2015;35:2323–2331.
91. Wons J, Pfau M, Wirth MA, Freiberg FJ, Becker MD, Michels S. Optical coherence

- tomography angiography of the foveal avascular zone in retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2016;235(4):195–202.
92. Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, Fukushima Y, Sayanagi K, Shiraki N, et al. Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2017;58(4):2087.
 93. Kang J-W, Yoo R, Jo YH, Kim HC. Correlation of Microvascular Structures on Optical Coherence Tomography Angiography With Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 2016;
 94. Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, Khan MA, Ho AC, Hsu J. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016;166:76–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.033>
 95. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT211-OCT223.
 96. Magrath GN, Say EAT, Sioufi K, Ferenczy S, Samara WA, Shields CL. Variability in Foveal Avascular Zone and Capillary Density Using Optical Coherence Tomography Angiography Machines in Healthy Eyes. *Retina*. 2016;1.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr^(a). está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa cujo Título é **“AVALIAÇÃO DA VASCULATURA DA RETINA EM PACIENTES COM OCLUSÕES DE VEIAS RETINIANAS COM ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA”**

Pesquisadores Responsáveis: Bárbara de Carvalho Freire, Tiago Eugenio Faria e Arantes, Vasco Torres Fernandes Bravo Filho, Isabel Braga Paiva, Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira. Endereço de contato: Rua da Soledade, nº 170, CEP 50070-040, Recife - PE, telefone: (81) 3302-4300.

- O objetivo da pesquisa será estudar os vasos da retina e da coroide (estruturas dos seus olhos) com um método de imagem não invasivo, sem efeitos colaterais, conhecido como “Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica”.

- Procedimentos: O exame será realizado no Hospital de Olho de Pernambuco, Recife-Pernambuco, Brasil. É um exame simples, em que o paciente será posicionado no aparelho (paciente sentado, posicionará o rosto no local indicado) e as imagens serão obtidas sem a necessidade de injeção de contraste na veia e sem utilizar radioatividade. O exame é indolor e confortável, exigindo do paciente apenas fixação ocular para captura das melhores imagens. O exame dura em torno de 15 min para os dois olhos. Serão coletados ainda alguns dados sóciodemográficos dos senhores idade, gênero, histórico de comorbidades e serão utilizados alguns dados da consulta oftalmológica realizada na Fundação Altino Ventura, como acuidade visual, biomicroscopia (exame realizado na lâmpada de fenda para observar as estruturas oculares) e mapeamento de Retina.

- Riscos e Benefícios: O procedimento não trará riscos para o participante da pesquisa, visto que é um exame não invasivo, de não contato, que não utiliza contrastes ou radioatividade. Não haverá benefícios diretos ao participante, apenas benefícios científicos, como o aumento das informações sobre o tema da pesquisa.

Sua participação é *voluntária* e a qualquer momento, caso deseje poderá retirar-se da pesquisa, sem prejuízos à continuidade do seu tratamento. O(A) senhor(a) tem o direito de ser mantido(a) atualizado(a) sobre os resultados parciais da pesquisa, não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Como pesquisadores, comprometemo-nos a utilizar os dados coletados apenas para pesquisa em revistas especializadas e/ou encontros científicos e congressos. Está garantida a confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa. Caso haja alguma dúvida com relação à pesquisa ou ao tratamento, o Sr^(a) poderá ligar para o número disponibilizado acima ou procurar algum dos pesquisadores responsáveis pela pesquisa.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o(a) senhor(a) e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acredito terem sido suficientes as informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo cujo título é: **“AVALIAÇÃO DA VASCULATURA DA RETINA EM PACIENTES COM OCLUSÕES DE VEIAS RETINIANAS COM ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA”**.

Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar do estudo e ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de esclarecimentos.

Ficou claro que os meus dados permanecerão em sigilo absoluto.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho total garantia de acesso aos resultados.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, _____, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, _____
_____, responsável legal por _____, declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Recife, _____ de _____ de 2016

Assinatura do paciente ou seu responsável legal

Assinatura do Pesquisador responsável

Testemunha 1

Testemunha 2

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Vasculatura da Retina e Coróide em Pacientes com Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina pela Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica, Comparando com Olhos Contralaterais e Olhos Normais: Identificação de Gatilhos e Alterações Predisponentes

Pesquisador: Bárbara de Carvalho Freire

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60717716.9.0000.5532

Instituição Proponente: FUNDACAO ALTINO VENTURA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.790.312

Apresentação do Projeto:

Projeto bem elaborado e dentro dos padrões esperados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos de acordo com o propósito da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com as diretrizes éticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante, com valor para a literatura da área.

Sugiro mencionar como foi realizado o cálculo da amostra.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória adequados para a pesquisa.

Recomendações:

TÍTULO. Extenso, sugiro remover "Comparando com Olhos Contralaterais e Olhos Normais".

METODOLOGIA. No primeiro parágrafo, a escolha dos pacientes está repetitiva.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO. A frase ficou sem sentido "Olhos acometidos por ORVCR de pacientes

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

Continuação do Parecer: 1.790.312

sem tratamento prévio, Janeiro de 2016 a outubro de 2017, na Fundação Altino Ventura..."

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Os critérios de exclusão ajudam a evitar vieses na pesquisa, reveja-os.
- Em outras patologias retinianas a serem excluídas, a retinopatia hipertensiva será excluída?
- Foi citado como critério de exclusão pacientes que persistirem com edema no exame oftalmológico mesmo após 3 injeções de anti-VEGF, mas o estudo não é transversal e para pacientes sem tto?

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_803410.pdf	05/10/2016 19:54:19		Aceito
Outros	PRONTUARIOHOPE.docx	05/10/2016 19:52:37	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito
Outros	PRONTUARIOFAV.docx	05/10/2016 19:51:57	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito
Outros	ANUENCIAHOPE.docx	05/10/2016 19:50:59	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito
Outros	ANUENCIAFAV.docx	05/10/2016 19:50:34	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	05/10/2016 19:50:07	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ORVCR.docx	05/10/2016 19:49:53	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.docx	05/10/2016 19:49:42	Bárbara de Carvalho Freire	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua da Soledade, 170
 Bairro: Bairro Boa Vista CEP: 50.070-040
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)3302-4324 E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA 

Continuação do Parecer: 1.790.312

RECIFE, 24 de Outubro de 2016

Assinado por:
Maria das Graças de Souza Melo
(Coordenador)

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE

Município: RECIFE