ALAN DIEGO NEGRETTO

**Avaliação de um novo índice prognóstico para a
cirurgia do buraco macular idiopático**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Oftalmologia

Orientador: Dr. Yoshitaka Nakashima

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Negretto, Alan Diego

Avaliação de um novo índice prognóstico para a cirurgia do buraco macular
idiopático / Alan Diego Negretto. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Yoshitaka Nakashima.

Descritores: 1.Vitrectomia 2.Tomografia de coerência óptica 3.Mácula lútea
4.Prognóstico

USP/FM/SBD-458/07

Dedicatória

Aos meus pais, **Sirlei e Alcidir**, pelo amor, exemplo de caráter e por lutarem a vida inteira em prol da felicidade de seus filhos.

À minha irmã, **Suzam Kely**, pelo exemplo de como as dificuldades podem ser superadas.

À minha esposa, **Carla**, minha companheira e meu eterno amor.

Agradecimentos

A **Deus**, por ter guiado meus passos e iluminado meu caminho.

Ao meu orientador, **Dr. Yoshitaka Nakashima**, pela eterna amizade, companheirismo e pelos primeiros “passos” na retina cirúrgica.

Ao Prof. **Dr. Suel Abujamra**, por seus conselhos e por disponibilizar seu instituto para meu aprimoramento cirúrgico, bem como na realização desta tese.

Ao **Dr. André Marcelo Vieira Gomes**, pela confiança depositada em mim, por me propiciar a oportunidade de aprimoramento da retina cirúrgica e pela sugestão do tema.

Ao **Dr. Walter Yukihiro Takahashi**, pelos ensinamentos no ambulatório de Retina do HC-FMUSP.

Ao **Dr. John Helal Jr**, pelo incentivo e pela colaboração neste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Newton Kara José**, exemplo de pesquisador e defensor da oftalmologia brasileira.

Ao **Prof. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, pela dedicação e pelo esforço à frente da Pós-Graduação.

Ao **Prof. Dr. Carlos Alberto Rodrigues Alves**, antigo coordenador da Pós-Graduação, por ter acreditado nesta idéia.

Ao Prof. **Dr. Milton Ruiz Alves**, pela amizade e pela análise construtiva desta tese.

Ao **Dr. Eduardo Cunha de Souza**, exemplo de profissional sempre disposto a ajudar.

Ao **Dr. Rogério Alves Costa**, pelas contribuições à metodologia deste trabalho.

Ao **Dr. Francisco Max Damico**, pela amizade e pelo exemplo de pesquisador.

A **Dra. Huang Sheau Jiun**, pela colaboração na execução deste trabalho.

Ao **Dr. Alexandre Antônio Marques Rosa**, ao **Dr. Amilton dos Santos Irigaray** e ao **Dr. Fábio Petersen Saraiva**, amigos e companheiros de tantas “lutas”.

Ao **Dr. Augusto Akio Nakashima**, pela colaboração na revisão bibliográfica.

À **Sra. Julia Tizue Fukushima**, pela análise estatística deste trabalho.

À **Sra. Regina Ferreira de Almeida**, secretária da Pós-Graduação da Oftalmologia, pela disposição e pelo carinho com que auxilia a todos nós.

A todos os médicos assistentes e colegas da Seção de Retina da Clínica Oftalmológica do HC-FMUSP: **Prof. Dr. Hisashi Suzuki**, **Dr. Jaime Roizenblatt**, **Dra. Maria Kiyoko Oyamada**, **Dr. Danilo Sone Soriano**, **Dr. Pedro Duraes Serracarbassa**, **Dr. Maurício Eliezer Neto**, **Dr. Sérgio Luis Gianotti Pimentel**, **Dra. Cleide Guimarães Machado**, **Dra. Maria Tereza Brizzi Bonanomi**, **Dr. Hélio Paulo Primiano Jr**, pelos anos de convívio e por todo o aprendizado que me propiciaram.

Aos meus **colegas de Fellowship**, pelo companheirismo, pela convivência e por terem, muitas vezes “segurado a barra” para a conclusão desta tese.

A todos os **funcionários do HC-FMUSP** e do **Instituto Suel Abujamra** que contribuíram, de uma forma ou outra, para a minha formação profissional e para a realização desta tese.

Aos **pacientes** que participaram deste estudo, pela demonstração de respeito e gratidão.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as normas abaixo indicadas, vigentes no momento desta publicação.

Referências: adaptação de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Cunha AC, Freddi MJA, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso SC, Vilhena V. Segunda edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos: de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Símbolos	xiv
Lista das Tabelas	xvii
Lista das Figuras.....	xviii
Lista dos Gráficos	xix
Resumo	xx
<i>Summary</i>	xxii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Buraco Macular Idiopático	2
1.1.1 Anatomia da Mácula.....	2
1.1.2 Histologia da Mácula	3
1.1.3 Definição	4
1.1.4 Histórico	5
1.1.5 Epidemiologia.....	6
1.1.6 Fisiopatogenia	7
1.1.7 Manifestações Clínicas	12
1.1.8 Diagnóstico	13
1.1.9 Classificação	16
1.1.10 Diagnóstico Diferencial.....	19
1.1.11 História Natural.....	20
1.2 Tomografia de Coerência Óptica	22
1.2.1 Histórico	22
1.2.2 Princípios Físicos	23
1.2.3 Aplicação Clínica	26
1.3 Tratamento Cirúrgico do Buraco Macular Idiopático	28
1.3.1 Histórico	28
1.3.2 Técnica Cirúrgica	30
1.4 Critérios de Prognóstico no Buraco Macular Idiopático	38
1.5 Objetivos.....	41
2. MÉTODOS	42
2.1 Aspectos Éticos	43
2.2 Tipo de Estudo	44
2.3 População e Amostra	44
2.3.1 Critérios de Inclusão.....	45
2.3.2 Critérios de Exclusão	45
2.3.3 Exame Oftálmico	46
2.3.4 Variáveis	47
2.3.4.1 Variáveis Dependentes	47
2.3.4.2 Variáveis Independentes	47
2.4 Procedimentos e Técnicas	48
2.4.1 Tomografia de Coerência Óptica	48
2.4.1.1 Escolha das Imagens.....	50
2.4.1.2 Cálculo do Índice Prognóstico do Buraco Macular	52
2.4.2 Técnica da Vitrectomia Posterior.....	53

2.5 Análises Comparativas	54
2.5.1 Resultado Anatômico	54
2.5.2 Acuidade Visual ao Final do Sexto Mês	54
2.5.3 Duração dos Sintomas X Diâmetros do BMI	55
2.6 Análise Estatística	55
3. RESULTADOS.....	57
3.1 Dados Demográficos e Clínicos	58
3.2 Fechamento Anatômico.....	61
3.3 Acuidade Visual ao Final do Sexto Mês	67
3.4 Duração dos Sintomas X Diâmetros do BMI	73
4. DISCUSSÃO	76
5. CONCLUSÕES	87
6. ANEXOS	89
6.1 Anexo A	90
6.2 Anexo B	91
6.3 Anexo C	92
6.4 Anexo D	96
6.5 Anexo E	97
6.6 Anexo F	98
7. REFERÊNCIAS	99

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADN	- Alan Diego Negretto
AF	- angiofluoresceínoграфия
ALT	- altura do buraco
AMVG	- André Marcelo Vieira Gomes
ANOVA	- análise de variância
AT	- acetono de triancinolona
AV	- acuidade visual
AVPRÉ	- acuidade visual pré-operatória
AVPÓS	- acuidade visual pós-operatória
BM	- buraco macular
BMI	- buraco macular idiopático
BL	- buraco lamelar
CA	- Califórnia
CFN	- camada de fibras nervosas
C3F8	- perfluorpropano
DEXT	- diâmetro externo do buraco
DINT	- diâmetro interno do buraco
DMRI	- degeneração macular relacionada com a idade
DP	- desvio padrão
DR	- descolamento de retina
DVP	- descolamento do vítreo posterior
EMC	- edema macular cistóide
EPR	- epitélio pigmentado da retina
ERG	- eletrorretinograma
<i>et al.</i>	- e outros
ETDRS	- <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
Fem.	- feminino
FFB	- fator da forma do buraco
Fig.	- figura
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Graf.	- gráfico
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da FMUSP
HSJ	- Huang Sheau Jiun
IBC	- interferometria de baixa coerência
IBM	- índice do buraco macular
IC	- intervalo de confiança
ICV	- indocianina verde
IPBM	- índice do prognóstico do buraco macular
ISA	- Instituto Suel Abujamra
logMAR	- logaritmo de mínimo ângulo de resolução
LSN	- Luciano Sólvia Nasser
MLI	- membrana limitante interna
Masc.	- masculino
MER	- membrana epirretiniana
mf-ERG	- eletrorretinograma multifocal
MNVSR	- membrana neovascular sub-retiniana
mm	- milímetro
n	- tamanho da amostra
nº	- número
ng	- nanograma
nm	- nanômetro
p	- probabilidade de erro
p.	- página
PAM	- medida da acuidade visual potencial
PSB	- pseudoburaco
PVR	- proliferação vítreo-retiniana
ROC	- <i>receive operator characteristic curve</i>
SF6	- hexafluoreto de enxofre
SLO	- oftalmoscopia de varredura a <i>laser</i>
STVM	- síndrome de tração vítreo-macular
Tab.	- tabela
TCO-AR	- tomografia de coerência óptica de alta resolução

TCO	- tomografia de coerência óptica
TGF-β2	- fator de crescimento recombinante beta 2
TWA	- teste de Watzke-Allen
USA	- Estados Unidos da América
VMHS	- <i>Vitrectomy for Macular Hole Study</i>
ZAF	- zona avascular da fóvea
μm	- micrômetro
%	- por cento
±	- mais ou menos
>	- maior
<	- menor
=	- igual

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e demográficas dos 36 indivíduos portadores de Buraco Macular Idiopático. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	59
Tabela 2 -	Variáveis independentes e sua relação com o fechamento anatômico. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	61
Tabela 3 -	Resultados da análise de regressão logística de êxito do fechamento anatômico do BMI. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	66
Tabela 4 -	Variáveis independentes e sua correlação com a acuidade visual final (Índice de Correlação de Pearson). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	67
Tabela 5 -	Resultados da análise de regressão linear de todas as variáveis independentes significantes na acuidade visual final. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	68
Tabela 6 -	Análise comparativa entre os pacientes com IPBM < 0,53 e IPBM > 0,53. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	72
Tabela 7 -	Tempo de história e sua relação com o diâmetro interno e o diâmetro externo do BMI. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	73

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama da divisão topográfica da região macular.....	3
Figura 2 -	Diagrama de um corte histológico da região macular.....	4
Figura 3 -	Apresentação clínica do BMI	5
Figura 4 -	Aspecto angiofluoresceinográfico clássico do BMI.....	15
Figura 5 -	Classificação biomicroscópica do BMI proposta por Gass em 1995	18
Figura 6 -	Mecanismo clássico do funcionamento da TCO	24
Figura 7 -	Princípio da reflectometria utilizada na TCO	25
Figura 8 -	TCO (<i>Stratus</i> OCTIII, Carl Zeiss, Dublin, CA.....	49
Figura 9 -	Cortes de TCO mostrando as medidas que utilizaram o compasso	51
Figura 10 -	Diagrama mostrando como o Índice Prognóstico do Buraco Macular (IPBM) foi calculado	52

LISTA DOS GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Valores dos diâmetros interno (DINT) e externo (DEXT) segundo o resultado anatômico final, expressos pelos percentis 50, 25 e 75 e valores mínimos e máximos. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	62
Gráfico 2 -	Valores do IPBM segundo o resultado cirúrgico final, expressos pelos percentis 50, 25 e 75 e valores mínimos e máximos. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	63
Gráfico 3 -	Valores da AVPRÉ e AVPÓS operatórias segundo o resultado cirúrgico final, expressos pelos percentis 50, 25 e 75 e valores mínimos e máximos. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	64
Gráfico 4 -	Curva ROC do parâmetro IBPM. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	65
Gráfico 5 -	Diagrama de dispersão e “R ² ” calculado das variáveis IPBM e AVPÓS, ao final do sexto mês. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	69
Gráfico 6 -	Diagrama de dispersão e “R ² ” calculado das variáveis AVPRÉ e AVPÓS, ao final do sexto mês. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	70
Gráfico 7 -	Diâmetros interno (DINT) e externo (DEXT) segundo o tempo de história (meses). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	75
Gráfico 8 -	IPBM segundo o tempo de história (meses). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007	75

Resumo

Negretto AD. *Avaliação de um novo índice prognóstico para a cirurgia do Buraco Macular Idiopático* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo ; 2007. 124 p.

Objetivo: A partir das medidas anatômicas isoladas (altura, diâmetro externo e interno) do BMI construir um novo índice prognóstico para a cirurgia de correção do Buraco Macular Idiopático (IPBM). **Tipo de estudo:** intervencional, série de casos. **Pacientes e Métodos:** Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Instituto Suel Abujamra, São Paulo—SP, entre outubro de 2005 e outubro de 2007. Foram incluídos 36 olhos de 36 pacientes com BMI, que foram avaliados segundo as medidas apresentadas ao exame de TCO (*Stratus* – Zeiss, versão 4.01) antes da cirurgia do BMI. Utilizando o compasso do TCO, obteve-se a medida dos maiores diâmetros externo e interno e da altura dos BMI. Por meio dessas medidas, foi criado o IPBM. Após vitrectomia posterior com retirada de Membrana Limitante Interna (MLI), sem utilização de corantes, os pacientes foram acompanhados por seis meses. Após a cirurgia, os pacientes foram avaliados no primeiro e sétimo dias, duas semanas, um, três e seis meses. Ao final do seguimento, o IPBM e outras variáveis (sexo, idade, raça, estágio do BMI pela classificação biomicroscópica de Gass, tempo decorrido desde a piora da acuidade visual informada pelo paciente e a acuidade visual pré-operatória), foram correlacionadas com o resultado anatômico e a acuidade visual pós-operatória. **Resultados:** Vinte e nove (80,6%) dos 36 olhos com BMI obtiveram fechamento anatômico ao final de seis meses de acompanhamento ($8,86 \pm 4,23$ meses). Dezenove (52,7%) dos BMI eram do estágio IV de Gass, com tempo de duração maior que um ano em 21 pacientes (58,3%). A AV LogMAR corrigida pré-operatória média foi de 1,10 (0,60 a 1,62) e a pós-operatória média foi de 0,69 (0,0 a 1,60). A média de melhora da AV foi de 3,94 linhas. Em relação ao fechamento anatômico, não houve significância em relação ao tempo de história da doença entre os grupos aberto (grupo 1) e fechado (grupo 2) (Teste t-Student, $p=0,072$). O diâmetro da base interna foi maior no grupo 1 em relação ao grupo 2 (Teste t-Student, $p=0,007$). Na análise do índice IPBM, houve diferença significativa entre o grupo 1 (média 0,49) e o grupo 2 (média 0,91). (Teste t-Student, $p<0,001$) A análise de regressão logística apontou que BMIs com IPBM maior que 0,53 apresentam chance de fechamento anatômico 9,6 vezes maior (*Odds Ratio*= 9,6, $p=0,018$). Pacientes com IPBM $>0,53$ apresentaram AV pós-operatória ao final do sexto mês significativamente melhor do que pacientes com IPBM $<0,53$ (Mann-Whitney, $p=0,005$). O ganho percentual da AV foi de 41,93% nos pacientes com IPBM $>0,53$, quando comparado com os 7,14% do grupo com IPBM $<0,53$ ($p=0,002$). No que diz respeito à AV final LogMAR, todas as variáveis estudadas anteriormente foram submetidas ao teste de correlação de Pearson. Observou-se que o IPBM tem uma correlação negativa significativa com a AV, e foi selecionado juntamente com a AV pré-operatória através de regressão linear como os melhores preditores de AV final ($p<0,001$ e $p=0,005$, respectivamente). O modelo aponta que 58,4% da AV pós-operatória está sendo explicada pelo IPBM e AV pré-operatória. **Conclusões:** Foi construído um novo índice Prognóstico do Buraco Macular Idiopático (IPBM) representado pela razão altura / diâmetro interno do BMI. Verificou-se que o IPBM pode ser utilizado como fator prognóstico de fechamento anatômico do BMI. O IPBM e a AV pré-operatória foram os fatores prognósticos com melhor relação para a AV no sexto mês após o tratamento cirúrgico do BMI.

Descritores: 1. Vitrectomia 2. Tomografia de coerência óptica 3. Macula Lútea 4. Prognóstico.

Summary

Negretto, AD. *Evaluation of a new prognostic index for the idiopathic macular hole surgery* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007.124p.

Purpose: To create a new prognostic index for IMH surgery based on anatomical values of IMH height, external and internal diameters (MHPI). **Type of Study:** Prospective, interventional, case of series. **Patients and Methods:** 36 eyes with IMH of 36 patients followed at Hospital das Clinicas, University of São Paulo Medical School (HC-FMUSP) and Suel Abujamra Institute (ISA), São Paulo-SP, between October 2006 and October 2007, were included. IMH OCT measurements were obtained before surgery (Stratus – Zeiss version 4.01) Values of the larger external and internal diameters, and the IMH height were obtained using the OCT compass. The prognostic index of IMH (MHPI) was defined as the index height / internal base. MHPI was defined by using those OCT measurements. Patients underwent pars plana vitrectomy with ILM peeling without dye and were followed by 6 months. Patients were seen at days 1, 7, 14, and months 1, 2, 3, and 6 after surgery. At the end of the follow-up period, MHPI and, other variables (sex, age, ethnic group, stage of IMH following the biomicroscopic classification of Gass, the time of visual loss reported by the patient, and pre surgical visual acuity) were correlated with anatomical results and post-surgical visual acuity. **Results:** Twenty nine eyes (80.6%) of thirty six patients with IMH had anatomical closure at the end of the six-month follow-up (8.86 ± 4.23 months). Nineteen (52.7%) IMH were stage IV of Gass with more than one year duration in twenty one patients. Pre-surgical medium LogMAR VA was 1.10 (0.60 to 1.62) and post-surgical was 0.69 (0.0 to 1.60). Medium VA improvement was 3.94 lines. The internal base diameter (BINT) was larger in group 1 than in group 2 (t-Student Test, $p=0.373$). MHPI analysis showed significant difference between group 1 (average 0.49) and group 2 (average 0.91) (t-Student Test, $p > 0.001$). Logistical regression showed that IMH with MHPI higher than 0.53 present 9.6 times more risk of failure than those with MHPI lower than 0.53 (Mann-Whitney, $p=0.005$). The percentage gain of VA was 41.93% in patients with MHPI > 0.53 , and 7.14% in patients with MHPI lower than 0.53 ($p=0.002$). In regards to the final LogMAR VA, all studied variables above submitted to Pearson correlation test. MHPI is inversely correlated with VA by linear regression with gradient procedure as best predictor of final VA ($p < 0.001$ and $p = 0.005$ respectively). The sample shows that 58.4% of post-surgery VA is being explained by the MHPI and pre-surgery VA. **Conclusions:** A new prognostic index for IMH surgery was defined as IMH height/internal diameter. We concluded that MHPI may be used as a prognostic factor for IMH anatomical closure after surgical treatment. MHPI and preoperative VA were the best correlated prognostic factors for 6-month VA.

Descriptors: 1. Vitrectomy 2. Tomography, Optical Coherence 3. Macula Lutea 4. Prognosis.

1 Introdução

1.1 BURACO MACULAR IDIOPÁTICO

1.1.1 ANATOMIA DA MÁCULA

A mácula lútea é reconhecida como a área da retina responsável pela visão de alta resolução ¹. Macroscopicamente, a mácula é uma área circular do pólo posterior e mede aproximadamente 5,5 mm de diâmetro ($\pm$ quatro diâmetros papilares). Localiza-se entre as arcadas vasculares cerca de 4,0 mm temporal e 0,8 inferior ao centro do disco óptico ² (Fig. 1). A fóvea é uma depressão da superfície da retina interna que ocupa o centro da mácula. Seu diâmetro é o mesmo que o do disco óptico ($\pm$ 1,5 mm). A *fovéola* forma o assoalho central da fóvea com $\pm$ 0,35 mm de diâmetro. O umbo é uma pequena depressão no centro da fovéola onde a retina tem espessura de apenas 0,13 mm. A zona avascular da fóvea (ZAF) localiza-se dentro da fóvea, mas fora da fovéola. Seu diâmetro é variável, e só pode ser determinado com acurácia por meio da angiofluoresceínografia (AF) ³.

Figura 1 - Diagrama da divisão topográfica da região macular

1.1.2 HISTOLOGIA DA MÁCULA

Histologicamente, a mácula é definida como a área da retina que contém o pigmento xantofila associado ao padrão poliestratificado da camada de células ganglionares, a qual difere das demais áreas da retina de camada única ⁴. Em sua área mais central, apenas a membrana limitante interna (MLI), a camada plexiforme externa, a camada nuclear externa e a membrana limitante externa estão presentes com espessamento da camada de fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina (EPR) ⁵. Em seus 0,57 mm centrais, a camada de fotorreceptores é composta exclusivamente por cones. A densidade dos cones é máxima nessa região e corresponde a 10% de todos os cones da retina ⁶.

Para otimizar a transmissão luminosa aos cones, alguns aspectos da histologia da região macular são importantes: a MLI torna-se mais fina, os capilares retinianos não se estendem para dentro da ZAF, as camadas internas da retina vão diminuindo de espessura até não estarem mais presentes na região foveal e, por fim, as fibras da camada plexiforme externa tornam-se mais horizontalizadas⁶ (Fig. 2).

Figura 2 - Diagrama de um corte histológico da região macular.
(FONTE: modificado de Souto A. Anatomia e Fisiologia da Mácula. In Freitas JAH, Freitas ACH. Atlas da Mácula: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Rio de Janeiro: Rio Med; 2002. p. 01- 5.)

1.1.3 DEFINIÇÃO

O buraco macular (BM) verdadeiro é uma abertura arredondada que envolve o centro da mácula englobando todas as camadas da retina sensorial, desde a MLI até os segmentos externos dos fotorreceptores⁷ (Fig. 3).

Figura 3 - Apresentação clínica do BMI (paciente nº 22, anexo D)

1.1.4 HISTÓRICO

As primeiras descrições do BM devem-se a Knapp ^{*}, em 1869 e a Noyes [†], em 1871, citados por Sjaarda em 2001 ⁸, os quais relacionaram com o trauma ocular.

Ogilvie [‡], em 1900, citado por Duker em 2004 ⁹, foi quem primeiramente introduziu o termo buraco macular.

^{*} Knapp. Über isolirte zerreissungen der aderhaut in folge von traumen auf dem augapfel. Arch Augenheilk 1869;1:6-29.

[†] Noyes HD. *Detachment of the retina, with laceration at the macula lutea*. Trans Am Ophthalm Soc 1871;1:128-129.

[‡] Ogilvie FM. *On one of the results of concussion injuries of the eye ("holes" at the macula)*. Trans Ophthalmol Soc UK 1900;29:202-229.

Lister *et al.* ^{*}, em 1924, citado por Chew em 1999 ¹⁰, descreveram a hipótese da tração ântero-posterior na gênese do BMI.

Gass e Johnson ¹¹, em 1988, propuseram a classificação do BMI baseada nos critérios clínicos.

Kelly e Wendel ¹², em 1991, descreveram a técnica cirúrgica para o tratamento do BM.

Huang *et al.*, em 1991 ¹³, introduziram a Tomografia de Coerência Óptica (TCO) no arsenal diagnóstico da oftalmologia, dando novo impulso ao estudo do BMI.

1.1.5 EPIDEMIOLOGIA

O BMI é uma doença que afeta principalmente mulheres (relação 2:1 ou 3:1) entre a quinta e a sétima décadas de vida ¹⁴. É bilateral em cerca de 10 a 20% dos pacientes; porém, seu início raramente é simultâneo ¹⁵.

Luckie e Heriot ¹⁶ relataram prevalência do BM de 3,3 para cada mil pessoas acima dos 55 anos de idade.

O *Beaver Dam Eye Study* ¹⁷ utilizou retinografias de 4926 indivíduos com mais de 42 anos de idade e encontrou prevalência de BMI de 0,3%.

Outros estudos populacionais como o *Blue Mountains Eye Study* (Austrália) ¹⁸ e o *Baltimore Eye Study* ¹⁹, confirmaram tais prevalências.

^{*} Lister W. Holes in the retina and their clinical significance. Br J Ophthalmol 1924;8:1-20.

Wang *et al.* ²⁰ estudaram 5324 orientais do norte da China e encontraram prevalência de BMI em torno de 0,09% .

O *Eye Disease Case-control Study* ²¹ falhou ao avaliar o papel do descolamento de vítreo posterior (DVP) como fator de risco para o BMI. Mas investigou outros possíveis fatores de risco. Apenas elevados níveis de fibrinogênio plasmático foram claramente identificados, parecendo ser apenas um achado isolado.

1.1.6 FISIOPATOGENIA

Além do trauma, os BM podem ser secundários à degeneração cística da retina ²², à doença vascular sistêmica ^{17,18}, à alta miopia ²³, à fotocoagulação a *laser* ²⁴, entre outras.

No entanto, mais de 80% dos BM têm relação com a senilidade, ocorrem em olhos sem doença ocular prévia e são conhecidos como idiopáticos ^{25,26,27}.

Embora o tratamento cirúrgico do BMI seja bem documentado e mundialmente aceito, o entendimento de sua fisiopatogenia permanece incompleto ²⁸. Um dos pontos de maior controvérsia diz respeito ao evento inicial na formação do BMI ²⁹.

O rompimento do teto de cistos foveais como resultado de edema macular também foi considerado como estando na origem dos BMI ²².

Morgan e Schatz ³⁰ postularam que, sendo a fóvea dependente da circulação da coróide, qualquer afecção que comprometesse sua circulação poderia levar ao desenvolvimento de alterações císticas e a mudanças estruturais resultando na formação do BM ³¹. Porém, o aparecimento de cistos em mácula e coróide normais fez com que o estudo da etiologia do BM tomasse novos rumos. O papel do vítreo na gênese dos BM foi sugerido nos trabalhos iniciais de Lister ^{*} em 1924 e citados por Chew em 1999 ¹⁰. Schepens ³², em 1955, reportou que rupturas maculares poderiam ser causadas por tração vítrea ântero-posterior, hipótese difundida depois por outros autores ^{33,34}. A partir daí, vários autores postularam, até o início da década de oitenta, que os estágios iniciais do BMI eram resultado da tração ântero-posterior exercida pelas fibras vítreas sobre o centro da região foveolar ^{24,35}.

No entanto, Lipham e Smiddy ³⁶ descreveram três casos de BM após vitrectomia, sugerindo que a etiologia do BMI poderia ser decorrente da deiscência espontânea do umbo devido a processos degenerativos císticos. Gordon *et al.* ³⁷ descreveram cinco casos de BM após bem documentado DVP com anel de Weiss, indicando que outro fator, que não a tração ântero-posterior, estaria envolvido na gênese do BMI.

Johnson e Gass ¹¹ propuseram que a condensação do córtex vítreo pré-foveal causaria a migração das células de Muller através da MLI, resultando em tração tangencial do córtex vítreo aderente. Essas forças

^{*} Lister W. Holes in the retina and their clinical significance. Br J Ophthalmol 1924;8:1-20.

seriam responsáveis pelo descolamento das regiões perifoveal e foveal, com a posterior formação do buraco de espessura total.

Com os resultados iniciais da cirurgia do BMI ¹², Gass ²⁷ revisou seus conceitos em 1995. Concluiu que o BMI não seria decorrente de ruptura do tecido da região macular com perda de fotorreceptores. A lesão seria o resultado de deiscência com separação centrífuga dos fotorreceptores. Ao contrário das teorias que envolvem degeneração e perda de fotorreceptores, a teoria de Gass ²⁷ explicaria a restauração da acuidade visual (AV) próxima do normal, em olhos submetidos à cirurgia.

Algumas observações têm despertado o interesse em saber se a tração tangencial sozinha poderia ser a única responsável pela formação do BMI ^{32,34}.

Sadda *et al.* ³⁸, estudando a histologia vítrea dos BMI, não encontraram elementos de proliferação celular. Madreperla *et al.* ^{39,40} analisaram, por meio de microscopia eletrônica, pseudo-opérculos retirados após vitrectomia e também não encontraram elementos celulares do tipo miofibroblastos.

Além disso, o advento da Tomografia de Coerência Óptica (TCO) proporcionou o desenvolvimento de algumas teorias alternativas para a explicação dos fatores que envolvem a formação do BMI ^{39,41}.

Lipham e Smiddy ³⁶ propuseram que a deiscência espontânea do umbo secundária a degenerações císticas da fóvea ocorreria antes da tração tangencial. Nesse modelo, a proliferação das células da glia explicaria não

só a gênese, mas também o porquê dos BMI continuarem a aumentar de tamanho mesmo depois de ter ocorrido o DVP.

Alguns pesquisadores defendem modificações na teoria de Gass e salientam a importância do descolamento do vítreo perifoveal ^{42,43}.

No modelo proposto por Spaide *et al.* ⁴², o descolamento do vítreo perifoveal com a fóvea ainda aderida faz com que a mesma força do vítreo fique concentrada numa área menor, aumentando, assim, seu estresse (força / área). Encontraram correlação significativa entre o aumento da deformação foveal em pacientes com pequeno diâmetro de vítreo aderido.

Hee *et al.* ⁴⁴, estudando BM estágio 1, detectaram pequeno descolamento foveal, espaços minimamente reflexivos dentro da fóvea e tração vítreo-foveal, resultando em formação foveal cística.

Gaudric *et al.* ⁴³, avaliaram os olhos contralaterais de pacientes com BMI. Observaram que o descolamento da hialóide posterior se inicia ao redor da mácula (geralmente, no lado nasal) e permanece aderido no centro foveolar, indicando a ação das forças de tração ântero-posterior. Os processos das células de Müller ocupam grande parte do terço interno do centro foveolar. A permanência da tração sobre a região aderida causa danos aos processos das células de Müller e leva à formação de fenda ou espaço cístico. Tal alteração corresponde ao estágio 1 de Gass. O aprofundamento desse espaço em direção aos fotorreceptores origina o estágio 2. Posteriormente, a abertura completa do teto do cisto e o descolamento total da hialóide posterior da fóvea contendo o opérculo

originam o BMI verdadeiro ou estágio 3. Mais tarde, o termo “cisto” foi substituído por “pseudocisto” em virtude desse espaço não possuir parede verdadeira²⁹.

Haouchine *et al.*²⁹ sugeriram que os pseudocistos foveais seriam as lesões precursoras do BMI. Observaram também que, quando o pseudocisto está formado (estádios 1A e 1B de Gass), três eventos podem ocorrer: desprendimento do vítreo aderido, causando resolução do BM que estava em formação; ruptura do teto do pseudocisto, formando um buraco lamelar (BL); um aprofundamento do pseudocisto, levando à formação de um BM verdadeiro.

Kishi e Takahashi⁴⁵ também sugeriram a existência de fenda intra-retiniana como mecanismo de formação do BMI.

Tornambe⁴⁶ propôs a Teoria da Hidratação para a formação do BMI: essas fendas seriam, na realidade, o resultado do acúmulo de fluido nas camadas internas da retina. O DVP levaria à formação de pequenas fissuras na MLI. Através delas, ocorreria a entrada de fluido a partir do humor vítreo liquefeito. O aporte de fluido seria maior que a capacidade da bomba do EPR para retirá-lo. O resultado seria o acúmulo desse fluido na camada “esponjosa” da retina (camada plexiforme externa). Com o tempo, ocorre uma migração mais periférica desse fluido causando o levantamento dos bordos do buraco.

Enfim, ainda não existe consenso em relação à origem exata do BMI. Talvez uma combinação de fatores seja a explicação mais lógica para a formação do BMI.

1.1.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com BMI apresentam, de modo geral, sintomas de perda da visão central e metamorfopsia, a primeira manifestando-se, normalmente, como escotoma central ⁴⁷.

A baixa visual pode acontecer de forma insidiosa ou abrupta. Muitas vezes os pacientes descobrem o sintoma por acaso quando da oclusão do olho contralateral. Nos BMI em formação (estádios 1A e 1B), a AV pode variar de 20/25 a 20/50. A metamorfopsia é comum e o escotoma central, ausente ⁹.

Quando o BMI se encontra estabelecido (estádios 2 a 4), a AV reduz-se em torno de 20/80 e 20/400 ⁴⁸. A metamorfopsia apresenta-se de forma mais intensa e os pacientes começam a relatar um escotoma absoluto ⁹.

Alguns pacientes com BMI podem apresentar melhora de duas ou mais linhas de AV, restrita apenas a casos isolados na literatura de fechamento espontâneo do BMI ^{49,50}.

1.1.8 DIAGNÓSTICO

Em geral, o diagnóstico do BMI é clínico, feito com o emprego da lâmpada de fenda, utilizando lentes de contato ou não. Às vezes, tal tarefa pode ser dificultada, especialmente na presença de um BMI unilateral, estágio 1 ou 2^{50,51}.

Na biomicroscopia de fundo, além da lesão macular arredondada propriamente dita, podem ser vistos depósitos nodulares amarelados na superfície do epitélio pigmentado da retina (EPR), na área do defeito retiniano ou embaixo do descolamento seroso que circunda o buraco em aproximadamente 50% dos pacientes^{26,52}. Esses depósitos podem variar em número e localização no decorrer do tempo e estão relacionados com a cronicidade do buraco⁵³.

Deve-se dar atenção à pesquisa de membrana epirretiniana (MER), pois sua associação com o BMI pode ser constatada clinicamente em cerca de 30 a 73% dos casos^{11,54}. Outros achados incluem alterações císticas na margem do buraco, pseudo-opérculo (25%)⁵⁵ e o anel de Weiss no BMI estágio 4 (de 20 a 40%)⁸.

Ainda por meio da lâmpada de fenda, pode-se fazer um teste de fácil execução: o de Watzke-Allen (TWA). Consiste em uma avaliação subjetiva na detecção de um defeito retiniano de espessura total. Nesse teste, uma estreita fenda luminosa, orientada vertical ou horizontalmente, é focada diretamente sobre a região macular. Pede-se ao paciente que descreva a

integridade da linha de luz. Nos BMI de espessura total, especialmente nos estádios 3 e 4, o teste é dito positivo quando os pacientes relatam interrupção ou afinamento do feixe luminoso em sua porção mais central ⁵¹. A sensibilidade desse teste em identificar o BM, quando comparada com a TCO, é de apenas 60% ⁵⁴.

O escotoma central, observado nos pacientes com BMI, pode ser avaliado por meio de campo visual, microperimetria com a oftalmoscopia de varredura a *laser* (SLO) ⁴⁹ e do Teste da Mira do *Laser*.

A angiofluoresceínografia (AF) pode auxiliar na diferenciação de outras entidades que simulam o BMI ^{56,57} e seus achados variam de acordo com o estadiamento da lesão ^{*}.

No BMI estágio 1, a AF comumente apresenta-se normal ou revela apenas a presença de um ponto isolado de hiperfluorescência foveal que corresponde ao ponto amarelo observado na biomicroscopia ^{*}.

No BMI estágio 2, o padrão pode variar do normal até a presença de uma hiperfluorescência de moderada intensidade, observada nas fases mais tardias do exame ^{*}.

Nos BMI estádios 3 e 4, o achado angiofluoresceinográfico é clássico (Fig. 4). Corresponde a defeito em janela com hiperfluorescência precoce na área do defeito neurosensorial seguida de diminuição gradual da fluorescência no decorrer do exame. Nesses estádios, podemos encontrar,

^{*} Wolfe S. (Kresge Eye Institute). Macular Holes. Grand Rounds; 2005.

ainda, um anel de hiper ou hipofluorescência circundando o BM, o qual corresponde ao descolamento sensorial da retina ao redor do buraco ⁸.

Figura 4 - Aspecto angiofluoresceinográfico do BMI (paciente nº 15, anexo D)

Além desses achados característicos, Ciardella *et al.* ⁵⁸ descreveram dois casos em que se observava o fenômeno da autofluorescência do EPR no BMI.

Jie Si *et al.* ⁵⁹, analisando o eletrorretinograma multifocal (mf-ERG), demonstraram que, no BMI, a diminuição da resposta não é limitada apenas à região foveal, mas também à região perifoveal em torno de 1,6 diâmetros papilares.

A utilização da ultra-sonografia no BMI começou com sua alta precisão em apontar o DVP ⁵⁹. Van Newkirk *et al.* ⁶⁰ reportaram também o

papel dessa modalidade diagnóstica nos achados do BL. Dugel *et al.*⁶¹ correlacionaram a ultra-sonografia com alguns achados clínicos presentes no BMI (DVP, presença de líquido sub-retiniano ao redor do buraco e opérculo) e encontraram uma especificidade de 90%.

Porém, a inclusão da TCO, em 1995, fez com que muitos desses exames complementares para o diagnóstico do BMI fossem colocados em segundo plano⁶².

1.1.9 CLASSIFICAÇÃO

A classificação mais aceita atualmente é aquela proposta por Gass²⁶ em 1988 e atualizada em 1995²⁷, a qual divide a formação do BMI em quatro estádios clínicos. Baseia-se nos achados de biomicroscopia e abre novos horizontes para o entendimento da gênese do BMI (Fig. 5)

Estádio 1: Buraco Macular em formação. Caracteriza-se pela perda progressiva da depressão foveal associada com a aparecimento inicial de um ponto amarelo de 100-150 µm (estádio 1A). Tais alterações são atribuídas à condensação e à contração do córtex vítreo pré-foveal com direcionamento centrípeto das forças de tração tangencial, levando à separação da retina foveolar e concentrando a xantofila. Mais tarde, essas mesmas forças levam ao descolamento da fóvea, com a xantofila se dispondo centrifugamente na forma de um anel amarelo (estádio 1B).

Freqüentemente, nesses estádios, a AV é boa entre 20/20 e 20/60^{31,62,63} e, muitas vezes, a lesão passa despercebida para os próprios pacientes, principalmente se o olho for não dominante.

Estádio 2: Buraco Macular verdadeiro inicial. Ocorre a formação de um buraco foveal, ou deiscência, associado a acúmulo de fluido sub-retiniano. O vítreo permanece aderido e a lesão é inferior a 400 µm. Podem ocorrer duas configurações, indicadas abaixo:

a) Cêntrica: uma rotura total inicia-se no centro da fóvea (deiscência do umbo) e expande-se de forma simétrica.

b) Pericêntrica: nessa configuração a abertura se inicia na forma de “abridor de lata” progredindo em forma de ferradura. Quando completa, libera um opérculo que fica suspenso no córtex vítreo no plano pré-foveal. Essa configuração é típica da maioria dos BM estágio 2 (de 80 a 90%).

Estádio 3: Buraco Macular verdadeiro “maduro”. Caracteriza-se pelo aumento do diâmetro do buraco e pela separação vítreo-foveal. Tem diâmetro superior a 400 µm, presença de depósitos amarelados (proliferação das células do EPR), além de um opérculo facilmente identificado no plano anterior da retina. A AV atinge de 20/60 a 20/200 e tem-se um escotoma pericentral positivo.

Estádio 4: Ocorre um DVP completo e o buraco tem diâmetro superior a 400 µm. O anel de Weiss pode ser constatado à biomicroscopia em cerca de 20% dos casos.

Figura 5 - Classificação biomicroscópica do BME proposta por Gass em 1988 e revisada pelo mesmo autor em 1995

(FONTE: modificado de Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular diseases*. 4th edition, vol.1, chapter 1. S. Louis, USA: Mosby-year book; 1987.

Em 1995, com os resultados iniciais do emprego da vitrectomia por Kelly e Wendel¹², Gass²⁶ reavaliou seus conceitos sobre a formação dos BM e sugeriu que a maioria dos BME surge a partir de deiscência do umbo, sem perda de tecido foveal. O córtex vítreo uniria as bordas do buraco e o aprofundamento do estágio 1B (buraco oculto) formaria o estágio 2. Após a abertura em “abridor de lata”, haveria a formação de um pseudo-opérculo em virtude do mesmo ser constituído de colágeno vítreo, tecido glial, mas sem a presença de fotorreceptores.

1.1.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias doenças da mácula entram no diagnóstico diferencial do BMI. O edema macular cistóide (EMC), drusas solitárias, síndrome de tração vítreo-macular (STVM), além de maculopatias exsudativas, como a coroidopatia central serosa e a degeneração macular relacionada com a idade (DMRI), devem ser lembradas.

No entanto, o pseudoburaco (PSB) e o BL são, sem dúvida, as maculopatias que mais podem gerar confusão diagnóstica mesmo para um examinador experiente.

Suas patogêneses são diferentes. O PSB ocorre devido à contração centrípeta de uma MER que resulta em uma constrição do tecido retiniano interno, levando a uma verticalização da depressão foveal ⁶³.

No BL existe a avulsão de parte do tecido retiniano. Geralmente é o resultado de um processo abortivo na formação do BMI ⁴³ ou pode ser uma complicação do EMC crônico ⁶⁴.

Na maioria dos casos, um cuidadoso exame através da biomicroscopia permite o diagnóstico. Porém, muitas vezes um BL pode vir acompanhado por uma MER, assim como as MER podem estar presentes nos BMI em cerca de 30 a 66% dos casos ^{64,65}.

O TWA ⁶⁶, quando positivo, pode ser útil no BMI, mas, em alguns casos, existem falsos positivos ⁶⁷.

Mais recentemente, uma nova entidade merece citação. Trata-se da fovea em mancha branca, descrita primeiramente por Yokotsuka em 1997⁶⁸ e, posteriormente, por Feckrat⁶⁹ em 1998. Caracteriza-se pela presença de cem a trezentos pontos brancos que formam um anel acinzentado que circunda a fovea. Análise de microscopia eletrônica revelou que os pontos brancos representavam células com estrutura semelhante à das células da glia. É bilateral em 93% dos casos e não causa diminuição da AV ou metamorfopsia⁶⁸.

1.1.11 HISTÓRIA NATURAL

O BMI verdadeiro desenvolve-se a partir dos estádios iniciais de formação, descritos a partir das observações de Gass²⁷.

Cerca de 30 a 50% dos BM estágio 1A e 1B regridem espontaneamente e a outra metade origina o BM verdadeiro^{11,67,70}.

A progressão do estágio 1 para o estágio 2 e do estágio 2 para o estágio 3 pode levar várias semanas ou meses²⁷.

Jonhson e Gass¹¹ e Kokame⁷⁰ observaram que aproximadamente 66% dos buracos estágio 1 progridem para um buraco macular verdadeiro. Akiba *et al.*⁷¹ e Guyer *et al.*⁷² encontraram índices de progressão inferiores, com 37% e 10,5% respectivamente. Hikichi *et al.*⁷³ constataram que aproximadamente 67% dos BM estágio 2 progridem para o estágio 3 e que cerca de 30% evoluem para o estágio 4. Kim *et al.*⁷⁴ reportaram os

resultados de um estudo randomizado incluindo um braço de observação para os BM estágio 2. Verificaram que as formas cêntrica e pericêntrica do estágio 2 teriam uma taxa de progressão para o estágio 3 de 55% e 100 %, respectivamente.

O fechamento espontâneo nos BM estádios 2 e 3 é raro ^{11,74,75}, estando associado à separação do vítreo foveal (estádio 2) ou ao DVP total no estágio 3. No *Vitrectomy for Macular Hole Study* (VMHS) ⁷⁴, o fechamento espontâneo dos estádios 3 e 4 aconteceu em 4% de 65 olhos observados ao longo de seis meses.

Para um paciente com diagnóstico de BMI, coloca-se um importante questionamento que diz respeito ao risco de desenvolvimento de lesão no olho contralateral. Segundo Ezra *et al.* ⁵⁵, existem dois fatores importantes para a determinação desse risco.

O primeiro refere-se à presença de BM estágio 1 no olho contralateral, e que implica risco de 40% de desenvolver BM verdadeiro nesse olho dentro de um ano ^{55,74}.

O segundo compreende o estado do vítreo posterior. Se o vítreo posterior está descolado, o risco do olho contralateral é menor que 2% ^{55,76,77}. Se o vítreo ainda estiver aderido, o risco de desenvolver BM dentro de cinco anos, é de aproximadamente 15%.

O BM pode, às vezes, originar um descolamento regmatogênico de retina ³⁴. Trata-se de um evento raro que, geralmente, está associado geralmente à alta miopia com estafiloma posterior ⁷⁸.

1.2 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

1.2.1 HISTÓRICO

A técnica de baixa coerência ou interferometria de luz branca foi descrita inicialmente por *Sir Isaac Newton* ^{*} no século XVIII, citado por Born em 1999 ⁷⁹.

Durante muitos anos, a interferometria de baixa coerência (IBC) foi utilizada como técnica para a realização de medidas ópticas de alta resolução em componentes de fibra óptica e optoeletrônicos ⁸⁰.

A IBC para uso em oftalmologia foi desenvolvida por Huang *et al.* ¹³ em 1991. Sua idéia baseou-se no *laser* de fentossegundo (10^{-15} segundos), um tipo de *laser* capaz de emitir pulsos em dezenas de fentossegundos possibilitando, de tal forma, medir o tempo de retorno da luz refletida das estruturas teciduais com precisão próxima do *micron*. Em virtude do *laser* de fentossegundos ser grande e oneroso, Huang trabalhou em cima de um sistema de interferômetro que, através de uma fonte de luz de diodo, fosse capaz de medir o tempo de trajetória da luz com a mesma acurácia. Estava criada, então, a *Optical Coherence Domain Tomography*, um método tecnológico capaz de produzir imagens tomográficas dos tecidos a partir da captação da luz de baixa coerência refletida por eles ¹³.

^{*} Newton I. Opticks: Treatise of the reflexions, refractions, inflexions and colours of light. 1704.

Swanson *et al.*⁸¹, em 1993, conseguiram desenvolver um sistema de fibra óptica mais veloz e preciso, o qual pôde agilizar a captação de imagens que, até então, só eram obtidas com horas de exame. A partir daí, estava sedimentada sua compatibilidade para uso clínico.

Puliafito *et al.*⁶² realizaram os primeiros testes clínicos que levaram à comercialização da tecnologia em 1995.

Desde então, a TCO tem sido uma tecnologia chave no entendimento de diversas doenças, como o glaucoma, e da interface vítreo – retiniana, como é o caso do BMI⁸².

1.2.2 PRINCÍPIOS FÍSICOS

O mecanismo de operação da TCO é baseado no princípio da IBC. Consiste em um feixe de luz que atravessa um espelho semitransparente sendo dividido em dois feixes. A partir daí, dois espelhos localizados a uma mesma distância do espelho semitransparente refletem os feixes de luz cuja soma é lida por um detector. Se um dos espelhos sofre deslocamento, o detector é capaz de identificar a diferença de retorno da luz refletida entre os espelhos (Fig. 6).

Figura 6 - Mecanismo clássico do funcionamento da TCO

(FONTE: Modificado de Huang D, Tan O, Fugimoto JG. Macular Holes. In: Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI. *Retinal Imaging*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 47-65.) Nota: DSL: fonte de diodo supraluminescente, 50/50: divisão das fibras ópticas, REFERÊNCIA: espelho de referência, AD: processador

Ao se substituir um dos espelhos por um tecido humano, como o olho, por exemplo, o feixe de luz encontrará várias camadas que modificarão seu trajeto em relação ao feixe de referência ocasionando uma interferência de fase.

A TCO produz múltiplas varreduras no modo A (a exemplo do ultrassom convencional) e, por meio do princípio da reflectometria, a amplitude da luz refletida pode ser relacionada contra o seu retorno, obtendo-se, assim, a reflectividade óptica de cada camada tissular à medida que o feixe de luz avança axialmente em profundidade (Fig. 7), com uma resolução da ordem de 0,01mm.

Figura 7 - Princípio da reflectometria utilizada na TCO.

(FONTE: Huang D, Tan O, Fugimoto JG. Optical Coherence Tomography. In: Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI. *Retinal Imaging*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 47-65.) Nota: 1: luz emitida; 2: luz refletida camadas superficiais (tempo de retardo menor); 3: luz refletida camadas profundas (tempo de retardo maior)

As distâncias do tecido biológico são estudadas a partir do tempo de retardo do “eco” provocado pela luz medida por um interferômetro. O interferômetro converte o sinal luminoso em elétrico através de um fotodetector que, eletronicamente, o processa e o transmite para a memória do computador^{83,84}.

O tempo de resolução e a captação das respostas são mais rápidos, pois a velocidade de propagação da luz é quase um milhão de vezes superior à do som. Utiliza-se um comprimento de onda próximo ao infravermelho (843nm), com quatrocentas medidas de varredura luminosa⁸⁵.

As bordas (anterior e posterior) da retina neurosensorial têm diferentes índices de reflectividade óptica. A luz é captada pelo tomógrafo e

um sistema digital computadorizado processa as imagens utilizando uma escala de cores (Fig.6). Convencionou-se que os sinais refletidos com maior intensidade (EPR, coriocapilar, camada de fibras nervosas - CFN) seriam representados pela cor vermelha e os menos intensos, pelo em azul (fotorreceptores e coróide) e pela verde (células ganglionares) ⁸⁵.

Dado que as imagens da TCO são captadas rapidamente sem contato ocular e que o feixe de luz utilizado é infravermelho, o exame é bem tolerado pelos pacientes ⁸⁵.

Atualmente, a TCO3 (*Stratus OCTIII*, Carl Zeiss, Dublin, CA) é a versão disponível comercialmente. Supera as gerações anteriores de aparelhos na obtenção de imagens tanto na resolução axial como na densidade de *pixels*. É capaz de realizar 400 *A-scans* por segundo na formação de uma imagem que proporciona a visualização da morfologia retiniana próxima do que, até então, encontrávamos somente na histologia.

1.2.3 APLICAÇÃO CLÍNICA

Devido ao seu caráter não invasivo e de não contato, a terceira geração da TCO tem atualmente seu uso difundido no diagnóstico e manejo de uma série de doenças retinianas, na neuroftalmologia, e também em relação ao glaucoma ⁸².

A TCO3 é capaz de produzir imagens com resolução aproximadamente dez vezes superior ao ultra-som (escala longitudinal de 10

µm). Tal fato possibilita o estudo das finas e delicadas estruturas da retina, como é o caso da interface vítreo-retiniana.

Até o momento, existem muitas publicações sobre o emprego da TCO no BMI ^{43,46,86}. Com o uso dessa tecnologia, conceitos antigos têm sido revisados e novos achados e conjecturas puderam ser demonstrados ^{43,46,86}.

Gaudric *et al.* ⁴³ conseguiram acrescentar muitas informações às descrições de Gass ²⁶ sobre o entendimento da patogênese do BMI, além de correlacioná-la com sua classificação biomicroscópica ⁸⁷.

Chan *et al.* ⁸⁶ demonstraram a influência das forças oblíquas de tração vítreo-foveal e caracterizaram um novo estágio (estádio 0) para o BMI. Concluíram também que pacientes com BMI estágio 0 teriam um risco seis vezes maior de desenvolver a lesão no olho contralateral, quando comparados com os pacientes com ausência desse sinal.

Tornambe ⁴⁶ propôs a Teoria da Hidratação na gênese e fechamento pós-cirúrgico dos BMI.

A TCO também foi importante para demonstrar de modo mais objetivo as alterações da interface nos estádios que antecedem a formação do buraco.

Mostrou-se que o primeiro acontecimento na formação do BMI é a separação perifoveal da hialóide posterior com a aderência persistente da mesma no centro da fóvea. O resultado seria a formação de uma fenda intra-retiniana que evoluiria para a formação de alterações císticas que correspondem aos achados clínicos do BM estágio 1 ⁸⁸.

A transição do estágio 1 para o defeito retiniano observado nos estágios 2 e 3 foi precisamente demonstrada pela TCO ⁸⁸.

Haouchine *et al.* ⁸⁹ defenderam também o emprego da TCO como ferramenta eficaz na identificação dos principais diagnósticos diferenciais do BMI. Segundo esses autores, a TCO fornece parâmetros objetivos para a diferenciação entre BL e PSB. O BL possui uma espessura foveal central fina circundada por uma área de retina de espessura normal, enquanto o PSB tem uma espessura foveal central normal circundada por retina de espessura aumentada.

1.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO BURACO MACULAR

1.3.1 HISTÓRICO

A mácula permaneceu intocável cirurgicamente até a década de setenta e o BM era considerado uma causa intratável de cegueira, com consequências desastrosas nos casos de bilateralidade ⁷.

Antes do uso da vitrectomia para o tratamento do BM, acreditava-se que, se uma técnica pudesse promover a resolução do pequeno anel de descolamento de retina (DR) seroso observado ao redor do buraco, seria possível melhorar a AV dos pacientes afetados ⁹⁰. A resolução espontânea

do anel de DR seroso foi registrada em alguns casos isolados ⁵⁰. Também se descreveu a utilização da fotocoagulação a *laser* da borda elevada do buraco; porém, as propriedades destrutivas do *laser* impediam seu uso em uma área tão nobre ⁹¹.

Apenas na década de oitenta é que a abordagem cirúrgica da mácula começou a ser difundida ^{92,93}. Margherio *et al.* ⁹² publicaram os primeiros resultados da vitrectomia nos casos de MER e em olhos com alto risco para desenvolver o BM. Posteriormente, Smiddy *et al.* ⁹³ estenderam seu emprego para pacientes com tração vítreo-macular.

Nessa época, a abordagem cirúrgica do BM era restrita apenas aos casos associados ao DR ^{94,95}. Menchini ⁹⁴ utilizou o hexafluoreto de enxofre (SF6) no tratamento do DR devido ao BM, em pacientes alto míopes com 77,8% de fechamento. Garcia-Arumi ⁹⁵ comparou o uso de SF6 e perfluorpropano (C3F8), observando complicações, como proliferação vítreo-retiniana (PVR) e endoftalmite, na ordem de 10%.

Segundo Kelly ¹², a técnica cirúrgica do BM foi descoberta por acaso. Inicialmente, esse autor acreditava que, caso conseguisse aplanar o anel elevado de DR seroso ao redor do buraco, poderia melhorar a AV dos pacientes. Resolveu, então, realizar vitrectomia associada à injeção de gás em paciente com BMI e AV de 20/200. Relata que, nessa ocasião, não realizou o descolamento da hialóide posterior e o resultado foi um fracasso. Quatro anos depois, o mesmo paciente retornou com DR regmatogênico. Realizou nova vitrectomia com remoção da hialóide posterior. O

procedimento para reaplicação da retina foi bem sucedido e, para sua surpresa, o BM havia fechado e o paciente obtivera AV de 20/60.

Juntamente com Wendell ¹², em 1991, Kelly ¹² descreveu a técnica que, ao longo dos anos, tornou-se um dos mais bem sucedidos procedimentos dentro da cirurgia vítreo-retiniana. Seus resultados iniciais apontaram um índice de fechamento da lesão da ordem de 58% ⁹⁶.

Em 1995, foi realizado o VMHS, um estudo multicêntrico, randomizado e que comparou os benefícios da cirurgia em relação à observação para BM estádios 2, 3 e 4. O estudo foi dividido em dois braços. O primeiro englobou 42 olhos com BM estágio 2. Verificou-se que, após 12 meses de seguimento, 71% dos pacientes submetidos à observação evoluíram para os estádios 3 e 4, enquanto apenas 20% dos pacientes submetidos à cirurgia tiveram tal evolução ⁹⁷. O segundo braço incluiu 129 olhos com BM estágio 3 e 4. Ao final de seis meses de seguimento, constataram que 69% dos pacientes submetidos à cirurgia tiveram fechamento anatômico, quando comparados com os 4% do grupo de observação ⁹⁸.

1.3.2 TÉCNICA CIRÚRGICA

A técnica original descrita por Kelly e Wendel ¹² consistia, basicamente, em cinco passos principais: vitrectomia, remoção do córtex do

vítreo posterior, remoção de MER associadas, troca fluido-gasosa e uma semana de prono-posicionamento.

Desde então, diversos estudos avaliaram substâncias adjuvantes^{99,100}, novos instrumentais^{97,98} e até novas abordagens dentro da técnica, como é o caso da MLI^{101,102}.

Os sistemas de sondas de vitrectomia (20 Gauge) “convivem”, hoje, com os sistemas de menor calibre e sem sutura, como os sistemas 25¹⁰³ e 23 Gauge¹⁰⁴.

A retirada da hialóide posterior é amplamente difundida e baseia-se na teoria da tração vítrea tangencial proposta por Gass^{26,27} e Johnson e Gass¹¹, em que se assume que, nos buracos estágio 3 e 4, há necessidade de se aliviar a tensão sobre as bordas do buraco.

Uma variedade de técnicas tem sido utilizada para o descolamento da hialóide posterior, variando desde a utilização de cânulas de silicone, *picks*, e do próprio vitreóforo¹⁰⁵.

O Acetonido de Triancinolona (AT) tem sido empregado por muitos cirurgiões para facilitar a identificação da hialóide posterior^{99,106}.

Diante dos resultados ainda modestos apresentados à época pelo VMHS, diversos autores propuseram a utilização de substâncias adjuvantes da técnica proposta por Kelly¹² com o intuito de se aumentar os índices de fechamento da lesão.

Com o objetivo de provocar maior adesão entre as bordas do buraco, Glaser¹⁰⁷ utilizou 1330 ng do fator de crescimento recombinante beta-2

(TGF- β 2) sobre a fóvea ao final da cirurgia, obtendo fechamento na totalidade dos casos em que a substância fora utilizada. Thompson *et al.*¹⁰⁰, porém, encontraram resultados semelhantes entre os grupos TGF- β 2 *versus* placebo.

Liggett *et al.*¹⁰⁸ também obtiveram resultados semelhantes associando soro humano autólogo ao final do procedimento. Korobelnik *et al.*¹⁰⁹ demonstraram 87,5% de fechamento do BM ao utilizarem concentrado de plaquetas autólogo. Quando associado ao tamponamento do C3F8, seus resultados atingiram 96%.

A retirada da MLI tem sido defendida por diversos autores desde o final dos anos noventa^{101,102}. A MLI é constituída, basicamente, de colágeno tipo 1 e 4, fibronectina e laminina. Tais elementos podem ser uma base importante na proliferação celular. Segundo os autores acima, a retirada da MLI não só remove o córtex vítreo residual, mas também o arcabouço que facilita a proliferação das células da glia. Além disto, aumenta-se a plasticidade e a mobilidade da retina que circunda o BM.

Geralmente, a principal causa de reabertura dos BMI é o desenvolvimento de MER. A retirada da MLI dificultaria a formação das MER, pois as células da glia não conseguem proliferar-se sobre a membrana plasmática das células de Muller, a qual fica em contato direto com a cavidade vítrea¹¹⁰.

Cheng *et al.*⁶⁵ reportaram que as MER podem desenvolver-se após o BM e podem ser responsáveis pelo aumento do tamanho do BM. A partir

daí, tem-se demonstrado que a remoção da MLI aumenta as taxas de fechamento e diminui as taxas de reabertura após a cirurgia ^{111,112}.

Brooks ¹¹³ reportou que 20% dos casos sem a retirada da MLI reabriram após seis meses de cirurgia, ao passo que não ocorreu reabertura em nenhum dos 116 casos em que houve a retirada da MLI. Kumagai *et al.* ¹¹⁴ encontraram taxas de reabertura menores, em torno de 7% para o grupo sem a retirada da MLI e 0,6% no grupo com a retirada da MLI. Yoshida *et al.* ¹¹⁰ conseguiram índices de fechamento de 85% nos casos sem retirada da MLI e 94% nos casos com a retirada da MLI. Park *et al.* ¹¹⁵ defenderam que a remoção da MLI pode prevenir a recorrência do BMI e a proliferação de células epirretinianas.

Complicações associadas a esse procedimento têm sido circunscritas a defeitos discretos limitados na CFN, resultando em um escotoma paracentral assintomático ¹¹⁶.

O papel funcional da MLI ainda gera controvérsias. Entretanto, acredita-se que a MLI tenha importância funcional, pois se trata da porção terminal das células de Muller que, por sua vez, são responsáveis pela resposta da onda B do eletrorretinograma (ERG) ¹¹⁷. Terasaki *et al.* ¹¹⁸ analisaram, através do mf-ERG, a influência da retirada da MLI na cirurgia do BMI e apontaram alterações da onda B, sugerindo uma discreta alteração da fisiologia retiniana, porém sem alteração na AV ao final de seis meses.

Devido ao fato de a MLI ser uma membrana fina e transparente, sua remoção completa representa dificuldades para o cirurgião de vítreo-retina

119 .

Com o objetivo de tornar esse passo importante da técnica cirúrgica mais rápido e mais fácil, muitos cirurgiões começaram a utilizar substâncias que pudessem facilitar a observação da MLI ^{101,113}. Recentemente, o uso intra-operatório da indocianina verde (ICV) como corante seletivo da MLI tem-se tornado popular na cirurgia do BMI ^{120,121}. Entretanto, alguns pesquisadores ^{122, 123} têm alertado em relação aos potenciais efeitos tóxicos das diversas concentrações desse corante, bem como em relação aos danos retinianos causados pela osmolaridade do solvente associado.

Vale lembrar ainda que a ICV pode permanecer na retina durante meses após a cirurgia ^{120,124}, com uma fototoxicidade indireta associada ¹²⁴.

Ueno *et al.* ¹²⁵ analisaram a atividade das células ganglionares e seus axônios por meio da resposta fotópica negativa do ERG, após cirurgia do BMI com a utilização de ICV, e demonstraram danos à retina interna, com reduções de 31% em sua amplitude de resposta.

Moura Brasil *et al.* ⁴⁸ reportaram melhora na AV em 63% dos casos com retirada da MLI associada com ICV e em 80,3% dos pacientes quando esse corante não foi utilizado.

Baseados na afinidade de quase 80% da ICV com as lipoproteínas, Nakamura *et al.* ¹¹⁹ testaram o uso de soro autólogo irrigado durante o procedimento. Observaram que o tempo médio de permanência intra-ocular

da ICV sem a utilização do soro foi de 6,1 meses, comparado com os 2,4 meses quando da utilização dessa associação. Não encontraram, porém, diferenças na AV final entre os grupos.

No momento, há certa tendência em se restringir o emprego da ICV para os casos de BMI estádios 3 e 4 e reoperação ²¹.

Haritoglou *et al.* ¹²⁶ avaliaram a histologia retiniana *pós-mortem* após testar diversas concentrações de azul tripan e concluíram que a administração intravítrea na concentração de 0,02% não provoca alterações estruturais das camadas retinianas.

Kimura *et al.* ¹²⁷ estenderam o emprego do AT na identificação da MLI por meio de sua deposição.

Outras substâncias como a infracianina verde, também foram testadas com taxas de fechamento interessantes. Algumas vantagens em relação à ICV seriam a não utilização do iodo em sua composição e o uso da glicose a 5% como solvente ¹²⁸.

Mori *et al.* ¹²⁹ afirmaram que a retirada da MLI é responsável por uma superfície da região foveal mais próxima do normal, mas não significa uma AV melhor, sugerindo que outros fatores podem estar envolvidos.

O passo final da técnica consiste na utilização de substitutos vítreos que facilitariam o fechamento do buraco ¹².

Thompson *et al.* ¹³⁰, utilizando diferentes concentrações de C3F8, observaram que os melhores resultados visuais estão diretamente

relacionados com tempo maior de permanência intra-ocular dessa substância.

Face às dificuldades em relação a viagens aéreas (expansão gasosa) e em pacientes com visão monocular, Karia *et al.*¹³¹ testaram o emprego do óleo de silicone e observaram resultados inferiores aos obtidos com a utilização do gás.

Além disso, a necessidade do posicionamento da cabeça (voltada para baixo) traz uma série de desconfortos aos pacientes. Alguns autores defenderam desde a utilização de ar e um dia de prono-posição¹³², ar e quatro dias de posicionamento¹¹⁵ até trabalhos sem o posicionamento de cabeça¹³³.

Na época do MHVS, as complicações relacionadas com a cirurgia do BMI eram encontradas em 41% dos casos^{11,87}.

O desenvolvimento dos instrumentais e de sistemas de visibilização aumentou a segurança da cirurgia do BMI; todavia, várias complicações ainda têm sido descritas. Algumas são específicas da cirurgia do BMI e outras, inerentes a qualquer vitrectomia posterior^{113,127,134}.

A complicação mais comum após a cirurgia é a formação de catarata^{113,121}. Está bem documentado que a vitrectomia em olhos fáticos acelera a esclerose nuclear. Deve-se acrescentar que o tamponamento com os gases intra-oculares (SF6, C3F8) intensifica ainda mais tal processo. Mais de 50% dos olhos fáticos submetidos à vitrectomia posterior para o BMI desenvolvem catarata ao final de dois anos de seguimento¹²⁴. Em virtude

disso, alguns cirurgiões advogam a retirada do cristalino transparente para evitar um segundo procedimento ^{125,127}.

Complicações no segmento posterior incluem alterações do EPR, roturas retinianas, DR, defeitos de campo visual, reabertura tardia do BM, MNVSR e endoftalmite ^{12,125,128}.

As alterações do EPR são as mais frequentes no segmento posterior, descritas por Banker *et al.* ¹³³ em 33% dos pacientes. Kelly and Wendel ¹² sugeriram que tais alterações do EPR seriam resultado da manipulação peroperatória, trauma direto ou toxicidade luminosa.

As roturas periféricas da retina podem ocorrer em cerca de 5 a 10% dos casos. Se não identificadas e tratadas com crioterapia ou fotocoagulação a *laser*, podem levar ao DR no pós-operatório imediato. A incidência é alta em virtude do descolamento do vítreo posterior de toda a mácula anatômica ser um passo obrigatório nesse procedimento ¹³⁵.

O DR foi descrito inicialmente em 11% dos casos ¹³³; porém, nas séries atuais, tal complicação situa-se em torno de 5% dos casos ^{135,136}.

De modo menos comum, pode ocorrer reabertura do BMI em cerca de 5 a 10% dos casos, geralmente nos primeiros trinta meses de seguimento ^{9,137}.

Outras complicações incluem os defeitos de campo visual na retina periférica ¹³⁸. O mecanismo exato que causaria tais defeitos ainda não é completamente conhecido. Muitos autores têm sugerido que os defeitos de campo visual decorrem de lesões da retina interna devido ao estresse da

infusão de ar ^{139,140}, ao tamponamento prolongado do gás ^{141,142} ou à remoção da hialóide posterior ¹⁴¹. Um novo achado campimétrico foi demonstrado por Haritoglou *et al.* ¹¹⁶. Por meio de SLO, evidenciaram o aparecimento de escotoma paracentral (temporal ou inferior), na maioria das vezes assintomático, em 15 pacientes operados de BMI.

Existem poucos casos relatados de desenvolvimento de membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR) após a cirurgia do BMI. Ao que parece pelo acometimento foveal no local do BMI prévio, caracterizam-se como predominantemente clássicas à AF, com vazamento de moderado a intenso ¹⁴³. Numa série de 95 pacientes, Banker *et al.* ¹³³ observaram presença de MNVSR em apenas um caso (1%), seis semanas após a cirurgia.

1.4 CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS NO BMI

Embora a cirurgia do BMI pareça um procedimento simples, sua curva de aprendizado é longa ¹⁴⁴. Margherio *et al.* ¹⁴⁴, em uma de suas séries, chamaram a atenção dos cirurgiões para o fato de que os melhores resultados acontecerão após vários anos de prática desse procedimento.

Com os avanços na técnica cirúrgica, diagnose, seleção adequada dos pacientes, a vitrectomia com remoção ou não da MLI tornou-se uma técnica mundialmente aceita e os percentuais de fechamento do BMI têm melhorado significativamente ¹⁴⁵.

Atualmente, consegue-se êxito anatômico entre 80 e 90%, com melhora da AV em cerca de 55 a 85% dos casos ¹⁴⁶. Entretanto, diversos autores comprovaram que entre 25 e 50% dos BMI fechados, não conseguem AV superiores a 20/50 ^{130,147}.

Percebe-se, portanto, que um substancial número de pacientes não apresenta melhora visual apesar do êxito anatômico de suas cirurgias. Mesmo assim, a cirurgia mostrou-se benéfica na melhora do escotoma central e na qualidade de vida ¹⁴⁷.

Nos últimos anos, vários fatores têm sido pesquisados com o intuito de correlacioná-los com os resultados visuais obtidos após a cirurgia do BMI.

A AV pré-operatória ¹³⁷, o tamanho do BMI ³ e a duração dos sintomas ⁵ têm sido objetos de estudo há muito tempo.

Wendell *et al.* ¹⁴⁸ propuseram que buracos recentes, de menor tamanho e melhor AV pré-operatória, teriam maior probabilidade de êxito cirúrgico.

Outros testes mais sofisticados, como a medida da AV potencial (PAM) ⁷⁴, quantidade do fluido sub-retiniano à TCO ¹⁴⁹, interferometria a *laser* ¹⁵⁰ e mf-ERG ¹⁵¹ também foram propostos com algum grau de êxito. No entanto, ainda hoje se buscam explicações para os casos em que BMI, com vários critérios prognósticos favoráveis, não atinge resultados visuais satisfatórios e vice-versa.

A TCO abriu novos horizontes no entendimento das doenças da interface vítreo-retiniana e da região macular. Com o emprego dessa

tecnologia, foi possível elucidar casos duvidosos de BMI, tornar as medidas pré-operatórias da lesão muito mais precisas quando comparadas com a biomicroscopia, assim como entender sua evolução após a cirurgia^{65,152}.

A avaliação das medidas anatômicas do BMI na criação de índices prognósticos já foi objeto de estudo utilizando-se as primeiras gerações de tomógrafos⁸⁸. Kusuha *et al.*⁸⁸ aplicaram a razão (altura / diâmetro externo) relacionando-a com o fechamento anatômico e os resultados visuais.

Entretando, a TCO3 possibilitou melhor acurácia das medidas, e alguns questionamentos indicados abaixo, sobre a anatomia pré-operatória do BMI.

- Os BM que possuem maior altura em suas bordas teriam maior “facilidade” para atingir cirurgicamente o fechamento anatômico?

- Na cirurgia do BMI, que objetiva a aproximação das bordas internas do buraco, o tamanho do buraco (diâmetro interno) não seria mais importante que o diâmetro externo na construção de um índice prognóstico?

Com base nessas indagações iniciais, esta análise propõe-se a estudar a implicação das medidas anatômicas isoladas e da relação entre a altura e o diâmetro interno do BMI no fechamento anatômico e nos resultados visuais pós-cirúrgicos.

1.5 OBJETIVOS

- 1) Com base nas medidas anatômicas isoladas (altura, diâmetro externo e interno) do BMI, construir um novo índice prognóstico para a cirurgia de correção do Buraco Macular Idiopático (IPBM).
- 2) Correlacionar o IPBM e outros fatores prognósticos, como o tempo de história da lesão, AV pré-operatória e o tamanho do BMI, com os resultados visuais obtidos após a cirurgia.
- 3) Avaliar o efeito preditivo do IPBM e de outros fatores prognósticos como o tempo de história da lesão, AV pré-operatória e o tamanho do BMI, com o fechamento anatômico e resultados visuais.

2 Métodos

2.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo teve seu protocolo (nº 0160/07) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido submetidos à análise e aprovação dos Comitês de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A) e do Instituto Suel Abujamra de Oftalmologia (Anexo B).

Quando iniciou a pesquisa, cada paciente foi orientado sobre o estudo e solicitado a assinar o Termo de Consentimento, que também foi referendado pelo pesquisador (Anexo C).

2.2 TIPO DE ESTUDO

Desenvolveu-se estudo clínico prospectivo de série de casos com intervenção de BMI, realizados em conjunto no Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP) e no Instituto Suel Abujamra (ISA), São Paulo–SP.

2.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram avaliados pacientes encaminhados aos setores de Retina da Clínica Oftalmológica do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do HC-FMUSP e do ISA, com suspeita ou diagnóstico prévio de Buraco Macular Idiopático. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo observador (ADN).

No período entre outubro de 2005 e outubro de 2007, foram avaliados, de forma consecutiva, 42 olhos com BMI (estádios 2, 3 e 4). Nessa etapa, excluíram-se três pacientes por apresentarem critérios de exclusão: dois por não cumprirem critérios de inclusão e um paciente por ter desenvolvido episódio de DR após o procedimento cirúrgico.

Depois dessas exclusões, a população do estudo ficou composta por 36 olhos de 36 pacientes (Anexo D).

2.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Consideraram-se critérios de inclusão os abaixo indicados.

1. Confirmação do diagnóstico inicial de BMI, estádios 2, 3 e 4, baseado na classificação biomicroscópica de Gass.
2. Ambos os sexos.
3. Sem restrição de raça.
4. Disponibilidade de comparecer às visitas pelo período mínimo de seis meses.
5. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo B).

2.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Consideraram-se critérios de exclusão os abaixo indicados.

1. Buracos Maculares secundários a:
 - trauma ocular,
 - diabetes *mellitus*,
 - oclusões vasculares retinianas,
 - processos inflamatórios intra-oculares (corioretinites, Síndrome de Irvine-Gass),
 - alta miopia (equivalente esférico míope superior a seis dioptrias),

- fotocoagulação a *laser*.
- 2. Vitrectomia prévia.
- 3. Retinopexia pneumática.
- 4. Tratamento prévio com injeções intra-oculares.
- 5. Histórico de glaucoma.
- 6. Catarata e outras opacidades de meios que impossibilitam a visualização do fundo de olho.
- 7. Pseudofacia prévia.
- 8. Abandono do protocolo.

2.3.3 EXAME OFTÁLMICO

O exame oftálmico de cada paciente consistiu de medida da AV corrigida pré-operatória, refratometria, biomicroscopia de segmento anterior e de fundo com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção e mapeamento de retina para confirmação diagnóstica.

Para a análise da AV, utilizou-se Tabela do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) cujos valores foram, posteriormente, convertidos para a notação do logMAR (Anexo E).

O protocolo refracional utilizado foi o do ETDRS, realizado por examinador experiente (LSN) e com certificação internacional (The EMMES

Corporation, Rockville, MD - USA), mascarado em relação aos achados da TCO e da biomicroscopia de fundo.

Após midríase pupilar obtida com instilação de três gotas dos colírios de Tropicamida a 1% e Fenilefrina a 10%, realizou-se a biomicroscopia da mácula através de lente de 78 dioptrias. Nessa etapa, foi realizado o estadiamento dos BMI utilizando a classificação proposta por Gass ²⁷ em 1995.

2.3.4 VARIÁVEIS

2.3.4.1 VARIÁVEIS DEPENDENTES

As variáveis dependentes selecionadas foram classificadas da seguinte maneira:

- fechamento anatômico,
- AV LogMAR pós-operatória.

2.3.4.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Foram consideradas as seguintes:

- idade,
- sexo,
- cor da pele,

- olho acometido,
- tempo de história do BMI (< seis meses, de seis meses a um ano, > um ano),
- acuidade visual LogMAR pré-operatória (AVPRÉ),
- acuidade visual LogMAR pós-operatória (AVPÓS),
- classificação biomicroscópica de Gass,
- altura do buraco (ALT),
- diâmetro interno do buraco (DINT),
- diâmetro externo do buraco (DEXT),
- índice prognóstico do BM (IPBM).

2.4 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

2.4.1 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Após a avaliação oftálmica, os pacientes foram submetidos ao exame de TCO (*Stratus OCTIII*, Carl Zeiss, Dublin, CA), por meio da versão 4.0 do *software* (Fig. 8). O mesmo examinador (HSJ), com certificação em centros de leitura como o de Wisconsin (USA) e o de Viena (Áustria), realizou avaliações tomográficas utilizando o protocolo de aquisição *Cross-Hair* (uma

varredura vertical e uma varredura horizontal) e varreduras de 5 mm de comprimento, ambas centralizadas na presumida região central macular (centro do buraco). Para manter a confiabilidade das medidas, foram realizadas três sessões de varreduras em intervalo de cinco minutos.

A avaliação quantitativa foi realizada manualmente, assistida pelo compasso do *software* do aparelho e utilizando o protocolo de análise *retinal thickness – single eye*.

Com o intuito de facilitar a mensuração, optou-se pela eliminação da linha de delineamento gerada automaticamente pelo *software* do aparelho em virtude de já existirem estudos que apontam diferenças significativas entre os dois métodos ¹⁴⁶.

Figura 8 - Tomógrafo de Coerência Óptica (*Stratus OCTIII*, Carl Zeiss, Dublin, CA)

FONTE: *Stratus OCT, model 3000. User Manual*, PN 55641-1mrev. 4/2003. *Analysis protocols*, 6-20.

2.4.1.1 ESCOLHA DA IMAGEM

Ao término da avaliação tomográfica, dentre as seis varreduras disponíveis apenas uma era escolhida (a de maior medida) para definir cada uma das três medidas isoladas (altura, diâmetro interno, diâmetro externo), de acordo com critérios abaixo indicados (Fig. 9).

- A.** Imagem de melhor qualidade (nota mínima do *software* = 7) que permite a completa visualização das bordas do BMI.
- B.** Maior DINT do buraco indiferente do eixo (90° ou 180°) medido em μm .
- C.** Maior DEXT do buraco obtido ao nível do EPR, indiferente do eixo (90° ou 180°) e medido em μm .
- D.** Maior ALT obtida a partir do EPR até a borda do BM medido em μm .

A fim de se obter maior acurácia das medidas da TCO, realizaram-se medidas do comprimento axial de todos os olhos estudados através de Biometria A – *Scan*.

Figura 9 - Cortes de Tomografia de Coerência Óptica mostrando as medidas e utilizando o compasso da TCO3 (paciente nº 25, anexo D)

Nota: A: altura (ALT), B: diâmetro interno (DINT), C: diâmetro externo (DEXT).

As medidas isoladas (altura, diâmetro interno e diâmetro externo) foram correlacionadas com o fechamento anatômico e a AV logMAR corrigida ao final do sexto mês.

2.4.1.2 CÁLCULO DO ÍNDICE DO PROGNÓSTICO DO BURACO MACULAR (IPBM)

Com o intuito de se tentar mimetizar as forças de tração ântero-posterior (altura) e tração tangencial (diâmetro), importantes na gênese do BMI, foi possível calcular, a partir dessas medidas isoladas, o *Índice Prognóstico do Buraco Macular (IPBM)*, obtido pela razão entre a ALT das bordas pelo DINT do BMI (Fig. 10).

A exemplo das medidas isoladas, o IPBM também foi correlacionado com o fechamento anatômico e a AV logMAR corrigida ao final do sexto mês.

Figura10 - Diagrama mostrando como o Índice Prognóstico do Buraco Macular foi calculado

NOTA: DINT: diâmetro interno, DEXT: diâmetro externo, ALT: altura.

2.4.2 TÉCNICA DA VITRECTOMIA POSTERIOR

A técnica cirúrgica empregada foi a vitrectomia posterior via *pars plana*, 20 Gauge, padrão três "portas", com retirada da MLI através de microfórceps sem utilização de corantes e injeção intravítrea de C3F8 a 14% ao final do procedimento por um único cirurgião experiente (AMVG).

O estágio do BMI e o DVP eram confirmados peroperatoriamente.

O descolamento da hialóide posterior foi confirmado pelo anel de Weiss, com ulterior expansão da separação vítreo-macular além dos limites das arcadas vasculares.

No BM estágio 4, ressalta-se atenção dada à remoção da hialóide posterior devido à possibilidade de ocorrência de vitreosquise.

No final da cirurgia, a periferia retiniana foi cuidadosamente examinada com o objetivo de identificar e tratar possíveis roturas periféricas.

Os pacientes foram orientados quanto ao posicionamento de cabeça ("olhar para baixo") durante sete dias, após a cirurgia. O acompanhamento pós-operatório realizou-se no primeiro e sétimo dias, duas semanas, um, três e seis meses.

2.5 ANÁLISES COMPARATIVAS

2.5.1 FECHAMENTO ANATÔMICO

A avaliação tomográfica pós-operatória realizada no sexto mês de pós-operatório considerou sucesso anatômico a ausência do defeito retiniano e de eventuais espaços hiporreflexivos intra e/ou sub-retinianos (correspondente a pseudocistos ou a fluido sub-retiniano ¹⁵³ ou realinhamento dos fotorreceptores ⁷ respectivamente). A morfologia foveal pós-operatória não foi objeto de estudo.

Numa primeira análise, cada variável foi independentemente relacionada com o fechamento anatômico do BMI.

2.5.2 ACUIDADE VISUAL AO FINAL DO SEXTO MÊS

Para análise da AV ao final do sexto mês, utilizou-se o log MAR.

A AV corrigida foi realizada ao final de seis meses de pós-operatório para evitar influência de cistos intra-retinianos e fluido subretiniano que podem mascarar a AV antes desse período ¹⁵⁴.

Todos os pacientes que desenvolveram catarata no decorrer do estudo foram submetidos à facoemulsificação, com implante de lente intra-ocular para não interferir nas medidas de acuidade visual.

Pacientes pseudofácicos que desenvolveram opacidade de cápsula posterior no decorrer do período foram submetidos à capsulotomia com *Yag Laser*.

2.5.3 DURAÇÃO DOS SINTOMAS X DIÂMETROS DO BMI

Os diâmetros interno e externo foram relacionados com a duração dos sintomas.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis classificatórias foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas e as variáveis resposta (fechada e aberta) foram avaliadas com o teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e desvio padrão. As médias foram comparadas com o teste t-Student ou teste da soma de postos de Wilcoxon.

As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística.

Foram calculados coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis quantitativas e a variável AVPÓS. As variáveis foram utilizadas no modelo de regressão linear com procedimento *stepwise* de seleção de variáveis.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3 Resultados

3.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Os pacientes estudados apresentavam idades entre 45 e 84 anos, com média de 66,49 anos e desvio padrão de 8,49 anos. Trinta (83,3%) eram do sexo feminino, sendo 25 (69,4%) brancos, nove (25,0%) negros e dois pardos (5,56%).

Quanto ao tempo do aparecimento dos sintomas relatado pelos pacientes, em nove (25,0 %) foi menor que seis meses; em seis (16,7%) foi de seis meses a um ano; em 21 (58,3%) foi maior que um ano. Em média, o tempo de história foi de 13,53 meses.

Com base na classificação biomicroscópica de Gass, os BM foram divididos em: três (8,3%) estágio II, 14 (38,9%) estágio III e 19 (52,8%) estágio IV.

A AV logMAR corrigida, medida no pré-operatório, oscilou entre 0,60 (20/80) e 1,62 (20/800), com média de 1,1 (20/200) . No sexto mês de pós-operatório, a AV variou entre 0,0 (20/20) e 1,60 (20/800), com média de 0,69 (20/100). A média de melhora da AV no sexto mês após a cirurgia foi de 3,94 linhas.

O tempo de seguimento dos pacientes variou de seis a 24 meses, com média de 8,86 meses (Tab. 1).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos 36 indivíduos portadores de Buraco Macular Idiopático. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Sexo:	30 (83,3 %) mulheres 6 (16,7 %) homens
Idade (anos):	66,49 ± 8,49
Cor da Pele:	25 (69,4%) brancos 9 (25,0%) negros 2 (5,6%) pardos
Comprimento Axial (mm):	22,85 ± 1,10
Duração dos Sintomas:	9 (25,0%) < 6 meses 6 (16,7%) 6 meses a 1 ano 21 (58,3%) > 1 ano
Duração dos Sintomas (meses):	13,53 ± 7,61
Estádio de Gass:	3 (8,3%) II 14 (38,9%) III 19 (52,8%) IV
AV pré (LogMAR):	1,10 ± 0,33
AV pós (LogMAR):	0,69 ± 0,37
Linhas de Melhora (linhas):	3,94 ± 3,29
Resultado Final:	7 (19,4%) BMI aberto 29 (80,6%) BMI fechado
Seguimento (meses):	8,86 ± 4,23
Roturas peroperatórias:	33 (91,7%) não 3 (8,3%) sim

NOTA: BMI: Buraco Macular Idiopático.

As medidas anatômicas dos BMI estudados variaram da seguinte forma:

- maior DEXT: entre 336 e 2051 μ m, com média de 1079,75 μ m e desvio padrão de 328,25 μ m;
- maior DINT: entre 162 e 1172 μ m, com média de 595,67 μ m e desvio padrão de 237,28 μ m;
- maior ALT das bordas: entre 273 e 730 μ m, com média de 410,06 μ m e desvio padrão de 87,73 μ m;
- IPBM entre 0,35 e 1,94, com média de 0,83 μ m e desvio padrão de 0,42 μ m.

Após a vitrectomia, obteve-se o fechamento anatômico do BM em 29 olhos (80,6%).

Nenhum dos olhos teve vitreosquise identificada no momento da cirurgia.

Três olhos (8,3%) tiveram pequenas roturas periféricas identificadas durante a vitrectomia necessitando tratamento com fotocoagulação a *laser* no intra-operatório. Desses, um paciente apresentou quadro de DR após a cirurgia em todo o período de seguimento. Foi submetido à nova vitrectomia e automaticamente excluído do estudo.

Ao final de seis meses, 13 pacientes (36,1%) apresentaram catarata e foram submetidos à facoemulsificação com implante de lente intra-ocular e sem intercorrências. Desses pseudofácicos, três pacientes (23,0%) desenvolveram opacidade de cápsula posterior e foram submetidos à capsulotomia com *Yag Laser*.

3.2 FECHAMENTO ANATÔMICO

Na primeira análise, cada variável foi independentemente relacionada com o fechamento anatômico do BMI (Tab. 2).

Tabela 2 - Variáveis independentes e sua relação com o fechamento anatômico. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007.

Variável	RESULTADO		p	Teste
	Aberto (n=7)	Fechado (n=29)		
SEXO				
Feminino	7	23,33%	23	76,67%
Masculino	0	0,00%	6	100,00%
TEMPO				
<6 meses	1	11,11%	8	88,89%
6 meses a 1 ano	0	0,00%	6	100,00%
>1 ano	6	28,57%	15	71,43%
GASS				
2	0	0,00%	3	100,00%
3	3	21,43%	12	80,00%
4	4	22,22%	14	77,78%
Idade (anos)	68,57 ± 3,15	65,96 ± 9,34	0,230	S
ALT (µm)	382,57 ± 43,88	416,69 ± 94,73	0,363	S
DINT (µm)	805,00 ± 186,42	545,14 ± 222,11	0,007	S
DEXT (µm)	1277,14 ± 373,63	1032,1 ± 304,43	0,076	S
IPBM	0,49 ± 0,07	0,91 ± 0,43	<0,001	S
Tempo História (meses)	22 (10 – 24)	12 (2 – 30)	0,072	MW
AVPRÉ (LogMAR)	1,30 (0,70 - 1,60)	1,00 (0,60 - 1,62)	0,557	MW
AVPÓS (LogMAR)	1,30 (0,70 - 1,60)	0,60 (0,00 - 1,06)	<0,001	MW
Comprimento Axial	22,54 (21,65 - 23,52)	22,55 (21,59 - 28,30)	0,979	MW
Tempo de Seguimento (meses)	8 (6 – 14)	7 (3 – 24)	0,876	MW

Nota: ALT: altura, DINT: diâmetro interno, DEXT: diâmetro externo, IPBM: Índice de Prognóstico do Buraco Macular, AVPRÉ: acuidade visual pré-operatória, AVPÓS: acuidade visual ao final do sexto mês, logMAR: logaritmo de mínimo ângulo de resolução. F: Teste exato de Fisher, R: Teste de razão de verossimilhança, S: Teste t-Student (média ± DP), MW: Teste de Mann-Whitney [mediana (valor mínimo – maior máximo)].

Não houve diferenças significativas em relação à distribuição de sexo, idade, duração dos sintomas, AVPRÉ, comprimento axial e tempo de seguimento entre os pacientes dos grupos 1 (BM aberto) e 2 (BM fechado).

Não se observou associação entre o estadiamento do BMI pela classificação biomicroscópica de Gass e o fechamento anatômico do BMI.

Em relação às medidas anatómicas isoladas, pôde-se observar que:

- na ALT e no DEXT, não houve diferenças entre os grupos estudados;
- o DINT teve média estatisticamente superior no grupo com BM aberto (805 μm) em relação à média do grupo com BM fechado (545,14 μm), $p=0,007$, (Gráf. 1).

Gráfico 1 - Valores dos diâmetros interno (DINT) e externo (DEXT) segundo o resultado anatômico final, expressos pelos percentis 50, 25 e 75 e valores mínimos e máximos. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Na análise do índice IPBM, houve diferença significativa entre o grupo 1 (0,49) e o grupo 2 (0,91), $p < 0,001$, (Graf. 2).

Gráfico 2 - Valores do IPBM segundo o resultado cirúrgico final, expressos pelos percentis 50, 25 e 75 e valores mínimos e máximos. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

A AV (logMAR) pós-operatória ao final do sexto mês foi superior no grupo 2 (0,60) em relação ao grupo1 (1,30) ($p < 0,001$), (Gráf. 3).

Gráfico 3 - Valores da AVPRÉ e AVPÓS operatórias segundo o resultado cirúrgico final, expressos pelos percentis 50, 25 e 75 e valores mínimos e máximos. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Por meio de uma curva ROC, foram obtidos valores de corte para o IPBM de $<0,53$ e $> 0,53$ (Gráf. 4).

Gráfico 4 - Curva ROC do parâmetro IPBM. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007.

Na análise multivariada, dentre as variáveis significativas na análise univariada (DINT e IPBM), o índice IPBM foi a variável selecionada.

A análise de regressão logística apontou que, se o IPBM for superior a 0,53, tem-se uma chance 9,6 vezes maior de se atingir o fechamento anatômico do BMI ($p = 0,018$). A sensibilidade desse teste foi de 79,3% com uma especificidade de 71,4% (Tab. 3).

Tabela 3 - Resultados da Análise de Regressão Logística de êxito do fechamento anatômico do BMI. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Variável	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	P	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)	
IPBM (>0.53)	2,260	0,954	0,018	9,6	1,5	62,2
Intercepto	0,182	0,606	0,763			
Sensibilidade	0,793					
Especificidade	0,714					

3.3 ACUIDADE VISUAL AO FINAL DO SEXTO MÊS

Em outra análise, as mesmas variáveis independentes foram submetidas ao teste de correlação de Pearson para verificar sua relação com a AV logMAR corrigida, medida no sexto mês após a cirurgia (Tab. 4).

Tabela 4 - Variáveis independentes e sua correlação com a acuidade visual final (Índice de Correlação de Pearson). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Variável	Coefficiente de Correlação de Pearson	p
Idade (anos)	0,388	0,021
Tempo história (meses)	0,472	0,006
ALT	-0,251	0,140
DINT	0,612	<0.001
DEXT	0,397	0,017
IPBM	-0,700	<0.001
AVPRÉ (logMAR)	0,581	<0,001

Nota: ALT: altura, DINT: diâmetro da base interna, DEXT: diâmetro da base externa, IPBM: Índice de Prognóstico do Buraco Macular, AVpré: acuidade visual pré-operatória.

Observou-se que as variáveis idade, DINT, DEXT, AVPRÉ e tempo de história (meses) têm uma correlação positiva significativa na AV, ao final do sexto mês, ou seja, quanto maior o valor dessas variáveis, maior a AV na

notação logMAR. Na notação logMAR, quanto maior o valor, pior é a AV na escala de Snellen (1,0 = 20/200).

Por outro lado, a variável IPBM tem uma correlação negativa significativa na AV, ao final do sexto mês, ou seja, quanto maior o valor dessa variável, menor a AV na notação logMAR (melhor visão). O IPBM apresentou o maior coeficiente de correlação ($r = -0,700$; $p < 0,001$) entre todas as variáveis.

A regressão linear com procedimento *stepwise* ou em “duas etapas” foi realizada para determinar quais fatores têm influência na AV, ao final do sexto mês. Entre as variáveis (DINT, DEXT, IPBM e AVPRÉ), IPBM ($p < 0,001$) e AVPRÉ ($p = 0,005$) foram selecionadas como preditoras independentes. O modelo aponta que 58,4% da variação do AVPÓS ao final do sexto mês explicam-se pela variação de IPBM e AVPRÉ (Tab. 5).

Tabela 5 - Resultados da Análise de Regressão Linear de todas as variáveis independentes significativas na acuidade visual final. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Variável	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	p
Constante	0,651	0,207	0,004
IPBM	-0,481	0,112	<0.001
AVPRÉ	0,403	0,135	0,005

$R^2 = 0,584$

O gráfico 5 ilustra que, à medida que o valor do índice IPBM aumenta, a AV ao final do sexto mês melhora.

Gráfico 5 - Diagrama de dispersão e “ R^2 ” calculado das variáveis IPBM e AVPÓS ao final do sexto mês. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007.

Quando se analisa a AVPRÉ, observa-se que, quanto pior ela for, pior será a AV ao final do sexto mês (Gráf. 6).

Gráfico 6 - Diagrama de dispersão e “R²” calculado das variáveis AVPRÉ e AVPÓS ao final do sexto mês. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Conforme indicação da curva ROC, quando separamos os pacientes estudados em dois grupos de acordo com o IPBM ($<0,53$ e $>0,53$), podemos constatar o exposto abaixo (Tab. 6).

- A média de idade e a mediana da duração dos sintomas dos pacientes com IPBM $< 0,53$ foram significativamente superiores aos dos pacientes do grupo IPBM $> 0,53$ ($p=0,005$ e $p=0,019$ respectivamente).
- Não houve diferenças significativas entre as AVPRÉ do grupo IPBM $< 0,53$ e do grupo IPBM $> 0,53$ ($p=0,195$).
- A mediana da AVPÓS dos pacientes com IPBM $> 0,53$ foi significativamente superior à dos pacientes do grupo IPBM $< 0,53$ ($p=0,005$).
- Através da análise do Delta percentual, o grupo IPBM $> 0,53$ teve um ganho significativo de AV de 41,93 % quando comparado com o grupo IPBM $< 0,53$ em que foi de apenas 7,14% ($p=0,002$).
- O tempo de seguimento (meses) e o comprimento axial foram semelhantes para os dois grupos ($p=0,416$ e $p=0,839$, respectivamente).

Tabela 6 - Análise comparativa entre os pacientes com IPBM < 0,53 e IPBM > 0,53. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007.

<i>Variável</i>	<i>IPBM < 0,53</i> <i>n = 11</i>	<i>IPBM > 0,53</i> <i>n = 25</i>	<i>p</i>	<i>teste</i>
Idade (anos)	72,18 ± 5,19	63,88 ± 8,50	0,005	t-Student
ALT	370,00 ± 53,06	427,68 ± 94,03	0,068	t-Student
BINT	850,55 ± 172,51	483,52 ± 163,81	<0.001	t-Student
BEXT	1352,27 ± 287,08	959,84 ± 271,61	<0.001	t-Student
Tempo de História (meses)	12 (10 – 24)	12 (2 – 30)	0,019	Mann-Whitney
AVPRE (logMAR)	1,06 (0,70 - 1,60)	1,00 (0,60 - 1,62)	0,195	Mann-Whitney
AVPOS (logMAR)	0,98 (0,40 - 1,40)	0,54 (0,00 - 1,60)	0,005	Mann-Whitney
Delta AV (%)	7,14 (0 – 75)	41,93 (-8,70 – 100)	0,002	Mann-Whitney
Comprimento Axial	22,60 (21,59 - 23,52)	22,55 (21,95 - 28,30)	0,839	Mann-Whitney
Tempo Seguimento (meses)	7 (3 – 14)	8 (6 – 14)	0,416	Mann-Whitney

Nota: ALT: altura, DINT: diâmetro da base interna, DEXT: diâmetro da base externa, IPBM: Índice de Prognóstico do Buraco Macular, AVPRÉ: acuidade visual pré-operatória, AVPOS: acuidade visual ao final do sexto mês, logMAR: logaritmo de mínimo ângulo de resolução. Delta AV: Delta Percentual = 100*(AVPRÉ-AVPOS)/AVPRÉ. S: Teste t-Student (média ± DP), MW: Teste de Mann-Whitney [mediana (valor mínimo – maior máximo)].

3.4 DURAÇÃO DOS SINTOMAS X DIÂMETROS DO BMI E IPBM

Através da análise de variância (ANOVA), avaliamos a relação entre o tempo de história referido pelos pacientes e o tamanho dos diâmetros DINT e DEXT e IPBM (Tab. 7).

Tabela 7 - Tempo de história e sua relação com o diâmetro interno, diâmetro externo do BMI. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

TEMPO	<6 meses (n=9)		6 meses a 1 ano (n=6)		>1 ano (n=21)		p*	Comparações múltiplas**		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão		<6 meses	6 meses a 1 ano	>1 ano
DINT	401,67	148,45	523,67	214,92	699,38	219,96	0,003	A	AB	B
DEXT	880,56	295,69	1067,17	285,03	1168,71	327,20	0,085			
IPBM	1.21	0.43	1.02	0.48	0.61	0.23	<0.001	A	A	B

Nota: DINT: diâmetro da base interna, DEXT: diâmetro da base externa, IPBM: Índice de Prognóstico do Buraco Macular, * Análise de variância ** Letras iguais indicam grupos iguais (Tukey).

Observa-se que, à medida que o tempo de história aumenta, maiores são os diâmetros DINT e DEXT e menor o IPBM dos BMI.

Quando comparamos entre si cada subgrupo (< seis meses, seis meses a um ano, >um ano) em relação à variável tempo, verificamos que só houve influência significativa nos DINT entre os subgrupos < seis meses e >

um ano. O subgrupo com duração de sintoma acima de um ano apresentou média maior que os demais subgrupos.

Porém, são apenas o DINT e o IPBM que se alteram de forma significativa à medida que o tempo de história vai se prolongando ($p= 0,003$ e $p<0,001$, respectivamente).

Os gráficos 7 e 8 ilustram, respectivamente, a ação do tempo na abertura do BMI (diâmetros) e no IPBM.

Gráfico 7 - Diâmetros interno (DINT) e externo (DEXT) segundo o tempo de história (meses). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

Gráfico 8 - IPBM segundo o tempo de história (meses). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, e Instituto Suel Abujamra, São Paulo – 2007

4 Discussão

O principal achado neste estudo foi que a anatomia pré-operatória do BMI, analisada por meio de TCO, pode fornecer importantes informações ao cirurgião de vítreo-retina.

Procurou-se analisar as medidas pré-operatórias do buraco macular e, com elas, criar um índice que pudesse mimetizar as forças de tração ântero-posterior e tangencial envolvidas na fisiopatogenia do BMI e, ao mesmo tempo, servir como um fator prognóstico tanto no fechamento anatômico quanto nos resultados visuais.

Atualmente, o desenvolvimento da técnica e a melhor seleção dos pacientes propiciam índices de fechamento dos buracos mais recentes em cerca de 90 a 95% dos casos^{110,113,115}.

No caso das lesões crônicas (>um ano), Stec *et al.*¹⁵⁵ demonstraram, por meio da retirada da MLI, o fechamento anatômico em torno de 80% atingindo AV superiores a 20/70 em cerca de 40% dos casos. A exemplo desses autores, a maioria dos BMI (58,3%) em nossa série tinha tempo de história superior a um ano. Usando o mesmo procedimento cirúrgico, obtivemos resultados semelhantes com fechamento da lesão em 80,5% (Tab. 1) e AV melhor que 20/70 em 38,8% (n=14) dos pacientes estudados.

Em relação aos aspectos demográficos, nossa série confirmou os achados da literatura ^{128,134}, com predomínio das mulheres (83,3%) na faixa etária entre a sexta e a sétima décadas (média de 69,49 anos).

Todavia, a dificuldade que ainda persiste consiste em prever o fechamento anatômico e se ele é o único fator relevante nos resultados visuais.

Kelly e Wendel ¹² foram os primeiros a buscar fatores prognósticos na cirurgia do BMI. Observaram que, duração dos sintomas inferior a seis meses seria um importante fator prognóstico na melhora da AV.

Thompson *et al.* ¹³⁰ avaliaram pacientes portadores de BMI crônicos com mais de dois anos de duração. Observaram que apesar de terem uma taxa de fechamento inferior aos buracos mais recentes (62,7%), o ganho de AV foi de duas ou mais linhas de visão em 46,7% dos olhos estudados.

Outros autores fizeram algumas ressalvas quanto a tratar BMI superiores a um ano e alegaram que o processo degenerativo dos fotorreceptores seria um limitador na melhora da AV.

Haritoglou *et al.* ¹²⁶, porém, não encontraram correlação entre a duração dos sintomas e a AV até cinco anos de seguimento. Segundo esses autores, o início do BMI nem sempre coincide com o início da deterioração da AV percebida pelo paciente.

Roth *et al.* ¹⁵⁶ encontraram índices de fechamento semelhantes entre buracos de duração maior que um ano e recentes. Porém, a média da AV foi

superior no grupo de acometimento recente (20/50), quando comparada com o grupo de buraco antigo (20/100).

Em relação ao fechamento anatômico, o tempo de história (meses) não foi significativo ($p=0,072$) para a amostra estudada (Tab. 2). Na AV, na notação logMAR ao final do sexto mês, o tempo de história (meses) teve uma correlação positiva significativa ($p=0,006$, Tab. 4).

Vale ressaltar aqui que, no BMI, a baixa visual pode acontecer de forma insidiosa ou abrupta. Muitas vezes, os pacientes descobrem o sintoma por acaso, quando da oclusão do olho contralateral. Por essa razão, muitos pesquisadores não consideram o tempo de história relatado pelo paciente um dado fidedigno como fator prognóstico na cirurgia.

Vários trabalhos ^{73,74,97} demonstraram que a tração centrífuga contínua é responsável, ao longo do tempo, pelo aumento do diâmetro do buraco.

Aqui também é possível comprovar tais observações, com o tempo se mostrando um fator importante no alargamento do buraco, como observado no aumento dos DINT e DEXT (Gráf. 7).

Outro dado interessante em relação ao aumento da lesão é que o tempo age alargando o BMI de forma mais significativa em seu DINT ($p=0,003$), quando comparado com o seu DEXT ($p=0,085$). Esse achado pode ser reforçado pelas observações de Cheng *et al.* ⁶⁵, os quais reportaram que as MER podem desenvolver-se após o BM e ser responsáveis pelo aumento do tamanho do BM. Sugeriram, ainda, que a

prevalência das MER está positivamente relacionada com os buracos maiores e o grau da MER com a duração do buraco. Tais achados corroboram a idéia de que a força de tração tangencial, na confecção de índices prognósticos, seria melhor representada pelo DINT e não pelo DEXT, como sugeriram alguns autores⁸⁸.

O tamanho da lesão também foi relacionado por alguns autores como fator preditivo importante nos resultados visuais do BMI^{128, 147, 157}.

Ip *et al.*¹²⁸ correlacionaram a taxa de fechamento cirúrgico com o diâmetro horizontal dos BMI submetidos à vitrectomia. Observaram que lesões pré-operatórias menores que 400 µm foram associados a um melhor prognóstico anatômico, com tendência a um melhor prognóstico visual. Por outro lado, lesões maiores que 400 µm tiveram forte associação com a reabertura pós-cirúrgica do BMI.

Freeman *et al.*¹⁴⁷ observaram que os BMIs de pequeno diâmetro eram relacionados com melhores resultados visuais. A razão para isso poderia ser a maior preservação da mácula nos buracos menores.

Ulrich *et al.*¹⁵⁷ analisaram a influência do tamanho do BMI na AV final de 94 pacientes. Identificaram correlação negativa significativa entre os diâmetros interno e externo com a AV. Notaram também que, nos casos em que os BMI permaneceram abertos após o primeiro procedimento, seus diâmetros (interno e externo) eram significativamente maiores, quando comparados com aqueles BMI fechados cirurgicamente.

Neste trabalho, observou-se que o DINT teve uma média estatisticamente superior no grupo de BM aberto (805 μm) em relação às médias do grupo de BM fechado (545,14 μm). Por outro lado, o DEXT não apresentou diferenças entre os grupos estudados (Tab. 2).

O DEXT, que não pode ser observado pela lâmpada de fenda e, sim, apenas com o auxílio da TCO, não mostrou melhor correlação no fechamento anatômico que o DINT. Apesar de o DEXT ter uma correlação positiva significativa na AV, ao final do sexto mês, ela foi inferior ao DINT (Tab. 2 e Tab. 4).

Diferentemente dos autores acima, também se avaliou nesta análise, o comprimento axial de todos os olhos por meio de biometria *A-scan*. É um dado relevante quando se deseja maior acurácia das medidas da TCO⁹⁰. Constatou-se que não houve diferenças significativas no comprimento axial entre os grupos avaliados (Tab. 2).

Em relação à AVPRÉ, os resultados foram semelhantes aos de Makino¹⁵⁸, Scott¹³⁶, e Poon¹⁵⁹, mostrando correlação positiva significativa com a AVPÓS (Tab. 4).

A utilização das medidas anatômicas do buraco na criação de índices prognósticos para a cirurgia foi adotada por alguns autores à época do advento das primeiras gerações de tomógrafos^{88,145,157}.

Desal e Puliafito¹⁴⁵ utilizaram a razão entre a soma das alturas da borda esquerda e direita pela base interna do buraco na criação de um índice, o Fator da Forma do Buraco (FFB). Observaram que o FFB é um

fator prognóstico melhor que a medida da base interna isolada nas taxas de sucesso anatômico do BMI. Encontraram 80% de fechamento quando o FFB era maior que 0,9 e 25% quando o FFB era menor que 0,5. Entretanto, como a medida das bordas foram obtidas de maneira oblíqua, a fidelidade dos resultados pode ficar comprometida.

Ullrich *et al.*¹⁵⁷ também utilizaram o FFB de Desal e Puliafito¹⁴⁵, observando que quando o FFB era maior que 0,9, o fechamento anatômico era de 100% e que, quando era menor que 0,5, o fechamento era de apenas 67%. Observaram que o diâmetro interno era um fator preditivo melhor para o fechamento que o FFB.

Kusuhara *et al.*⁸⁸, em 2004, demonstraram que, nos BM estádios 2 e 3 de Gass, as medidas da altura e da base externa do buraco poderiam ser usadas na criação de um índice (Índice do Buraco Macular- IBM) com boa relação com a AV.

Alguns dados que reforçam a utilização do DINT na fórmula matemática proposta aqui merecem destaque. O primeiro é que a cirurgia para a correção do BMI visa à aproximação das bordas que correspondem ao DINT do buraco. O segundo aspecto é que, analisando a influência do tempo no alargamento do buraco macular, observou-se que o DINT é que sofre as maiores alterações das forças de tração tangencial quando comparado com DEXT (tab. 8). Para a confecção da fórmula matemática correspondente ao *Índice Prognóstico do Buraco Macular (IPBM)*, levou-se em consideração o modelo estatístico que apontou correlação positiva para a variável ALT e correlação negativa para a variável DINT. A partir disso,

criou-se o IPBM dividindo-se a altura (ALT) pelo diâmetro interno (DINT) do buraco.

Com o objetivo de testar o IPBM como fator prognóstico para o fechamento anatômico e na AVPÓS do BMI ao final do sexto mês, o mesmo foi comparado com outras variáveis já difundidas na literatura e que também tiveram significância estatística nesta análise.

Obteve-se então, por meio de análise multivariada, que o índice IPBM foi a variável selecionada dentre as variáveis significativas de fechamento anatômico (tempo, DINT e IPBM). Uma curva ROC (Graf. 4) identificou índices de corte para o IPBM entre $<0,53$ e $>0,53$. Por meio de regressão logística, observou-se que, quando o IPBM é superior a 0,53, existe uma chance 9,6 vezes maior de êxito no fechamento anatômico do BMI (Tab. 3).

Muira *et al.*¹⁵³ observaram que a presença de cistos intra-retinianos e de fluído sub-retiniano pode influenciar a AV pós - operatória, mas que tais alterações resolvem-se espontaneamente ao final de seis meses.

Ko *et al.*¹⁴³, utilizando a TCO de alta resolução (TCO-AR), puderam comprovar que esses espaços são, na realidade, resultado de um “empilhamento” inicial dos fotorreceptores. À medida que o tempo passa, ocorre uma reorganização desses fotorreceptores promovendo a melhora da AV. Com base nos resultados desses autores, optamos pela realização da AV ao final do sexto mês após a cirurgia.

A fim de se eliminar qualquer opacidade de meios que influenciasse a AV, 13 pacientes (36,1%) que desenvolveram catarata no decorrer do

estudo foram submetidos à facoemulsificação com implante de lente intra-ocular para não interferir nas medidas de acuidade visual. Nesses casos, a AV corrigida foi feita trinta dias após a realização do procedimento. Desses pseudofácicos, três pacientes (23,0%) desenvolveram opacidade de cápsula posterior e foram submetidos à capsulotomia com *Yag Laser*.

Análise de regressão linear com procedimento *stepwise* ou “por etapas” selecionou todas as variáveis significativas na AV final (DINT, DEXT, idade, tempo de história, IPBM e AVPRÉ). Entre todas essas variáveis, o IPBM e a AVPRÉ foram selecionados como os melhores preditores de AV ao final de seis meses. O modelo aponta que 58,4% da variação da AV pós-operatória ao final do sexto mês foram explicados pela variação do IPBM e AVPRÉ (Tab. 6).

Ao dividir os pacientes da amostra em dois grupos (IPBM < 0,53 e IPBM > 0,53) observaram-se os seguintes aspectos (Tab. 6): a fidelidade das medidas da TCO foi garantida pela homogeneidade dos comprimentos axiais entre os grupos ($p=0,839$); o tempo de seguimento importante na AVPÓS foi semelhante entre os grupos ($p=0,416$); os pacientes com o IPBM > 0,53 têm uma média de idade e um tempo de história de suas lesões significativamente menores que os pacientes do grupo IPBM < 0,53 ($p=0,005$ e $p=0,019$, respectivamente); a AVPRÉ foi semelhante entre os grupos ($p=0,190$). Porém, a AVPÓS foi superior no grupo IPBM > 0,53 (0,54) em relação aos pacientes do grupo IPBM < 0,53 (0,98) ($p=0,005$). Quando se aplicou o teste Delta percentual, o ganho da AV foi superior no grupo IPBM >

0,53 (41,93%), quando comparados com os 7,14% do grupo IPBM <0,53 (p=0,002).

Em relação aos achados de Kusuhara⁸⁸, algumas diferenças são pertinentes: mais da metade (51,4%) dos BMI aqui estudados são do estágio 4, teoricamente os de pior prognóstico. A melhor resolução da TCO3 (9 e 10 µm), quando comparada com a TCO1 (12 e 16 µm), torna as medidas mais fidedignas em se tratando de medidas tão sensíveis. Nesta série, não se utilizou a ICG para a realização da retirada da MLI, pois sua fototoxicidade ainda é discutida. Por fim, a maioria dos BMI deste estudo (83,3%) tem IBM inferior a 0,5, os quais, segundo aquele autor, são os de pior prognóstico.

Em nossa análise, dentre as limitações incluem-se o fato de a grande maioria dos BMI ser de estágio 3 e 4 (91,4%), e a duração da história ser maior que um ano em 58,3% dos casos. Em relação à metodologia, as medidas utilizando o compasso da TCO são examinador dependentes, além da dificuldade na centralização da varredura devido à baixa fixação desses pacientes. Vale salientar ainda, que, sendo esta análise realizada de maneira consecutiva, a obtenção do fechamento dentro dos padrões atuais^{110,113} resultou no tamanho desproporcional da amostra entre os grupos de BM abertos e fechados (sete *versus* 29).

No estudo do BMI, tem-se cada vez mais buscado novos fatores prognósticos que possam aumentar a previsibilidade dos resultados da cirurgia.

O IBPM é um índice fácil de ser calculado com o emprego das imagens fornecidas pela TCO3 e comprova que as medidas do BMI obtidas por meio dessa tecnologia podem ser muito úteis ao cirurgião na fase pré-operatória.

Depois de se atingir o fechamento anatômico, autores como Villate¹⁶⁰ e Gomes⁷ destacaram a importância da integridade da banda hiper-reflexiva correspondente à zona de transição entre os segmentos internos e externos dos fotorreceptores na melhora da AV pós-operatória.

Fica fácil entender o porquê do IPBM ter-se mostrado uma variável importante no fechamento anatômico. Os BM mais “altos” e de menor tamanho permitiriam uma maior aproximação de suas bordas coincidindo com um êxito cirúrgico maior. Na AV, talvez um IPBM superior a 0,53 esteja associado a um melhor rearranjo dos fotorreceptores ao final do sexto mês.

Acredita-se que novos estudos no sentido de comparar o IBPM com outros índices prognósticos já descritos serão necessários^{88,144}. Além disso, com a chegada ao mercado das TCO-AR, o IPBM poderá ser relacionado com a reestruturação da arquitetura da retina externa e o realinhamento dos fotorreceptores no pós-operatório.

5 Conclusões

Ressalta-se que as inferências relacionadas com os achados desta investigação aplicam-se, do ponto de vista estatístico, aos pacientes portadores de BMI atendidos no HC-FMUSP e no ISA.

Nas condições propostas para este trabalho e levando em consideração a população estudada, chegou-se às conclusões abaixo apresentadas.

1. Foi construído um novo Índice Prognóstico do Buraco Macular (IPBM) representado pela razão da altura / diâmetro interno do BMI.
2. Verificou-se que o IPBM pode ser utilizado como fator prognóstico de fechamento anatômico ($p < 0,001$).
3. Na correlação das variáveis de prognóstico (IPBM, tempo de história, AV pré-operatória e tamanho do BMI) com a AV corrigida ao final do sexto mês, o IPBM apresentou maior coeficiente de correlação ($r = - 0,700$; $p < 0,001$).
4. O IPBM $> 0,53$ foi selecionado pelo modelo de regressão logística como fator preditor independente de fechamento anatômico do BMI ($p = 0,018$).
5. O IPBM ($p < 0,001$) e a acuidade visual pré-operatória ($p = 0,005$) foram selecionados pelo modelo de regressão linear como os fatores prognósticos com melhor relação para a acuidade visual pós-operatória corrigida ao final do sexto mês.

6 Anexos

6.1 ANEXO A

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30.05.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0160/07**, intitulado: **ANÁLISE DA MORFOLOGIA RETINIANA MACULAR PRÉ-OPERATÓRIA COMO FATOR PREDITIVO NOS RESULTADOS VISUAIS DO BURACO MACULAR IDIOPÁTICO**, apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Yoshitaka Nakashima**

Pesquisador (a) Executante: **Alan Diego Negretto**

CAPPesq, 30 de maio de 2007

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

6.2 ANEXO B

Instituto Suel Abujamra **Diretoria Clínica** **Comitê de Ética em Pesquisa**

São Paulo, 07 de fevereiro de 2006

Prezados Senhores:

Vimos por meio desta informar que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Suel Abujamra, em reunião de 07 de fevereiro de 2006 analisou e aprovou sem restrições, o Protocolo intitulado:

Estudo: "Análise da morfologia retiniana macular pré-operatória como fator preditivo do Buraco Macular Idiopático "

Autor: Dr. Alan Diego Negretto

Dr. Sidney Abucham
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Suel Abujamra

6.3 ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
R.G. HC: SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Análise da anatomia retiniana macular pré-operatória como fator preditivo nos resultados visuais do Buraco Macular Idiopático.

2. PESQUISADOR: Dr. Yoshitaka Nakashima

3. CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 19814-SP

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE CLÍNICA OFTALMOLÓGICA

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO x RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica; envolvendo olhos apresentando Buraco Macular idiopático. Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você não perderá os benefícios a que teria direito de outra forma. Você será orientado sobre toda informação nova que possa surgir durante a pesquisa que possa alterar sua disposição em participar deste estudo. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independentemente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa

O Buraco macular é um defeito da retina que ocorre na região onde temos a nossa melhor visão ou a visão dos detalhes. Pode ter várias causas, como trauma ocular, processos inflamatórios oculares ou miopia. Há casos em que não se consegue encontrar uma causa específica e são chamados de idiopáticos (sem causa). Eles geralmente ocorrem nas mulheres entre 50 e 70 anos, mas podem atingir os homens também. A principal consequência é a baixa e/ou distorção da visão central. Há 30 anos atrás não havia nenhum tratamento e o Buraco Macular era uma causa de cegueira sem tratamento. Hoje em dia, o único tratamento para o Buraco de mácula é cirúrgico, através de uma cirurgia chamada Vitrectomia. Um procedimento que tem por objetivo fechar o buraco e restaurar a visão. Grande parte dos pacientes apresentam melhora da visão. Mas, a resposta ao tratamento é muito variável.

O objetivo do estudo é avaliar se da a forma do buraco macular antes de operar, têm relação com os resultados visuais obtidos depois da cirurgia, e desta forma ter uma idéia preliminar de quais buracos teriam uma melhor resposta ao tratamento cirúrgico.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Todos os pacientes incluídos serão submetidos à: medida de visão, pressão do olho, fundo de olho, e a realização de um sofisticado exame oftalmológico chamado Tomografia de Coerência Óptica. Este exame muito simples nos permite avaliar detalhes deste defeito presente em sua retina que poderá ajudar o cirurgião a ter uma idéia dos resultados da cirurgia. Todos estes são exames de rotina para pacientes portadores de Buraco Macular idiopático e fazem parte da prática oftalmológica internacional.

Após esta avaliação, o paciente será submetido a cirurgia de vitrectomia posterior para correção (fechamento) do Buraco macular, que será realizada sob anestesia local.

Após o tratamento, os pacientes serão examinados em consultas regulares e os exames serão repetidos nestas consultas.

3. Desconfortos e riscos esperados

Os exames oftalmológicos que serão realizados antes e depois da aplicação da medicação são exames de rotina, que não causam riscos à visão. Antes da realização da vitrectomia será feita anestesia local com lidocaína 2%. Pode ocorrer um leve desconforto durante a aplicação. Os riscos da vitrectomia são os riscos inerentes à qualquer procedimento cirúrgico (infecção, inflamação, etc) e a formação de pequenas rupturas

retinianas (5,5%) , que caso identificadas, serão tratadas durante a cirurgia com aplicação de laser para evitar descolamento de retina depois da cirurgia.

Durante a cirurgia é colocado dentro do olho um gás que ajudará no fechamento do buraco macular. Para evitar que ocorra catarata depois da cirurgia, você deverá permanecer com posição do olhar para baixo durante uma semana após a cirurgia.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

O fechamento do buraco macular através da cirurgia de vitrectomia implica em melhora de pelo menos duas linhas de visão em 48 a 92% dos pacientes de acordo com estudos no mundo todo. Com este trabalho poderemos avaliar se a forma do buraco macular antes da cirurgia, podem ajudar o cirurgião a ter uma idéia do resultado da visão depois da cirurgia.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você poderá ter acesso a qualquer informação e qualquer dúvida sobre seu caso e de todos os exames que estão sendo realizados, através de seu médico.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não perderá benefícios de tratamento de saúde que de outra forma teria se decidir não participar ou se desistir de participar do estudo a qualquer momento.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa.

Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a confidencialidade de cada paciente.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Qualquer dano a sua saúde decorrente da pesquisa terá assistência neste Hospital sem custo algum. Considera-se um problema de saúde relacionado à pesquisa quando o mesmo tenha sido ocasionado pelos procedimentos exigidos pela pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em caso de dúvidas, contate:

Dr. Alan Diego Negretto

Telefone: (011) 30696213 (ambulatório de oftalmologia)

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200_ .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

6.4 - ANEXO D

NOME	EXI	ID	RAÇA	OLHO	TEMP	GASS	ALT	BINT	BEXT	IPBM	AVPRE	AVPOS	MELHORA	RESULT	SEGUI- MENTO (m)	CRIS- TALINO	AXIAL	meses	ROTURAS
1. NSC	em	46	branca	dir	< 6m	2	556	426	1023	1,305	0,6	0	6	2	10	fácico	22,50	6	não
2. PM	ias	77	branca	esq	6m-1a	3	464	318	980	1,459	1	0,6	4	2	12	fácico	23,18	9	não
3. RGV	em	45	branca	esq	> 1a	4	331	553	1135	0,598	1,6	0,7	9	2	19	fácico	28,30	30	não
4. BGAS	em	76	branca	esq	6m-1a	3	398	330	842	1,206	1,6	0,6	11	2	9	fácico*	23,63	17	não
5. TMMA	em	49	branca	esq	< 6m	3	398	237	474	1,679	1	0,2	8	2	11	fácico	22,48	2	não
6. TLB	em	62	branca	dir	> 1a	4	398	598	1160	0,665	1,6	1	6	2	6	fácico*	22,10	14	não
7. ACS	ias	70	branca	dir	6m-1a	3	730	449	1328	1,625	0,7	0,3	4	2	17	fácico	23,20	7	não
8. RSG	em	70	branca	dir	> 1a	3	290	261	442	1,111	0,6	0,4	2	2	12	fácico*	22,84	7	não
9. TBLZ	em	68	branca	esq	> 1a	4	356	686	998	0,518	1,3	1,3	0	1	8	fácico	21,65	10	não
10. MJSS	em	70	negra	esq	> 1a	3	365	885	1390	0,412	1,4	1,3	1	1	9	fácico	23,14	20	sim
11. TSS	asc	72	branca	esq	6m-1a	4	390	887	1513	0,439	1,6	0,4	12	2	7	fácico*	22,50	12	não
12. OOS	em	65	branca	esq	> 1a	4	344	636	929	0,54	1	0,5	5	2	11	fácico*	22,49	13	não
13. HV	ias	72	branca	dir	> 1a	4	473	661	1247	0,715	1,6	0,76	2	2	11	fácico*	23,21	24	não
14. MAQV	em	66	branca	esq	> 1a	3	473	1172	2051	0,403	1	0,98	1	1	9	fácico	22,38	24	sim
15. NRS	em	75	branca	dir	> 1a	4	340	742	1207	0,458	0,7	0,7	0	1	14	fácico*	23,52	24	não
16. MJRS	em	72	branca	dir	> 1a	4	414	1135	1411	0,364	1,3	1	3	2	10	fácico	22,94	12	não
17. AFSF	em	60	negra	dir	> 1a	4	556	717	1143	0,775	0,86	0,74	1	2	6	fácico	23,12	24	não
18. MAMA	em	68	branca	dir	> 1a	3	398	848	1216	0,469	1,46	1,4	0	1	6	fácico	22,70	24	não
19. MLLA	em	66	branca	esq	< 6m	4	381	648	1153	0,587	0,92	1	-1	1	6	fácico	22,74	12	não
20. CPA	em	59	branca	esq	> 1a	3	394	623	1166	0,632	0,9	0,54	4	2	6	fácico	22,96	24	não
21. ETS	em	75	branca	dir	> 1a	4	423	550	862	0,769	1,62	1,06	6	2	6	fácico	22,25	12	não
22. TRM	em	63	branca	esq	< 6m	3	429	430	980	0,997	0,62	0,36	3	2	6	fácico*	22,08	8	não
23. LTJ	em	68	negra	dir	> 1a	4	340	673	1129	0,505	1	0,6	4	2	6	fácico*	22,22	16	não
24. TMV	em	65	branca	esq	> 1a	2	315	259	696	1,21	1	0,6	4	2	9	fácico*	22,25	12	não
25. JMB	em	59	negra	dir	6m-1a	3	390	640	829	0,609	1	0,54	5	2	8	fácico*	22,27	11	não
26. IS	em	67	negra	dir	> 1a	4	365	654	925	0,558	1,6	1,6	0	1	7	fácico	22,31	14	não
27. ROM	ias	63	branca	esq	6m-1a	4	414	518	911	0,799	1,6	0,7	9	2	24	fácico*	24,75	22	não
28. ISPC	em	64	branca	esq	< 6m	4	421	455	879	0,925	0,8	0,5	3	2	9	fácico*	22,50	5	não
29. GPC	em	74	negra	dir	> 1a	3	398	883	1559	0,45	1,06	1	0	2	6	fácico	21,59	12	não
30. MPD	em	84	negra	dir	> 1a	3	273	780	1174	0,35	1,04	0,84	2	2	3	fácico	23,11	12	não
31. EL	em	68	parda	esq	> 1a	4	531	706	1476	0,752	0,82	0,52	3	2	6	fácico	21,95	24	não
32. ELA	ias	69	negra	dir	< 6m	4	498	457	1101	1,08	1,02	0,34	7	2	6	fácico	22,55	2	não
33. NMB	em	66	negra	dir	< 6m	4	439	509	1164	0,862	1	0,74	3	2	6	fácico	22,63	5	não
34. AES	em	57	branca	dir	< 6m	2	315	162	336	1,94	0,62	0	6	2	6	fácico	22,60	2	não
35. ZMF	em		branca	dir	< 6m	3	439	291	815	1,508	1,04	0,24	8	2	6	fácico	22,94	5	sim
36. ASG	em	77	parda	dir	> 1a	4	323		1227	0,485	1,02	0,92	1	2	6	fácico	23,11	10	não

NOTA: ID: idade (anos), TEMP: tempo de história (m), GASS: classificação biomicroscópica sugerida por Gass²⁶, MELHORA: AV em linhas de visão, RESULT: resultado de fechamento (1:aberto, 2:fechado), AXIAL: comprimento axial, ALT: altura, DINT: diâmetro interno, DEXT: diâmetro externo, IPBM: Índice de Prognóstico do Buraco Macular, AVPRÉ: acuidade visual pré-operatória, AVPOS: acuidade visual ao final do sexto mês, logMAR: logaritmo de mínimo ângulo de resolução. * pacientes que desenvolveram catarata e operados de facoemulsificação no decorrer do estudo.

6.5 ANEXO E

“AVALIAÇÃO DE UM NOVO ÍNDICE PROGNÓSTICO NA CIRURGIA DO BURACO MACULAR IDIOPÁTICO”

Pesquisador Responsável: ALAN DIEGO NEGRETTO

PROTOCOLO PADRÃO

NOME: _____

IDADE: _____

TELEFONE: _____

SEXO: ☐ Masculino ☐ Feminino

RAÇA: ☐ B ☐ N ☐ P ☐ A

OLHO: ☐ Direito ☐ Esquerdo

TEMPO DE HISTÓRIA:

☐ < 6 meses ☐ 6 meses a 1 ano ☐ > 1 ano

ACUIDADE VISUAL LogMAR:

Pré : _____

Pós (6 meses) : _____

BIOMICROSCOPIA:

☐ Fácico _____ ☐ Pseudofácico

CLASSIFICAÇÃO DO BURACO MACULAR (Gass) :

☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA:

Altura (A): _____

Base interna (BI): _____

Base externa (BE): _____

IPBM (A / BI): _____

RESULTADO ANATÔMICO (6 meses) :

☐ Aberto ☐ Fechado

6.6 ANEXO F

Protocol C-02-60	Patient Initials: 	Exam Date: / / 200
------------------	---	--

ETDRS VISUAL ACUITY WORKSHEET AT 1 & 4 Meters

Visit #: _____ Month: _____ VA Examiner Name _____ VA Examiner Signature _____

- Circle each correct letter and put an X on each missed letter. Leave letters not attempted unmarked.
- Enter the number of letters missed in the space provided next to each row.
- If 20 letters are not read correctly from the 4-meter rows (-0.3 to 1.0), the logMAR VA must be obtained by using the 1-meter rows (0.3 to 1.6).
- If the 1-meter rows are required, use only the number of letters missed from the 1-meter rows to calculate logMAR acuity. Do not combine the missed letters from the 1 and 4 meter rows.

4 M	Contacts ☐ OD						Contacts ☐ OS								
	+/- _____ +/- _____ X _____ <small>sphere cyl axis</small>						+/- _____ +/- _____ X _____ <small>sphere cyl axis</small>								
1 M	+/- _____ +/- _____ X _____ <small>sphere cyl axis</small>						+/- _____ +/- _____ X _____ <small>sphere cyl axis</small>								
	For testing at 1M, add +0.75 sphere to patient's refractive correction to the 4M refraction.														
RIGHT EYE						logMAR 1 & 4 m	Snellen Equivalent	LEFT EYE							
"1" CHART					# Missed			"2" CHART					# Missed		
4 Meter	N	C	K	Z	O		1.0	20/200		D	S	R	K	N	4 Meter
	R	H	S	D	K		0.9	20/160		C	K	Z	O	H	
	D	O	V	H	R		0.8	20/125		O	N	R	K	D	
	C	Z	R	H	S		0.7	20/100		K	Z	V	D	C	
	O	N	H	R	C		0.6	20/80		V	S	H	Z	O	
	D	K	S	N	V		0.5	20/62.5		H	D	K	C	R	
	Z	S	O	K	N		0.4	20/50		C	S	R	H	N	
	C	K	D	N	R		0.3	20/40		S	V	Z	D	K	
	S	R	Z	K	D		0.2	20/32		N	C	V	O	Z	
	H	Z	O	V	C		0.1	20/25		R	H	S	D	V	
	N	V	D	O	K		0.0	20/20		S	N	R	O	H	
	V	H	C	N	O		-0.1	20/16		O	D	H	K	R	
S	V	H	C	Z		-0.2	20/12.5		Z	K	C	S	N		
O	Z	D	V	K		-0.3	20/10		C	R	H	D	V		
1 Meter	N	C	K	Z	O		1.6	20/800		D	S	R	K	N	1 Meter
	R	H	S	D	K		1.5	20/640		C	K	Z	O	H	
	D	O	V	H	R		1.4	20/500		O	N	R	K	D	
	C	Z	R	H	S		1.3	20/400		K	Z	V	D	C	
	O	N	H	R	C		1.2	20/320		V	S	H	Z	O	
	D	K	S	N	V		1.1	20/250		H	D	K	C	R	
	Z	S	O	K	N		1.0	20/200		C	S	R	H	N	
	C	K	D	N	R		0.9	20/160		S	V	Z	D	K	
	S	R	Z	K	D		0.8	20/125		N	C	V	O	Z	
	H	Z	O	V	C		0.7	20/100		R	H	S	D	V	
	N	V	D	O	K		0.6	20/80		S	N	R	O	H	
	V	H	C	N	O		0.5	20/62.5		O	D	H	K	R	
S	V	H	C	Z		0.4	20/50		Z	K	C	S	N		
O	Z	D	V	K		0.3	20/40		C	R	H	D	V		
Base (line last letter(s) read) =									= Base (line last letter(s) read)						
Total # missed N (Total # missed x 0.02) =									Total # missed N (Total # missed x 0.02) =						
logMAR acuity (N + Base) =									= logMAR acuity (N + Base)						
☐ Count Fingers		☐ Hand Motion		☐ Light perception		☐ Count Fingers		☐ Hand Motion		☐ Light perception					

7 Referências

1. Arévalo JF, Fernández CF, Mendoza AJ. Normal Anatomy of the macula. In Alfaro V, Liggett PE, Mieler WF, Quiroz-Mercado H, Jager RD, Tano Y. Age- related macular degeneration: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 1-12.
2. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook. Philadelphia, WB Saunders; 1971:508-19.
3. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases. 4th edition, vol.1, chapter 1. S. Louis, USA: Mosby-year book; 1987.
4. Yanoff M. Patología Macular. In Yannuzzi LA, Gitter KA, Schatz H. La Macula: texto y atlas. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1982. p.13-22.
5. McDonnell JM. Ocular embryology and anatomy. Retina. St. Louis: Mosby, 1994, pp 5-17.
6. Souto A. Anatomia e Fisiologia da Mácula. In Freitas JAH, Freitas ACH. Atlas da Mácula: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos. Rio de Janeiro: Rio Med; 2002. p. 01- 5.

7. Gomes AMV. Estudo do buraco macular fechado cirurgicamente: avaliação da relação entre a integridade da camada de fotorreceptores e a acuidade visual final por meio de tomografia de coerência óptica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.85p
8. Sjaarda RN, Thompson JT. Macular Hole. In Ryan SJ. Retina. Saint Louis- Missouri: Mosby; 2002. p. 2547- 61.
9. Duker JS. Macular Hole. In Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology 2th edition, chapter 128. S. Louis, USA: Mosby; 2004.
10. Chew EY, Sperduto RD, Hiller R, Nowroozi L, Seigel D, Yanuzzi Ia, Burton C, Seddon JM, Gragoudas ES, Haller JA, Blair NPB, Farber M. Clinical course of macular holes. Arch Ophthalmol 1999;117:242-6.
11. Johnson RN, Gass JDM. Idiopathic macular holes: observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. Ophthalmology 1988;95:917-24.
12. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study . Arch Ophthalmol 1991;109:654-9.
13. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical Coherence Tomography. Science 1991;254:1178-81.

-
14. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol* 1994;112:754-61.
 15. Bronstein MA, Trempe CL, Freeman HM. Fellow eyes of eyes with macular holes. *Am J Ophthalmol* 1981;92:757-61.
 16. Luckie A, Heriot W. Macular holes. Pathogenesis, natural history, and surgical outcomes. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:93-100.
 17. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:403-25.
 18. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1033-40.
 19. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, Sommer A. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1996;103:1721-6.
 20. Wang S, Xu L, Jonas JB. Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmology* 2006;141:589-91.
 21. La Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol* 2002;80:579-87.

-
22. Zentmayer W. Hole at the macula *Ophthalmol Rec* 1909;18:198-200.
 23. Siam AL. Macular hole with central retinal detachment in high myopia with posterior staphyloma. *Brit J Ophthalmol* 1969;53:62-3.
 24. Sasahara M, Noami S, Takahashi M, Howda Y. Optical coherence tomographic observations before and after macular hole formation secondary to laser injury. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1167-70.
 25. McDonnell P, Fine SL, Hillis AL. Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol* 1982;93:777-86.
 26. Gass JDM. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:629-39.
 27. Gass JDM. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1995;119:752-59.
 28. Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD. Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology* 1993;100:1671-6.
 29. Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2001;108:15-22.
 30. Morgan CM, Schatz H. Idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1985;99:437-44.

-
31. Morgan CM, Schatz H. Involutional macular thinning: a premacular hole condition. *Ophthalmology* 1986;93:153-61.
 32. Schepens CL. Fundus changes caused by alterations of the vitreous body. *Am J Ophthalmol* 1955;106:629-39.
 33. Reese AB, Jones IS, Cooper WC. Macular changes secondary to vitreous traction. *Am J Ophthalmol* 1967;64:544-9.
 34. Aaberg Tm, Blair CJ, Gass JDM. Macular holes. *Am J Ophthalmol* 1970;69:555-62.
 35. Avila MP, Jalkh AE, Murakami K, Trempe CL, Schepens CL. Biomicroscopic study of the vitreous in macular breaks. *Ophthalmology* 1983;90:1277-83.
 36. Lipham WJ, Smiddy WE. Idiopathic macular hole following vitrectomy: implications for pathogenesis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:633-9.
 37. Gordon LW, Glaser BM, le D, Thompson JT, Sjaarda RN. Full-thickness macular hole formation in eyes with a preexisting complete posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1995;102:1702-05.
 38. Sadda SR, Campochiaro PA, de Juan E, Haller JA, Green WR. Histopathological features of vitreous removed at macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 1999;117:478-3.

-
39. Madreperla SA, McCuen BW II, Hickingbotham D, Green WR. Clinicopathologic correlation of surgically removed macular hole opercula. (comment). *Am J Ophthalmol* 1996;121:453-4.
 40. Madreperla SA, McCuen BW II, Hickingbotham D, Green WR. Clinicopathologic correlation of surgically removed macular hole opercula. *Am J Ophthalmol* 1995;120:197-207.
 41. Ryan EH Jr, Gilbert HD, Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1545-53.
 42. Spaide RF, Wong D, Fisher Y, Goldbaum M. Correlation of vitreous attachment and foveal deformation in early macular hole states. *Am J Ophthalmol* 2002;133:226-9.
 43. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1999;117:744-51.
 44. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102:748-56.
 45. Kishi S, Takahashi H. Three-dimensional observations of developing macular holes. *Am J Ophthalmol* 2000;130:65-75.

-
46. Tornambe PE. Macular hole genesis: the hydration theory. *Retina* 2003;23:421-4.
 47. Spaide RF, Iranmanesh R. Macular Holes. In: Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI. *Retinal Imaging*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 181-90.
 48. Brasil OM, Ávila M. Buraco Macular. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah M, Gonçalves JOR, Lavinsk J, Moreira Jr CA, Nehemy MB, Suzuki H. *Retina e Vítreo: clínica e cirurgia*. São Paulo: ROCA; 2000. p. 1005-13.
 49. Sjaarda RN, Frank DA, Glaser BM, Thompson JT, Murphy RP. Assessment of vision in idiopathic macular holes with macular microperimetry using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1993;100:1513-18.
 50. Lewis H, Cowan GM, Straatsma BR. Apparent disappearance of a macular hole with development of an epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 1986;102:172-5.
 51. Fisher YL, Slakter LA, Yannuzzi LA, Guyer DR. A prospective natural history study and kinetic ultrasound evaluation of idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 1994;101:5-11.

-
52. Martinez J, Smiddy WE, Kim J, Gass JDM. Differentiating macular holes from macular pseudoholes. *Am J Ophthalmol* 1994;117:762-7.
 53. Haller JA. Clinical characteristic and epidemiology of macular holes. In: Madreperla SA & McCuen BW (eds). *Macular Hole. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Boston: Butterworth Heinemann. 1999:25-36.
 54. Tanner V, Williamson TH. Watzke Allen slit beam test in macular holes confirmed by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1059-63.
 55. Ezra E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 2001;85:102-8.
 56. Thompson JT, Hiner CJ, Glaser BM, Gordon AJ, Murphy RP, Sjaarda RN. Fluorescein angiographic characteristics of macular hole before and after vitrectomy with transforming growth factor beta-2. *Am J Ophthalmol* 1994;117:291-301.
 57. Klein BR, Hiner CJ, Glaser BM, Murphy RP, Sjaarda RN, Thompson JT. Fundus photographic and fluorescein angiographic characteristics of pseudoholes of the macula in the eyes with epiretinal membranes. *Ophthalmology* 1995;102:768-74.

-
58. Ciardella AP, Lee GC, Langton K, Sparrow J, Chang S. Autofluorescence as a novel approach to diagnosing macular holes? *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 956-9.
 59. Si YJ, Kishi S, Aoyagi K. Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 1999;83:420-24.
 60. Van Newkirk MR, Gass JDM, Byrne SF, Hughes JR. Follow-up and ultrasonographic examination of patients with macular pseudoholes. *Am J Ophthalmol* 1994;117:13-8.
 61. Dugel PU, Smiddy WE, Byrne SF, Hughes JR, Gass JDM. Macular hole syndromes. Echographic findings with clinical correlation. *Ophthalmology* 1994;101:815-21.
 62. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular disease with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-29.
 63. Allen AW Jr, Gass JD. Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1976;82:684-91.
 64. Gass JD. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1976;94:793-800.

-
65. Cheng L, Freeman WR, Ozerdem U, Song MK, Azen SP. Prevalence, correlates and natural history of epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmol* 2000;107:853-59.
 66. Watzke R, Allen L. Subjective Slitbeam Sing For Macular Disease. *Am J Ophthalmol* 1969;68:449-53.
 67. Guez JE, Le Gargasson JF, Massin P, Rigaudiere F, Grall Y, Gaudric A. Functional assessment of macular hole surgery by scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 1998;105:694-9.
 68. Yokotsuka Y, Kishi S, Shimizu K. White dot fovea. *Am J Ophthalmol* 1997;123:76-83.
 69. Feckrat S, Humayun MS. White dot fovea in an African American patient. *Arch Ophthalmol* 1998;116:110-1.
 70. Kokame GT, De Bustos S. Visual acuity as a prognostic indicator in stage 1 macular holes. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Am J Ophthalmol* 1995;120:112-4.
 71. Akiba J, Yoshida A, Trempe CL. Risk of developing a macular hole. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1088-90.

-
72. Guyer DR, de Bustros S, Diener-West M, Fine SL. The natural history of idiopathic macular holes and cysts. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1264-68.
 73. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Konno S, Trempe CL. Prognosis of stage 2 macular holes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:571-5.
 74. Kim JW, Freeman WR, El-Haig W, Maguire AM, Arevalo JF, Azen SP. Baseline characteristics, natural history, and risk factors to progression in eyes with stage 2 macular holes. Results from a prospective randomized clinical trial. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology* 1995;102:1818-29.
 75. Kakehashi A, Schepens CL, Akiba J, Hikichi T, Trempe CL. Spontaneous resolution of foveal detachments and macular breaks. *Am J Ophthalmol* 1995;120:767-75.
 76. Trempe CL, Weiter JJ, Furukawa H. Fellow eyes in cases of macular hole. Biomicroscopic study of the vitreous. *Arch Ophthalmol* 1986;104:93-5.
 77. Lewis ML, Cohen SM, Smiddy WE, Gass JDM. Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:241-5.

-
78. Akiba J, Kommo S, Yoshida A. Retinal detachment associated with a macular hole in severely myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 1999;128:654-5.
 79. Born M, Wolf E, Bhatia AB. Principles of Optics. Eletromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light. 7th (expanded) ed. Cambridge. England: Cambridge University Press; 1999.
 80. Youngquist R, Carr S, Davies D. Optical coherence –domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Optics Letters* 1987;12(3):158.
 81. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics Letters* 1993;18:1864-6.
 82. Costa RA, Skaf M, Melo LSA Jr, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, Huang D, Wojtkowski M. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Progress in Retinal and Eye Research* 2006;25:325-53.
 83. Fercher AF, Mengedoh K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Optics Letters*. 1988;13:1867-9.

-
84. Swanson EA, Huang D, Hee MR, Fujimoto JG, Lin CP, Puliafito CA. High-speed optical coherence domain reflectometry. *Optics Letters* 1992;17:151-3.
 85. Fujimoto JG, Hee MR, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Swanson E. Principles of Optical Coherence Tomography. In *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. 2th edition. Slack Incorporated. Thorofare, NJ: 2004; p.1-19.
 86. Chan A, Duker JS, Schuman JS, Fujimoto JG. Stage 0 Macular holes. Observations by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111:2027-32.
 87. Terasaki H, Miyake Y, Tanikawa A. Focal macular electroretinograms before and after successful macular hole surgery: *Am J Ophthalmol* 1998;125: 204-13.
 88. Kusuvara S, Teraoka Escaño MF, Fujii S, Nakanishi Y, Tamura Y, Nagai A, Yamamoto H, Tsukahara Y, Negi A. Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 2004;138:709-16.
 89. Haouchine B, Massin P, Tadayoni, Erginay A, Gaudric A. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 732-39.

-
90. Minihan M, Goggin M, Cleary PE. Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or transforming growth factor β 2. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1073-9.
 91. Schocket SS, Lakhanpal V, Miao XP. Laser treatment of macular holes. *Ophthalmology* 1988;95:574-82.
 92. Margherio RR, Cox MS Jr, Trese MT, Murphy PL, Johnson J, Minor LA. Removal of epimacular membranes. *Ophthalmology* 1985;92:1075-83.
 93. Smiddy WE, Michels RG, Glaser BM, de Bustros S. Vitrectomy for impending idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1988;105:371-6.
 94. Menchini U, Scialdone A, Visconti C, Brancato R. Pneumoretinopexy in the treatment of retinal detachment with macular hole. *Int Ophthalmol* 1988;12:213-5.
 95. Garcia-Arumi J, Correa CA, Corcostegui B. Comparative study of different techniques of intraocular gas tamponade in the treatment of retinal detachment due to macular hole. *Ophthalmology* 1990;201:83-91.

-
96. Lansing MB, Glaser BM, Liss H, Hanham A, Thompson JT, Sjaarda RN, Gordon AJ. The effect of pars plana vitrectomy and transforming growth factor beta 2 without epiretinal membrane peeling on full-thickness macular holes. *Ophthalmology* 1993;100:868-71.
 97. Kim JW, Freeman WR, Azen SP, El-Haig W, Klein DJ, Bailey IL. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121:605-14.
 98. Freeman WR, Azen SP, Kim JW. Bailey I for the vitrectomy for treatment of macular hole study group. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:11-21
 99. Horio N, Horiguchi M, Yamamoto N. Triamcinolone-assisted internal limiting membrane peeling during idiopathic macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;132:96-9.
 100. Thompson JT, Smiddy WE, Williams GA, Sjaarda RN, Flynn HW, Margherio RR, Abrams GW. Comparison of recombinant growth factor beta-2 and placebo as an adjunctive agent for macular hole surgery. *Ophthalmology* 1998;105:700-6.

-
101. Rice TA. Internal limiting membrane removal in surgery for full thickness macular holes. In: Madreperle SA, McCuen BW (eds). Macular hole. Pathogenesis, diagnosis and treatment. Boston: Butterworth Heinemann. 1999:125-46.
 102. Smiddy WE, Feuer W, Cordahi G. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1471-6.
 103. Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, Chang TS, Pieramici DJ, Barnes A, Kent D. Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* 2002;109:1814-20.
 104. Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina* 2005;25:208-11.
 105. Chaudhry NA, Flynn HW, Smiddy WE, Thompson JT. Macular hole surgery in the presence of prominent macular drusen. *Arch Ophthalmol* 2000;118:131-2.
 106. Fraser EA, Cheema A, Roberts MA. Triamcinolone acetate-assisted peeling of retinal internal limiting membrane for macular surgery. *Retina* 2003;23:883-4.

-
107. Glaser BM, Michels RG, Kuppermann BD, Sjaarda RN, Pena RA. Transforming growth factor beta-2 for the treatment of full-thickness macular holes: a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1992;99:1162-73.
 108. Liggett PE, Skolik DSA, Horio B, Saito Y, Alfaro V, Mieler W. Human autologous serum for the treatment of full-thickness macular holes. A preliminary study. *Ophthalmology* 1995;102:1071-76.
 109. Korobelnik JF, Hannouche D, Belayachi N, Branger M, Guez JE, Hoang-Xuan T. Autologous platelet concentrate as an adjunct in macular hole healing. A pilot study. *Ophthalmology* 1996;103:590-4.
 110. Yoshida M, Kishi S. Pathogenesis of macular hole recurrence and its prevention by internal limiting membrane peeling. *Retina* 2007;27:169-73.
 111. Ben Simon GJ, Desatnik H, Alhalel A, Treister G, Moisseiev J. Retrospective analysis of vitrectomy with and without internal limiting membrane peeling for stage 3 and 4 macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:109-15.
 112. Haritoglou C, Ehrt O, Gass CA, Kristin N, Kampik A. Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br J Ophthalmol* 2001;85:231-233.

-
113. Brooks HL Jr. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* 2000;107:1939-1948; discussion 1948-9.
 114. Kumagai K, Furakawa M, Ogino N, Uemura A, Demizu S, Larson E. Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Retina* 2004;24:721-7.
 115. Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J. Macular hole surgery with internal limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology* 1999;106:1392-7; discussion 1397-8.
 116. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Ehrt O, Gandorger A, Kampik A. Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2001;132:363-8.
 117. Eckardt C, Eckardt U, Groos S, Luciano L, Reale E. Removal of the internal limiting membrane in macular holes: clinical and morphological findings. *Ophthalmology* 1997;94:545-51.
 118. Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Piao CH, Hori K, Niwa T, Kondo M. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:229-34.

-
119. Nakamura H, Hayakawa K, Sawaguchi S, Gaja T. Removal of retinal indocyanine green dye by autologous serum irrigation in macular hole surgery. *Retina* 2005;25:736-41.
 120. Weinberg AWA, Kirchhof B, Mazinani BE, Schrage NF. Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:388-90.
 121. Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P Jr, Aaberg TM Sr, Aaberg TM Jr, Martin DF, Sippy BD. Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2002;133:89-94.
 122. Gandorfer A, Messmer ME, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green selectively stains the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2001;131:387-8.
 123. Stalmans P, Van Aken EH, Veckeneer M, Feron EJ, Stalmans I. Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 282- 5.
 124. Horiguchi M, Nagata S, Yamamoto N, Kojima Y, Shimada Y. Kinetics of indocyanine green dye after intraocular surgeries using indocyanine green staining. *Arch Ophthalmol* 2003;121:327-31.

-
125. Ueno S, Kondo M, Piao CH, Ikenoya K, Miyake Y, Terasaki H. Selective Amplitude Reduction of the PhNR after macular hole surgery: ganglion cell damage related to ICG-assisted ILM peeling and gas tamponade. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3545-9.
 126. Haritoglou C, Gandorfer A, Schaumberger M, Priglinger SG, Mueller AJ, Gass CA, Kampik A. Trypan blue in macular pucker surgery: an evaluation of histology and functional outcome. *Retina* 2004;24:582-90.
 127. Kimura H, Kuroda S, Nagata M. Triamcynolone acetate-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2004;137:172-3.
 128. Ip MS, Baker BJ, Duker JS, Reichel E, Bauman CR, Gangnon R, Puliafito CA. Anatomic outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2002;120:29-35.
 129. Mori M, Terasaki H, Ito Y, Horio N, Niwa H, Suzuki T, Miyake Y. Foveal shape after idiopathic macular hole surgery with and without internal limiting membrane removal. *Retina* 2003;23:870-2.
 130. Thompson JT, Smiddy WE, Glaser BM, Sjaarda RN, Flynn Jr HW. Intraocular tamponade duration and success of macular hole surgery. *Retina* 1996;16:373-82.

-
131. Karia N, Laidlaw A, West J, Ezra E, Gregor MZ. Macular hole surgery using silicone oil tamponade. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1320-23.
 132. Sato Y, Isomae T. Macular hole surgery with internal limiting membrane removal, air tamponade, and 1-day prone positioning. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:503-6.
 133. Banker AS, Freeman WR, Kim JW, Munguia D, Azen SP. Vision-threatening complications of surgery for full thickness macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmol* 1997;104:1442-52.
 134. Tornambe PE, Poliner LS, Grote K. Macular hole surgery without face-down positioning, a pilot study. *Retina* 1997;17:179-85.
 135. Paques M, Chastang C, Mathis A, Sahel J, Massin P, Dosquet C, Korobelnik JF, Le Gargasson JF, Gaudric A. Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole. *Ophthalmology* 1999;106:932-8.
 136. Scott RA, Ezra E, West JF, Gregor ZJ. Visual and anatomical results of surgery for longstanding macular holes. *Br J Ophthalmol* 2000;84:150-3.
 137. Christmas NJ, Smiddy WE, Flynn HW Jr. Reopening of macular holes after initially successful repair. *Ophthalmology* 1998;105:1835-8.

-
138. Melberg NS, Thomas MA. Visual field loss after pars plana 156. Nakamura H, Hayakawa K, Sawaguchi S, Gaja T. Removal of retinal indocyanine green dye by autologous serum irrigation in macular hole surgery. *Retina* 2005;25:736-41.
139. Hirata A, Yonemura N, Hasumura T, Murata Y, Negi A. Effect of infusion air pressure on visual field defects after macular hole surgery. *AM J Ophthalmol* 2000;130:611-6.
140. Hasumura T, Yonemura N, Hirata A, Murata Y, Negi A. Retinal damage by air infusion during vitrectomy in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4300-4.
141. Hutton WL, Fuller DG, Snyder WB, Fellman RL, Swanson WH. Visual field defects after macular hole surgery: a new finding. *Ophthalmology* 1996;103:2152-8.
142. Bopp S, Lucke K, Hille U. Peripheral visual field loss after vitreous surgery for macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:362-71.
143. Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, Paunescu LA, Drexler W, Bauman CR, Puliafito CA, Reichel E, Rogers AH, Schuman JS. Comparison of ultrahigh-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology* 2004;111:2033-43.

-
144. Margherio RR, Margherio AR, Williams GA, Chow DR, Banach MJ. Effect of perifoveal tissue dissection in the management of acute idiopathic full thickness macular holes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:495-8.
 145. Desal VN, Hee MR, Puliafito CA. Optical coherence tomography of macular holes. In: Madreperla SA, McCuen BW, eds. *Macular Hole: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Oxford: Butterworth-Heinemann 199; 37- 47.
 146. Costa RA, Calucci D, Skaf M. Optical Coherence Tomography 3: Automatic Delineation of the Outer Neural retinal Boundary and Influence on Retinal Thickness Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2399-406.
 147. Freeman WR, Azen SP, Kim JW. Bailey I for the vitrectomy for treatment of macular hole study group. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:11-21.
 148. Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD. Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology* 1993;100:1671-6.
 149. Smiddy WE, Michels RG, Glaser BM, de Bustros S. Vitrectomy for impending idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 2004;138:709-16.

-
150. Gyuer Dr, de Bustros S, Diener-West M, Fine SL. Observations on patients with idiopathic macular holes and cysts. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1264-8.
 151. Lewis ML, Cohen SM, Smiddy WE, Gass JDM. Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:241-5.
 152. Azzolini C, Patelli F, Brancato R. Correlation between optical coherence tomography data and biomicroscopic interpretation of idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol* 2001;132:348-355. 167. Smiddy WE, Michels RG, Glaser BM, de Bustros S. Vitrectomy for impending idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 2004;138:709-16.
 153. Miura G, Mizunoya S, Arai M. Early postoperative macular morphology and functional outcomes after successful macular hole surgery. *Retina* 2007;27:165 - 8.
 - 154 . Smiddy WE, Pimentel S, Williams GA. Macular hole sugery without using adjunctive additives. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:713-7.
 155. Stec LA, Ross RD, Williams GA, Trese MT, Margherio RR, Cox Jr MS. Vitrectomy for chronic macular holes. *Retina* 2004;24:341-7.

-
156. Roth DB, Smiddy WE, Feuer MS. Vitreous surgery for chronic macular holes. *Ophthalmology* 1997;104:2047-52.
 157. Ulrich S, Haritoglou C, Gass C, Schaumberger M, Ulbig M, Kampik A. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2002;86:390-3.
 158. Makino S, Inoda S, Shimizu Y. Results of vitreous surgery for idiopathic macular holes and retinal sensitivity: *J Jap Ophthalmol Soc* 1995;99:829-33.
 159. Poon WKM, Frco, Ong GL, Beng, Ripley LG, Casswell AG, Frco. Chromatic contrast thresholds as a prognostic test for visual improvement after macular hole surgery: color vision and macular hole surgery outcome. *Retina* 2001;21:619-26.
 160. Villate N, Lee JE, Venkatraman A, Smiddy WE. Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:280-9.