FERNANDO JOSÉ DE NOVELLI

**Cirurgia da retirada da membrana epirretiniana
com e sem remoção de membrana limitante interna:
estudo comparativo da acuidade visual,
metamorfopsia, características da tomografia de
coerência óptica e taxa de recorrência**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Novelli, Fernando José de
Cirurgia da retirada da membrana epirretiniana
com e sem remoção de membrana limitante interna :
estudo comparativo da acuidade visual,
metamorfopsia, características da tomografia de
coerência óptica e taxa de recorrência / Fernando
José de Novelli. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Walter Yukihiro Takahashi.

Descritores: 1.Membrana epirretiniana
2.Vitrectomia 3.Transtornos da visão 4.Tomografia
de coerência óptica 5.Acuidade visual

USP/FM/DBD-167/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

Ao meu pai **Antonio José De Novelli**, que ensinou com exemplos a importância de respeitar e ajudar as pessoas, assim como os valores éticos da vida.

À minha mãe **Dorinha Cleide De Novelli** que nunca mediu esforços para proporcionar a melhor formação pessoal e educacional.

À minha esposa **Carla de Souza Costa**, que está ao meu lado em todos os momentos, apoiando, dando suporte e amor. Aos meus filhos **Fernanda Souza Costa De Novelli**, **Enzo Souza Costa De Novelli** e **Manuela Souza Costa De Novelli**, que são a força motriz dos meus projetos, conquistas e existência.

Aos meus irmãos **Lara Cristina De Novelli**, **Isabel Cristina De Novelli** e **Otávio José De Novelli** que juntos formam uma família unida e harmônica.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Ao colega **Mauro Goldbaum**, que mostrou o caminho e despertou o interesse pela estudo das patologias retinianas.

Ao **professor Walter Yukiko Takahashi** que sempre foi um exemplo profissional, peça fundamental em minha formação. Proporcionou o meu aperfeiçoamento como cirurgião, orientou e estimulou minha iniciação científica compartilhando seus conhecimentos.

Ao **professor Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, por seu exemplo de dedicação ao ensino e à pesquisa.

À **Regina Ferreira Almeida** pelo apoio e dedicação ao serviço de pós graduação.

Aos colegas retinólogos do Hospital das Clínicas de São Paulo e do Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem que estimularam e ajudaram o projeto.

Aos pacientes envolvidos, que proporcionaram a execução desta pesquisa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Biblioteca e Documentação, Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação; 2011.

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

Sumário

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 Etiologia	2
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Sintomas	4
1.4 Achados clínicos	5
1.5 Patogenia.....	11
1.6 Angiofluoresceinografia	13
1.7 Tomografia de coerência óptica - OCT	14
1.8 Tratamento.....	15
1.9 Remoção da MLI.....	23
2 OBJETIVOS	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1 Tipo de estudo	28
3.2 População e amostra	28
3.3 Análise estatística	34
4 RESULTADOS.....	35
4.1 Acuidade visual.....	36
4.2 Metamorfopsia	40
4.3 Taxa de recidiva.....	41
4.4 Tomografia de coerência óptica.....	42
4.5 Publicações.....	45
5 DISCUSSÃO	58
6 CONCLUSÃO	69
7 REFERÊNCIAS.....	71

Listas

ABREVIATURAS

%	por cento
>	maior
=	igual
<	menor
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
23G	23 gauge
AV	acuidade visual
DP	desvio padrão
et al.	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MER	membrana epirretiniana
MLE	membrana limitante externa
MLI	membrana limitante interna
OCT	tomografia de coerência óptica
ZE	zona elipsoide

FIGURAS

- Figura 1 -** Imagem do estágio inicial da membrana epirretiniana. Na retinografia acima nota-se a presença de tortuosidade vascular presente nas arcadas superiores e inferiores de ambos os olhos e a retificação vascular no feixe papilo macular. Os vasos tortuosos são realçados à angiofluoresceinografia 6
- Figura 2 -** Imagem da membrana epirretiniana. Retinografia mostra a presença da membrana epirretiniana com epicentro na região temporal à mácula, provocando a tortuosidade dos vasos retinianos 7
- Figura 3 -** Imagem de membrana epirretiniana associada a micro-hemorragias e alterações vasculares. Retinografia de paciente com membrana epirretiniana com epicentro mostrado em setas pretas, nota-se a presença de micro-hemorragias apontadas pelas setas verdes..... 8
- Figura 4 -** Imagem exibindo o pseudoburaco macular. Na retinografia nota-se a membrana epirretiniana na região macular, com alteração arredondada e de coloração avermelhada na área foveal (pseudoburaco macular). A OCT mostra a membrana hiper-reflexiva na interface vítreo retiniana, com alteração do contorno foveal 10
- Figura 5 -** Angiofluoresceinografia de paciente portador de membrana epirretiniana. Na angiofluoresceinografia nota-se a rede vascular retiniana tortuosa, associada ao aumento da fluorescência temporal à mácula, região onde a membrana leva à tração dos vasos que perdem a competência..... 13

Figura 6 -	Imagem da Tomografia de coerência (OCT) óptica em paciente portador de membrana epirretiniana. A tomografia de coerência óptica mostra a presença da membrana hiperreflexiva linear acima da retina neurosensorial, com plano de clivagem	14
Figura 7 -	Tomografias de coerência óptica (OCT) de paciente com melhora espontânea. As imagens mostram a melhora anatômica, com restabelecimento da depressão foveal em paciente que não foi submetido a cirurgia.....	16
Figura 8. -	Imagem da cirurgia para remoção da membrana epirretiniana corada com Azul Tripan. Nota-se a membrana epirretiniana bem definida tingida em azul pelo corante	20
Figura 9 -	Imagem da cirurgia de remoção da membrana epirretiniana. Na imagem (A) observa-se a pinça iniciando a retirada da membrana epirretiniana (pinça 23 g, modelo Eckardt Synergetics®). As imagens (B e C) mostram a retirada completa da membrana epirretiniana, e a imagem (D) a região macular sem a membrana.....	22
Figura 10 -	Imagem da Tomografia de coerência (OCT) óptica em paciente portador de membrana epirretiniana, e retina externa preservada. A OCT pré-operatório, com a membrana limitante externa e zona elipsoide íntegras (escore 1).....	31
Figura 11 -	Imagem da Tomografia de coerência (OCT) óptica em paciente portador de membrana epirretiniana com alteração moderada da retina externa. A OCT pré-operatório mostra na seta azul a descontinuidade da ZE menor que 200 micra (escore 2) e, na seta branca, a descontinuidade da MLI em extensão menor que 200 micra (escore 2).	32

Figura 12 - Imagem da Tomografia de coerência óptica (OCT) em paciente portador de membrana epirretiniana com significativa alteração da retina externa. A seta azul mostra tanto a MLI como a ZE descontínua com extensão maior que 200 micra (escore 3). 32

TABELAS

Tabela 1 -	Evolução da média da acuidade visual em logMAR ao longo do estudo	38
Tabela 2 -	Evolução da espessura foveal na OCT	42
Tabela 3 -	Evolução da média da integridade da zona elipsoide em ambas as técnicas	44
Tabela 4 -	Evolução da integridade da membrana limitante externa	44

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Evolução da média de acuidade visual em logMAR ao longo do estudo 37
- Gráfico 2** - Este gráfico apresenta a evolução da metamorfose em ambos os grupos, mostrando um padrão semelhante de diminuição da metamorfose ao longo do estudo (PO: $p = 0,22$; 1 mês: $p = 0,57$; 3 meses: $p = 0,12$; 4 meses: $p = 0,65$)..... 40
- Gráfico 3** - Frequência de recidiva entre as técnicas..... 41
- Gráfico 4** - Evolução da espessura foveal à OCT ao longo do tempo.... 43

Resumo

Novelli FJ. *Cirurgia da retirada da membrana epirretiniana com e sem remoção de membrana limitante interna: estudo comparativo da acuidade visual, metamorfopsia, características da tomografia de coerência óptica e taxa de recorrência* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivo: Estudar e comparar a acuidade visual, metamorfopsia, espessura foveal, camada limitante externa e zona elipsoide por meio da Tomografia de Coerência Óptica (OCT), e a taxa de recorrência dos pacientes operados de remoção de membrana epirretiniana, com e sem a retirada da membrana limitante interna. **Métodos:** Pacientes com MER operados por um único cirurgião e randomizados, aleatoriamente, em dois grupos. Todos os pacientes tiveram a retirada da membrana epirretiniana: 35 pacientes do Grupo 01, sem a adicional retirada de membrana limitante interna, e 28 pacientes do Grupo 02, com a retirada dessa membrana. Os pacientes foram seguidos e avaliados no primeiro, terceiro e sexto mês. **Resultados:** Setenta pacientes operados no total, sendo sete excluídos por perda de seguimento. Os pacientes de ambos os grupos evoluíram com melhora gradativa da visão ao longo do tempo. No Grupo 01, a média de acuidade visual inicial foi 0,60 logMAR ($\pm 0,3$ desvio padrão - DP), no primeiro mês foi 0,49 logMAR ($\pm 0,26$ DP), no terceiro mês, 0,39 logMAR ($\pm 0,30$ DP) e no sexto mês, 0,27 logMAR ($\pm 0,25$ DP). No Grupo 02, a média de acuidade visual inicial foi 0,63 logMAR ($\pm 0,25$ DP), no primeiro mês foi 0,44 logMAR ($\pm 0,26$ DP), no terceiro mês, 0,41 logMAR ($\pm 0,35$ DP), e no sexto mês, 0,43 logMAR (0,44 DP). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à melhora da acuidade visual entre os dois grupos. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação às alterações na OCT entre os grupos. O Grupo 02 apresentou maior taxa de recidiva (17%) quando comparada com o Grupo 01 (3,6%), embora esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,09$). **Conclusão:** Ambos os grupos apresentaram melhora funcional e anatômica semelhantes, mas o grupo no qual não se removeu a membrana limitante interna mostrou uma possível tendência à maior taxa de recidiva.

Descritores: membrana epirretiniana, membrana limitante interna, vitrectomia posterior, metamorfopsia, tomografia de coerência óptica.

Abstract

Novelli FJ. *Surgical removal of epiretinal membrane with and without removal of internal limiting membrane: comparative study of visual acuity, metamorphopsia features of optical coherence tomography, and recurrence rate* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Objective: To study and compare the visual acuity, metamorphosis, foveal thickness, the outer limiting layer and the ellipsoid zone, studied by Optic Coherence Tomography (OCT), and the recurrence rate of patients undergoing removal of epiretinal membrane with and without the removal of the internal limiting membrane. **Methods:** Seventy patients undergoing removal of epiretinal membrane, by a single surgeon and randomly assigned into two groups. Group 1, without additional removal of internal limiting membrane, 35 patients, and group 2 with the removal of the internal limiting membrane, 28 patients. Both groups were followed and evaluated in the first, third and sixth month. **Results:** Patients of both groups developed with a gradual improvement of vision over time. In group 1, the mean initial visual acuity was 0.60 logMAR (± 0.3 standard deviation - SD), the average visual acuity of the first month was 0.49 logMAR (± 0.26 SD), in the third month 0.39 logMAR (± 0.30 DP), and in the sixth month logMAR 0.27 (± 0.25 SD). In group 2, the mean initial visual acuity was 0.63 logMAR (± 0.25 SD), average visual acuity of the first month was 0.44 (± 0.26 DP) logMAR, in the third month 0.41 logMAR (± 0.35 DP), and in the sixth month 0.43 logMAR (± 0.44 DP). There was no statistical difference in improvement in visual acuity between the two groups, there was no statistically significant differences related to tomographic alterations between the groups, but the group 2 showed a higher relapse rate (17%) compared to the group 1 (3.6%). Although the difference is not statistically significant ($p=0.09$). **Conclusion:** Both groups showed similar functional and anatomical improvement, but the group which the internal limiting membrane was not removed showed a higher recurrence rate.

Descriptors: epiretinal membrane, internal limiting membrane, posterior vitrectomy, metamorphosis, optic coherence tomography.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Anderson, em 1931, foi o primeiro autor a reconhecer a membrana epirretiniana (MER) causando alteração no brilho da superfície interna da região macular ⁽¹⁾. Desde então, as denominações dadas para esta condição foram várias e embasadas em descrições anatômicas e clínicas referentes aos diversos graus de acometimento. Já foi chamada de dobra retiniana primária, gliosi retiniana secundária, maculopatia celofane, membrana vítrea pré-retiniana, membrana pré-retiniana tracional, obstrução da veia central silenciosa, contração da interface vitreoretiniana, contração da camada limitante, pucker macular ⁽²⁻¹⁸⁾; atualmente, é denominada membrana epirretiniana.

1.1 ETIOLOGIA

A membrana epirretiniana pode estar associada a várias condições e doenças oculares, sendo as principais listadas a seguir:

As causas vasculares mais comuns são as oclusões venosas de ramo e veia central da retina, a retinopatia diabética, que leva à formação de membranas frondosas e fortemente aderidas à superfície interna da retina, os angiomas, assim como os macroaneurismas e as telangiectasias ⁽¹⁹⁻²⁶⁾.

No tratamento retiniano com fotocoagulação a laser, assim como na crioterapia ⁽²⁷⁾; no trauma ocular penetrante. Na cirurgia ocular, seja do seguimento anterior como do posterior, particularmente na extração da catarata e para correção do descolamento de retina, há formação da membrana epirretiniana entre 3% e 8,5% dos casos ^(8, 28-31), sobretudo em olhos com descolamento de retina associados à proliferação vitreoretiniana, com dobras de retina, bordas das roturas enroladas e traves sub-retinianas ^(3, 32-34), assim como no tratamento do buraco macular ^(8, 13, 35-46). Tumores intraoculares, como angiomas, hamartomas e distrofias, tais como a retinose pigmentar, também podem levar à formação de membrana epirretiniana ^(2, 9, 22, 23, 26, 47-50). As inflamações oculares constituem outra categoria de doenças associadas à formação das membranas epirretinianas. Qualquer causa de inflamação, sobretudo as que cursam com duração longa e crônica, são facilitadoras e promotoras da formação das membranas epirretinianas ⁽⁵¹⁻⁵⁸⁾.

As membranas idiopáticas presentes na infância são menos frequentes, entretanto podem advir da aderência do vítreo primário na retina ^(59, 60) e também em crianças vítimas da Síndrome da Criança Chacoalhada ⁽⁶¹⁾.

Nos jovens, a presença da MER é infrequente. Nestas situações, é possível que ocorra um defeito congênito na MLI (Membrana Limitante Interna) que permite a migração celular e o crescimento da membrana ^(47, 60-66). As membranas são denominadas idiopáticas ou primárias quando ocorrem em um olho saudável, sem associação a nenhuma injúria ou doença ocular ^(14, 18, 67).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A membrana epirretiniana é mais frequente em indivíduos com idade acima de 50 anos ⁽¹⁵⁾. Está presente em 3,5 a 5,5% de olhos submetidos a autópsia ⁽¹⁸⁾; são bilaterais em 20 a 30% dos casos e frequentemente assimétricas. Quando unilateral, após cinco anos de seguimento, o envolvimento do segundo olho ocorre em 13,5% dos casos ⁽⁶⁸⁾. Estudos populacionais mostram a prevalência de 7 a 11,8% da membrana epirretiniana na população ⁽⁶⁹⁾, sendo o sexo feminino mais acometido ⁽¹⁴⁾.

1.3 SINTOMAS

A maioria dos pacientes portadores de membrana epirretiniana não apresenta nenhum tipo de sintoma, assim o diagnóstico usualmente é feito quando o paciente se submete a um exame ocular de rotina. Quando o paciente demonstra queixas visuais estas costumam ser vagas e, muitas vezes, pouco precisas, como um borramento da visão, alteração da linearidade das imagens ou distorção dos objetos. Apenas um número pequeno de pacientes acaba relatando diplopia, macropsia ou mesmo fotopsias ⁽¹⁸⁾.

Na maior parte dos pacientes, a acuidade visual é boa, já que 67% apresentam visão melhor ou igual a 20/30, e apenas 5% dos portadores de MER têm visão inferior a 20/200.

A membrana epirretiniana tende a aumentar e comprometer a visão com o passar do tempo, sendo que entre 10% e 25% dos pacientes perdem duas linhas de visão no período de 2 anos ^(15, 68).

1.4 ACHADOS CLÍNICOS

O aspecto do fundo de olho vai depender da gravidade e do estágio no qual se encontra a membrana epirretiniana. Nas membranas com início recente podem ser observados apenas uma leve alteração do brilho da camada interna da retina, e, eventualmente, um discreto pregueamento na superfície retiniana, porém, os vasos retinianos são encontrados com sua configuração relativamente preservada. A membrana epirretiniana, quando mais espessa, torna-se mais evidente, suas bordas podem ser mais definidas e passível de vê-la com maior detalhamento.

Tanto a membrana limitante interna como a retina neurosensorial acabam sofrendo contração devido à membrana epirretiniana. Toda a estrutura fica alterada, os vasos tornam-se mais tortuosos, sobretudo na região próxima ao epicentro da membrana e retificados ao redor de seu centro, as veias podem tornar-se levemente dilatadas, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1 - Imagem do estágio inicial da membrana epirretiniana. Na retinografia acima nota-se a presença de tortuosidade vascular presente nas arcadas superiores e inferiores de ambos os olhos e a retificação vascular no feixe papilo macular. Os vasos tortuosos são realçados à angiofluoresceinografia

Quando o epicentro da membrana epirretiniana encontra-se na região extramacular, como mostra a Figura 2, pode levar ao deslocamento da fóvea por força tracional, em direção ao centro da membrana. Nesta situação, é possível que o paciente se queixe de diplopia.

Figura 2 - Imagem da membrana epirretiniana. Retinografia mostra a presença da membrana epirretiniana com epicentro na região temporal à mácula, provocando a tortuosidade dos vasos retinianos

Podem aparecer algumas alterações da rede vascular, tais como a dilatação dos capilares, com a presença de microaneurismas, e discretas micro-hemorragias nas camadas internas da retina, como observamos na Figura 3. Os vasos que sofrem tração podem se tornar incompetentes,

levando ao extravasamento de fluido e aumento da espessura retiniana. Em geral, estas alterações vasculares e estruturais estão presentes nos casos mais crônicos, em membranas epirretinianas mais espessas e contráteis.

Figura 3 - Imagem de Membrana Epirretiniana associada a micro-hemorragias e alterações vasculares. Retinografia de paciente com membrana epirretiniana com epicentro mostrado em setas pretas, nota-se a presença de micro-hemorragias apontadas pelas setas verdes

Nestas situações mais avançadas, sucede o comprometimento do fluxo axoplasmático, e pequenas áreas de esbranquiçamento da retina podem estar presentes. Quando isso acontece correspondem tanto a

diminutos pontos de exsudatos algodonosos, assim como ao dano da camada de fibras nervosas.

Em menor frequência, encontram-se os exsudatos duros e, quando presentes em pacientes mais idosos, o diagnóstico diferencial com a degeneração macular relacionada à idade na forma exsudativa é imperioso.

Com o avanço e cronicidade, as membranas evoluem para um aspecto mais denso e opaco, há um aumento do pregueamento da retina neurosensorial, formação de dobras, e a acuidade visual vai se reduzindo, intensificando a metamorfopsia ^(8, 13, 29, 31, 33, 42, 46, 70).

Em alguns casos, a cronicidade da membrana promove tração e edema duradouro, levando à alteração do epitélio pigmentado, com sua mobilização, criando áreas de rarefação e acúmulo de pigmento. A presença de alteração pigmentar é um fator de pior prognóstico.

As membranas epirretinianas, secundárias ao descolamento de retina ou ao tratamento de roturas retinianas, podem, eventualmente, pigmentar-se e este fenômeno se dá pela presença da melanina ou da hemossiderina integrada aos macrófagos, que faz parte da formação celular das membranas ⁽⁷¹⁾.

A contração espontânea da membrana epirretiniana ao redor da região foveal, poupada da tração, leva a alteração biomicroscópica semelhante ao buraco macular, nesta situação o paciente apresenta acuidade visual relativamente preservada. A denominação para esta

condição é pseudoburaco macular e está presente entre 8% e 20% dos casos de membrana epirretiniana ^(67, 72), como mostra a OCT da Figura 4.

Figura 4 - Imagem exibindo o pseudoburaco macular. Na retinografia nota-se a membrana epirretiniana na região macular, com alteração arredondada e de coloração avermelhada na área foveal (pseudoburaco macular). A OCT mostra a membrana hiper-reflexiva na interface vítreo retiniana, com alteração do contorno foveal

A MER está presente em 30% dos casos de buraco macular completo, porém, nesta situação, a membrana surge após a abertura do

buraco macular e a visão é mais comprometida quando comparada aos casos de pseudoburacos maculares ⁽⁷³⁾.

O processo de formação da membrana epirretiniana inicia-se com o descolamento do vítreo posterior, assim é comum encontrarmos o descolamento total do vítreo posterior na presença da membrana epirretiniana. Esta situação verifica-se entre 57% e 90% dos casos ^(5, 10, 15, 65, 74, 75).

Em alguns casos, o descolamento do vítreo posterior ocorre de forma parcial e uma quantidade de vítreo permanece aderida à retina interna, levando à tração vitreorretiniana ^(10, 65, 76-78). A tração vitreorretiniana associada à membrana epirretiniana, tem pior evolução, com aumento da espessura macular e edema neurosensorial, ocasionando piora na função visual e acuidade visual ^(79, 80).

Outra situação possível e pouco frequente é a avulsão da membrana epirretiniana exercida pelo vítreo no momento em que ocorre o descolamento do vítreo posterior; desta forma, ocorre a melhora anatômica e visual pelo descolamento espontâneo da MER ⁽⁸¹⁾.

1.5 PATOGENIA

A patogênese da formação da membrana epirretiniana foi inicialmente postulada por Rooth e Foos em 1971 ⁽⁷⁾. Eles afirmaram que a proliferação

de células gliais ocorria por meio de pequenas quebras na membrana limitante interna. As células gliais associadas às células de Muller foram demonstradas em trabalho publicado por Bellhorn, em 1975 ⁽⁸²⁾. Geralmente, a quebra da membrana limitante ocorre no momento da separação do vítreo posterior ⁽⁶⁾, quando células gliais crescem na cavidade vítrea, levando à formação da membrana epirretiniana.

Posteriormente às descrições iniciais, outros estudos vieram demonstrar que as membranas epirretinianas eram compostas por diferentes tipos celulares, como os astrócitos, fibrócitos, miofibroblastos, células inflamatórias, macrófagos, hialócitos, células do epitélio pigmentar e células do endotélio vascular ^(34, 42, 77, 83); porém há dificuldade em diferenciar com precisão as células realmente envolvidas, uma vez que astrócitos, hialócitos e fibrócitos diferenciam-se em células semelhantes em função e aparência, à medida que a membrana vai adquirindo maturidade.

Associada à composição celular, a membrana também é formada por colágeno, produzido pelas células que compõem a MER. Os tipos celulares presentes na membrana epirretiniana estão relacionados às causas que os levaram a se desenvolver. Todavia, as características contráteis ocorrem quando estas células adquirem capacidades de miofibroblastos e usam a base do colágeno como uma ponte estrutural para, então, exercer a força tracional da membrana que levará à alteração funcional.

1.6 ANGIOFLUORESC EINOGRAFIA

Na Angiofluoresceinografia, as alterações vasculares são mais evidentes, não apenas a ectopia foveal com alteração do calibre e trajeto dos vasos, como também o edema macular e o extravasamento de contraste, como se vê na Figura 5.

Figura 5 - Angiofluoresceinografia de paciente portador de membrana epirretiniana. Na angiofluoresceinografia nota-se a rede vascular retiniana tortuosa, associada ao aumento da fluorescência temporal à mácula, região onde a membrana leva à tração dos vasos que perdem a competência

1.7 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA - OCT

Certamente, o exame complementar de maior importância é a Tomografia de Coerência Óptica (OCT). No pré-operatório, o exame permite a avaliação do contorno foveal, espessura retiniana e volume macular. Além disso, o uso de OCTs de alta definição (*High Definition OCT - HD-OCT*) permite o melhor planejamento cirúrgico e a avaliação detalhada da estrutura das camadas da retina ⁽⁸⁴⁾, como vemos na Figura 6.

Estudos comparando achados de OCTs de alta velocidade de aquisição de imagens (Spectral Domain OCT - SD-OCT) demonstram que áreas edematosas na camada nuclear interna da retina com espessura maior que 50 μm correspondem à queixa de metamorfopsia, e que mapas topográficos da membrana limitante interna também se relacionam com metamorfopsia ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾.

Figura 6 -. Tomografia de coerência óptica (OCT) em paciente portador de membrana epirretiniana. A tomografia de coerência óptica mostra a presença da membrana hiperreflexiva linear acima da retina neurosensorial, com plano de clivagem

1.8 TRATAMENTO

A presença da membrana epirretiniana não requer, necessariamente, tratamento cirúrgico. A indicação do tratamento dependerá da avaliação dos potenciais benefícios e riscos. Os casos que apresentam acuidade visual melhor que 20/40 e boa qualidade visual, comumente são acompanhados com avaliação semestral. Em alguns casos isolados, como mostrado na Figura 7, pode ocorrer a separação espontânea da MER com a retina neurosensorial e melhora anatômica e visual ⁽⁶⁴⁾.

Figura 7 - Tomografias de coerência óptica (OCT) de paciente com melhora espontânea. As imagens mostram a melhora anatômica, com restabelecimento da depressão foveal em paciente que não foi submetido a cirurgia

Entretanto, em muitos casos, a presença da membrana epirretiniana altera significativamente a qualidade visual e necessita de remoção cirúrgica ⁽⁷⁴⁾. Quando indicado, o tratamento da membrana epirretiniana é a sua remoção após a vitrectomia posterior ^(59, 67, 70, 89-94).

A cirurgia é indicada quando a visão se torna pior que 20/40 ou quando o paciente percebe que a piora da função visual interfere em suas atividades diárias.

Embora a acuidade visual seja o fator mais importante na indicação do tratamento cirúrgico, muitas vezes pacientes com boa acuidade são submetidos ao tratamento em razão da presença de metamorfopsia ou diplopia, ou seja, a indicação leva em consideração, prioritariamente, a qualidade visual.

A avaliação cuidadosa pré-operatória é de fundamental importância no intuito de afastar outras patologias retinianas que possam estar associadas, colaborando com a baixa qualidade visual, determinando se a baixa visual é causada pela presença de membrana epirretiniana ou por outra doença macular.

Desta forma, é obrigatória a adequada propedêutica para avaliar a possível presença de doenças isquêmicas maculares, da degeneração macular relacionada à idade (forma seca ou exsudativa), de buraco macular e também de edema macular secundário a causas inflamatórias ou oclusivas^(22, 23).

A avaliação pré-operatória da periferia retiniana, para diagnosticar lesões ou situações de fragilidade retiniana que levem a riscos de roturas ou de descolamento, no momento da vitrectomia posterior, é de extrema importância. O tratamento destas lesões previamente à cirurgia é imperioso.

O procedimento cirúrgico usualmente é realizado com o paciente sob anestesia local e sedação.

Geralmente o vítreo posterior já se encontra descolado da retina, e sua remoção é executada de forma segura e sem dificuldades. Em alguns casos de síndrome de tração vitreoretiniana, alguma parte do vítreo posterior ainda se encontra aderido à retina e a manobra de descolamento necessita de atenção e cuidado para se evitar iatrogenias ^(65, 79, 80, 95, 96). Após a retirada cuidadosa do córtex vítreo, a vitrectomia da base vítrea é realizada com a ajuda da depressão escleral, que permite a visualização ideal para que este passo seja executado com eficiência e segurança.

A próxima etapa é a identificação da membrana epirretiniana, embora na maioria dos casos a visualização seja possível apenas com a minuciosa avaliação à fundoscopia, o uso de corantes ou de substâncias que se depositem na membrana melhoram a sua identificação ⁽⁹⁷⁻¹⁰²⁾.

A Indocianina Verde (ICG) é um corante que tem uma grande afinidade por colágeno e proteínas, desta maneira cora muito bem a membrana limitante interna e pouco a membrana epirretiniana. Esta é uma forma negativa de visualização e ocorre pelo contraste que se dá entre a membrana limitante interna, corada homogeneamente, e a membrana epirretiniana, que não se cora. Recentes publicações apontaram para uma possível toxicidade da ICG ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾, com relatos de alteração pigmentar, atrofia óptica e alteração de campo visual ⁽¹⁰⁸⁾.

Uma metanálise de cromovitrectomia em vitrectomia para tratamento do buraco macular, comparando olhos nos quais foi usada a ICG para remoção da membrana limitante interna com olhos onde não se usou o corante, mostrou que embora os resultados anatômicos fossem semelhantes, no grupo onde se empregou o corante, o efeito funcional foi inferior ⁽¹⁰⁹⁾.

O Azul Tripan é um corante que tem grande afinidade pela membrana epirretiniana, como mostra a Figura 8, e atravessa as membranas das células mortas. Seu emprego em oftalmologia iniciou-se na cirurgia de catarata, para auxiliar na capsulorexis, corando a cápsula anterior do cristalino. O uso em cromovitrectomia para auxiliar na identificação da MER veio logo a seguir ⁽¹¹⁰⁾. Embora estudos clínicos apontem para pouco ou nenhum efeito tóxico retiniano ⁽¹¹¹⁾ com o uso do Azul Tripan, pesquisas *in vitro* mostram alteração em células do EPR ⁽¹¹²⁾ e neurosensoriais de roedores ⁽¹¹³⁾.

Figura 8 - Imagem da cirurgia para remoção da membrana epirretiniana corada com Azul Tripan. Nota-se a membrana epirretiniana bem definida tingida em azul pelo corante

A Triancinolona Acetonina é um corticoide sintético, usado para tratamento de várias doenças retinianas, em especial as que levam ao edema macular por incompetência vascular. Este esteroide vem sendo utilizado em cromovitrectomia, misturando seus cristais ao gel vítreo, responsável pela melhor identificação do vítreo. Esta substância não tem a capacidade de corar, apenas de se depositar sobre as membranas, facilitando sua identificação.

O corante Azul Brilhante foi estudado para utilização em cirurgia de catarata em 2006 ⁽¹¹⁴⁾, a fim de melhorar a visibilização da cápsula anterior do cristalino na capsulorex. O uso nas cirurgias do segmento posterior se dá

pela afinidade deste corante com a membrana limitante interna, facilitando bastante sua identificação e manipulação. Estudos em modelo animal e em humanos vêm mostrando um perfil de segurança adequado, sem sinais de toxicidade quando usado em solução iso-osmolar 0,25 mg/ml ^(115, 116). O Azul Brilhante tem sido utilizado para corar a MLI com poucos efeitos tóxicos à retina ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾, quando comparado à Indocianina Verde ⁽¹³³⁾.

A remoção da membrana epirretiniana pode ser realizada, com ou sem o uso de corantes, de acordo com a preferência e experiência de cada cirurgião.

A retirada da membrana pode ser feita com o uso de uma pinça e fazendo a apreensão direta da borda da membrana. Geralmente, a escolha do local inicial onde ocorre a delineação e individualização da membrana é feita pelo cirurgião, levando-se em consideração a avaliação tomográfica e também o aspecto fundoscópico, onde se procura a borda de maior espessura e, se possível, com algum plano de clivagem preexistente como mostra a Figura 9. Criado o plano de clivagem, o procedimento torna-se mais fácil e com menor risco de iatrogenia à retina.

Figura 9 - Imagem da cirurgia de remoção da membrana epirretiniana. Na imagem (A) observa-se a pinça iniciando a retirada da membrana epirretiniana (pinça 23 g, modelo Eckardt Synergetics®). As imagens (B e C) mostram a retirada completa da membrana epirretiniana, e a imagem (D) a região macular sem a membrana

Alguns cirurgiões preferem usar um instrumento pontiagudo (*pick*) para auxiliar esta etapa da cirurgia. Com a sua ponta aguda e cortante, cria-se o plano de clivagem delicadamente. Outra opção é utilizar a ponta de silicone com partículas de diamante de Tano. O atrito das partículas de diamante da sua ponta levanta a borda da membrana. Uma vez individualizada e levantada a borda da MER, a sua completa remoção será feita com a pinça.

1.9 REMOÇÃO DA MLI

A retirada incompleta da MER pode induzir a sua recorrência ⁽¹²⁰⁾. Estudos mostram a presença de fragmentos de MLI entreposta à MER removida ^(90, 121, 122). Possíveis quebras na MLI permitem a migração de células gliais para a superfície da retina, usando a MLI como estrutura para ordenar o crescimento celular e a formação de uma membrana acima da retina neurosensorial, culminando com a recorrência.

Alguns autores propuseram também a retirada da MLI com o objetivo de minimizar a chance de recidiva, reduzindo muito a possibilidade de algum remanescente de MER permanecer aderida à superfície da retina e, dessa forma, elimina-se a base de crescimento que as células gliais usam para reformar a membrana epirretiniana ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾.

Estudos comparando a vitrectomia com e sem a remoção da MLI no intraoperatório apontam para a melhora da acuidade visual final em ambas as técnicas ⁽¹²⁶⁾, com diminuição da taxa de recorrência nos pacientes com retirada da MLI ⁽¹²⁷⁾.

Recentemente, com a possibilidade de estudar mais detalhadamente a anatomia da retina externa com a OCT de alta definição (High Definition OCT - HD-OCT), pesquisas estão sendo direcionadas para avaliar a situação anatômica das camadas dos fotorreceptores nos pré e pós-operatórios e correlacionar com a recuperação da acuidade visual ^(84, 126, 128).

Embora este tema seja de fundamental importância na prática clínico-cirúrgica das patologias do segmento posterior, estas questões fundamentais relacionadas à melhor abordagem cirúrgica permanecem sem uma resposta definitiva, em razão da falta de trabalhos que tenham seguido uma metodologia adequada.

Com o propósito de contribuir nesta questão de forma relevante, planejou-se e executou-se um estudo comparativo, prospectivo e randomizado realizado por um único cirurgião. Assim, o presente estudo permitiu comparar de forma adequada e confiável as duas técnicas cirúrgicas atualmente preconizadas para o tratamento de membrana epirretiniana macular.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Estudar e comparar os seguintes resultados obtidos nos grupos de olhos com MER submetidos a vitrectomia posterior e ressecção da MER com e sem a remoção da MLI:

- 1 - A acuidade visual pós-operatória entre os dois grupos;
- 2 - A taxa de recidiva da MER nos grupos sem e com a remoção da MLI;
- 3 - A espessura e o volume maculares pré e pós-operatórios com a OCT;
- 4 - Avaliar e comparar a anatomia externa da retina à OCT (camada limitante externa e zona elipsoide), e correlacionar a integridade da anatomia externa à OCT com a melhora da acuidade visual, nos pré e pós-operatórios; e
- 5 - A diminuição da metamorfopsia no pós-operatório entre os dois grupos.

3 Materiais e Métodos

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq do HCFMUSP. Todos os pacientes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de seu início.

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo clínico prospectivo, comparativo, de centro único, randomizado e com duração de 6 meses.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Os pacientes foram avaliados e submetidos à cirurgia por um único cirurgião (F.J.D.N.) entre abril de 2011 e junho de 2015, no Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem, no setor de Retina e Vítreo.

Foram estudados 70 pacientes com membrana epirretiniana idiopática, com acuidade visual pior ou igual a 0,3 logMAR (20/40).

No estudo, participaram 70 pacientes, com randomização simples, por meio do uso de moeda. Os pacientes que obtiveram a face “cara” formaram

o Grupo 01, neste grupo os pacientes tiveram a remoção da MER. O Grupo 02 foi composto pelos pacientes que obtiveram a face “coroa”, que foram submetidos à remoção da MER e MLI. No Grupo 01 foram operados 35 pacientes e 28 no Grupo 02. Sete pacientes foram excluídos por perda de seguimento no pós-operatório.

Os pacientes fânicos foram submetidos à cirurgia combinada de vitrectomia e facoemulsificação, no mesmo ato, em procedimento combinado.

Critérios de inclusão

- 1- Idade acima de 18 anos;
- 2- Acuidade visual pior ou igual a 20/40 (0,3 logMAR); e
- 3- Portador de membrana epirretiniana primária evidenciada à fundoscopia com confirmação tomográfica à OCT.

Critério de exclusão

- 1 - Foram excluídos os casos de MER secundária a doenças vasculares e inflamatórias;
- 2 - Pacientes portadores de miopia acima de 6 dioptrias;
- 3 - Pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa ou seca, com atrofia da região macular;
- 4 - Retinopatia diabética com qualquer grau de acometimento;

- 5 - Olhos com fotocoagulação a laser ou crioterapia;
- 6 - Qualquer tipo de doença vascular com acometimento retiniano;
- 7 - Olhos que sofreram cirurgia vitreoretiniana prévia;
- 8 - Uveíte intermediária ou posterior, prévia ou em atividade; e
- 9 - Acuidade visual melhor a 20/40 (0,3 logMAR).

Os pacientes foram avaliados antes da cirurgia, com exame ocular completo que compreendeu: biomicroscopia, tonometria de aplanção com tonômetro de Goldmann, medida da acuidade visual com melhor correção, usando a tabela de *SNELLEN* posicionada a 6 metros de distância, com posterior conversão para logMAR para permitir a avaliação estatística.

Os pacientes foram encaminhados para realização da OCT pelo aparelho Cirrus HD **OCT** (Tomógrafo de Coerência Ótica de Alta Definição) Modelo 4000.

Os exames foram realizados, de modo padronizado, com o objetivo de se obter a melhor qualidade possível. O protocolo usado foi o *fast macular cube*, que proporciona resolução de 128 A-scans/seg, e o *Hd 5 line raster*. Imagens com qualidade de sinal (*signal strength*) maiores que cinco foram consideradas satisfatórias.

A espessura da região macular e o volume macular foram avaliados, assim como a minuciosa análise das camadas externas da retina, a membrana limitante externa (MLE) e a zona elipsoide (ZE).

Com relação à espessura e volume macular, foi utilizado o valor calculado pelo aparelho no mapa do programa *macular cube*. Na avaliação da membrana limitante externa (MLE), assim como na da zona elipsoide (ZE), a medida foi realizada manualmente por dois examinadores. Eles avaliaram as imagens do Hd 5 line raster, no diâmetro central de 2000 micra. Nos casos de dúvidas e discrepâncias, o exame foi submetido à análise de um terceiro examinador.

A avaliação das camadas externas da retina foi mensurada de acordo com sua integridade. Para ambas, foram utilizados os mesmos critérios, sendo o escore 1 aos pacientes com integridade total da camada, mostrado na Figura 10; escore 2 para descontinuidade menor que 200 micra, como se vê na Figura 11 e, escore 3 para descontinuidade acima deste valor, de acordo com a Figura 12.

Figura 10 – Imagem da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) em paciente portador de membrana epirretiniana, e retina externa preservada. A OCT pré-operatória, com a membrana limitante externa e zona elipsoide íntegras (escore 1)

Figura 11 - Imagem da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) em paciente portador de membrana epirretiniana com alteração moderada da retina externa. A OCT pré-operatória mostra, na seta azul, a descontinuidade da ZE menor que 200 micra (escore 2) e, na seta branca, a descontinuidade da MLI em extensão menor a 200 micra (escore 2)

Figura 12 - Imagem da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) em paciente portador de membrana epirretiniana com significativa alteração da retina externa. A seta azul mostra tanto a MLI como a ZE descontínua com extensão maior que 200 micra (escore 3)

A quantificação da metamorfopsia foi avaliada subjetivamente pelos pacientes, com a tabela de Amsler colocada a 30 cm, com a visão corrigida

para esta distância. Os pacientes foram orientados a dar notas que variaram de 0 a 3, dependendo da presença e intensidade da metamorfopsia, onde 0 não havia distorção, 1 tinha pouca distorção, 2 representava moderada distorção e 3 significava intensa distorção.

Todos os pacientes foram submetidos à vitrectomia 23 gauge, com remoção do corpo vítreo após seu descolamento da parte posterior, mecanicamente realizado, quando este ainda estava aderido à retina. A remoção da MER foi realizada com auxílio de pinça 23 g, modelo Eckardt Synergetics[®]. No grupo 1, o procedimento foi feito sem uso de corantes.

Nos pacientes do grupo 2, após os passos cirúrgicos previamente descritos, associou-se à retirada da MLI utilizando a mesma pinça usada para a remoção da MER. Para aumentar a segurança e facilitar o procedimento, a MLI foi corada com Azul Brilhante (OPHTH-BLUE ophtalmos)[®].

Os pacientes fâcicos foram submetidos à cirurgia combinada de vitrectomia e facoemulsificação, no mesmo ato, em procedimento combinado.

Os pacientes foram avaliados no pré-operatório, no primeiro, no terceiro e no sexto mês, com a repetição de todos esses exames.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste utilizado para verificar a normalidade das amostras foi o SWILK: Shapiro Wilk W Test for Normal Data.

A verificação de diferenças entre grupos foi avaliada pelo teste Mann-Whitney.

A verificação de diferenças entre os momentos, dentro de cada grupo, foi avaliada pelo teste Wilcoxon Signed Rank.

A taxa de recorrência comparativa entre os dois grupos foi estudada pelo teste exato de Fischer.

As medidas da melhora de acuidade visual, espessura macular e anatomia da retina externa com avaliação da MLE e ZE foram comparadas pelo teste Mann-Whitney.

O número de pacientes em cada grupo foi estimado por tamanho amostral comparando duas proporções, assumindo um poder de 80% e nível de significância de 0,05.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Dos 70 pacientes incluídos no estudo, sete perderam o seguimento e foram excluídos. Trinta e cinco pacientes foram submetidos à vitrectomia com remoção da membrana epirretiniana (grupo 1), e 28 foram submetidos à vitrectomia posterior, associada à retirada da membrana epirretiniana e da membrana limitante interna (grupo 2). A média de idade do grupo 1 foi de 66 anos, variando entre 43 e 82; do grupo 2, de 67 anos, variando entre 52 e 82. No grupo 1 havia 10 homens e 25 mulheres; no grupo 2, 18 homens e 10 mulheres.

4.1 ACUIDADE VISUAL

A acuidade visual de todos os pacientes foi medida no pré-operatório e nas consultas do primeiro, do terceiro e do sexto mês, sendo a melhor correção anotada pela Tabela de *SNELLEN* e transformada em logMAR para avaliação estatística. A média da acuidade visual pré-operatória no grupo 1 foi 0,6 logMAR e do grupo 2, 0,63 logMAR; portanto, não havia diferença estatística entre os grupos no momento pré-operatório. Os pacientes do grupo 1 evoluíram com melhora gradativa da visão ao longo do tempo. No grupo 2, os pacientes tiveram melhora expressiva no primeiro mês, com manutenção da acuidade visual nos meses seguintes. No grupo 1,

a média de acuidade visual do primeiro mês foi 0,49 logMAR ($\pm 0,26$ DP); no terceiro mês, 0,39 logMAR ($\pm 0,30$ DP), e no sexto mês, 0,27 logMAR ($\pm 0,25$ DP). No grupo 2, a média de acuidade visual do primeiro mês foi 0,44 logMAR ($\pm 0,26$ DP); no terceiro mês, 0,41 logMAR ($\pm 0,35$ DP) e no sexto, 0,43 logMAR ($\pm 0,44$ DP). Não houve diferença estatística na melhora da acuidade visual entre os dois grupos, como mostra a tabela; porém, no grupo 1, tenha se notado uma melhora constante da visão até o sexto mês. Diferente do grupo 2 onde, após o primeiro mês, a média da acuidade visual estabilizou. Desta forma, embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o grupo 1 apresentou uma tendência de melhor acuidade visual no sexto mês, como mostrado no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Evolução da média de acuidade visual em logMAR ao longo do estudo

Tabela 1 - Evolução da média da acuidade visual em logMAR ao longo do estudo

	Pré-operatório	1 mês	3 meses	6 meses
Grupo 1	0,67	0,49	0,39	0,27
Grupo 2	0,63	0,44	0,41	0,43

Observou-se que 25% dos pacientes do grupo 1 e 32% do grupo 2 passaram a ter classificação de 0 a 0,3 logMAR no primeiro mês; 46,4% dos pacientes do grupo 1 e 41,7% do grupo 2 passaram a ter classificação de 0 a 0,3 logMAR no terceiro mês.

Já 61,5% dos pacientes do grupo 1 e 38,1% do grupo 2 passaram a ter classificação de 0 a 0,3 logMAR no sexto mês.

Quando avaliados os pacientes que ganharam quatro ou mais linhas de visão, observou-se que 48% (17 de 35) pertenciam ao grupo 1, e 39% (11 de 28) ao grupo 2. Entre os pacientes que obtiveram a melhor acuidade visual no sexto mês, visão melhor que 0,3 logMAR, 51% estavam no grupo 1 e 35% do grupo 2.

A correlação da acuidade visual pré-operatória com a melhora da visão no sexto mês foi positiva e significativa. Os pacientes operados com melhor acuidade visual alcançaram a melhor visão final corrigida, entre 0 e 0,3 logMAR ($p = 0,007$). Os pacientes que obtiveram um maior incremento de visão, com melhora de quatro ou mais linhas de acuidade visual, independentemente do valor da acuidade visual final, foram operados com a

acuidade visual abaixo de 0,5 logMAR ($p = 0,001$). Ou seja, os que tinham a visão pré-operatória melhor, alcançaram a melhor visão final e os que foram operados com a visão inferior a 0,5 logMAR, embora não tenham alcançado a visão final próxima da normal, ganharam mais de quatro linhas na média, uma variação significativa.

4.2 METAMORFOPSIA

Houve uma melhora do escore da metamorfofia ao longo do seguimento em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles, como mostra o Gráfico 2. Nos dois grupos, a melhora foi maior e estatisticamente significativa no primeiro mês. Não foi verificada relação do escore de metamorfofia com a melhora da acuidade visual ($p = 0,5$) nem com o incremento de visão ($p = 0,6$).

Gráfico 2 - Este gráfico apresenta a evolução da metamorfofia em ambos os grupos, mostrando um padrão semelhante de diminuição da metamorfofia ao longo do estudo (PO: $p = 0,22$; 1 mês: $p = 0,57$; 3 mês: $p = 0,12$; 4 mês: $p = 0,65$)

4.3 TAXA DE RECIDIVA

Seis pacientes de um total de 35 evoluíram com recidiva da membrana epirretiniana no grupo 1, o que representa 17%. No grupo 2, com a retirada da membrana epirretiniana e limitante interna, dos 28 pacientes operados, apenas um evoluiu com recidiva, o que representa 3,6%. Esta diferença é importante, porém, não estatisticamente significativa ($p = 0,09$), como se vê no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Frequência de recidiva entre as técnicas

4.4 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A espessura central da região foveal é a distância da interface vitreorretiniana ao epitélio pigmentar medida na região foveal. Observou-se um aumento significativo da espessura foveal; no grupo 1, a média era de 486 micra e, no grupo 2, a espessura era de 476 micra. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa da espessura foveal pré-operatória. No grupo 1, a evolução da espessura no primeiro, no terceiro e no sexto mês foi 418, 408 e 377 micra, respectivamente. No grupo 2, no primeiro mês, a espessura foi 388 micra, no terceiro mês, 390 micra e 373 micra no sexto mês, como mostra a Tabela 2. No grupo 1, houve uma diminuição média de 109 micra quando comparados o momento pré-operatório e a medida do sexto mês. Já no grupo 2, considerando os mesmos momentos, a diminuição média de espessura encontrada foi 103 micra. A diferença de espessura entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa, tal como indicado no Gráfico 4.

Tabela 2 - Evolução da espessura foveal na OCT

Espessura foveal	Pré-operatório	1 mês	3 meses	6 meses
Grupo 1	486 micra	418 micra	408 micra	377 micra
Grupo 2	476 micra	388 micra	390 micra	373 micra

Gráfico 04 - Evolução da espessura foveal à OCT ao longo do tempo

A espessura foveal pré-operatória não foi um fator que apresentou correlação com o resultado de melhor acuidade visual final, quando considerados os pacientes que evoluíram com visão melhor a 0,3 logMAR na avaliação do sexto mês.

Em ambos os grupos, a ZE foi avaliada, sendo que 71% do grupo 1 e 75% do grupo 2 apresentavam esta camada íntegra no pré-operatório. No primeiro mês, a média do grupo 1 foi 1,31; no terceiro mês foi 1,16 e, ao final do seguimento, estava íntegra em todos os casos. No grupo 2, a média no primeiro mês foi 1,38, no terceiro mês, 1,18 e 1,0 no sexto mês, com integridade em todos os casos, como se vê na Tabela 3.

A MLE estava íntegra em 62% dos casos no pré-operatório do grupo 1 e em 75% no grupo 2. A média pré-operatória era 1,34 no grupo 1 e 1,25 no grupo 2. No grupo 1, as médias eram 1,51 no primeiro mês; 1,30 no terceiro mês e 1,0 no sexto mês. No grupo 2, a média do primeiro mês era 1,28; no terceiro mês, 1,31 e 1,2 no sexto mês, mostrado na Tabela 4.

Não foi encontrada correlação entre a integridade da zona elipsoide ($p = 0,5$) e da membrana limitante externa ($p = 0,6$) no pré-operatório, com a melhora da acuidade visual para valores entre 0 e 0,3 logMAR no exame de 6 meses.

Tabela 3 - Evolução da média da integridade da zona elipsoide em ambas as técnicas

ZE	Pré-operatório	1 mês	3 meses	6 meses
Grupo 1	1,34	1,31	1,16	1,0
Grupo 2	1,25	1,38	1,18	1,0

ESCORE 1 (pacientes com integridade total da camada) ESCORE 2 (descontinuidade menor que 200 micra) ESCORE 3 (descontinuidade > 200 micra)

Tabela 4 - Evolução da integridade da membrana limitante externa

MLE	Pré-operatório	1 mês	3 meses	6 meses
Grupo 1	1,34	1,51	1,30	1,0
Grupo 2	1,25	1,28	1,31	1,2

ESCORE 1 (pacientes com integridade total da camada) ESCORE 2 (descontinuidade menor que 200 micra) ESCORE 3 (descontinuidade > 200 micra)

PUBLICAÇÕES

SURGICAL REMOVAL OF EPIRETINAL MEMBRANE WITH AND WITHOUT REMOVAL OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE

Comparative Study of Visual Acuity, Features of Optical Coherence Tomography, and Recurrence Rate

FERNANDO J. DE NOVELLI, MD,* MAURO GOLDBAUM, MD, PhD,* MARIO L. R. MONTEIRO, MD, PhD,* FABIO BOM AGGIO, MD, PhD,† WALTER Y. TAKAHASHI, MD, PhD*

Purpose: To study and compare visual acuity, foveal thickness, outer limiting layer, ellipsoid zone, and recurrence rate in patients undergoing removal of the epiretinal membrane with and without the removal of the internal limiting membrane (ILM).

Methods: Sixty-three patients who had the epiretinal membrane removed by a single surgeon were randomly assigned into 2 groups: Group 1 without additional removal of the ILM and Group 2 with removal of the ILM. Patients were followed up and evaluated at the first month, third month, and sixth month, postoperatively.

Results: Patients from both groups had a gradual improvement in their vision over time. There was no significant difference in the improvement in visual acuity between the two groups. About tomographic assessment of alterations, no significant differences were found between the groups; however, Group 1 had a higher relapse rate (17%) compared with Group 2 (3.6%) ($P = 0.09$).

Conclusion: Epiretinal membrane removal with and without ILM peeling shows similar functional and anatomical improvements, but the group in which the ILM was not removed seemed to have a higher recurrence rate.

RETINA 0:1–7, 2017

Epiretinal membrane (ERM) is a condition associated with fibrous tissue proliferation on the internal side of the retina. Because it exerts traction, it generally leads to distortion and a decrease in visual acuity.^{1–3}

Changes in the retina vary according to the width, location, and degree of retinal contraction and ultimately result in a gradual thickening of retina, vascular distortion with vessel straightening toward the ERM,

and vessel tortuosity. Dot-and-blot type hemorrhages and small areas of retina whitening, similar to cotton wool exudates, may also occur. Fenestration in the foveal region can also lead to the formation of macular pseudoholes.⁴

The idiopathic condition usually appears in patients older than 50 years, and the prevalence in autopsy eyes has been reported to be 3.5% to 7%. Epiretinal membrane is also more common in women. Between 20% and 30% of cases present as an asymmetrical bilateral condition, and most patients are asymptomatic.² When symptoms are present, patients complain of vision distortion, a decrease in visual acuity and, in certain cases, diplopia.

Management of ERM is surgical and forceps are used for its removal. Peeling of the internal limiting

From the *Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; and †Department of Retina, Sadalla Amin Ghanem Hospital of Eyes, Joinville, Brazil.

None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.

F.J.D.N. and M.G. contributed equally to this work.

Reprint requests: Fernando J. De Novelli, MD, Rua Camboriu 35, Joinville CEP 89216222, Brazil; e-mail: fernando.novelli@gmail.com

membrane (ILM) associated to the procedure is facilitated by the use of dye, which aids in better visualization of the ILM.⁵⁻⁸ Using brilliant blue results in fewer morphologic alterations than when indocyanine green is used. Studies have shown that the final visual acuity improves regardless of whether the ILM is removed during the intraoperative stage;⁹ however, the recurrence rate in patients in whom the ILM was removed is lower.¹⁰ Studies have also observed that most patients do not completely recover normal foveal anatomy postoperatively when monitored through optical coherence tomography (OCT).^{11,12}

However, the findings regarding the extent of functional and anatomical recovery when ILM peeling accompanies ERM removal are controversial. Several studies have shown perimetric alterations as well as visual field defects in the patients in whom the ILM was removed.^{6,13} However, at present, there is no comparative, randomized study assessing the functional and anatomical outcomes associated with the sole removal of the ERM versus combined removal of the ERM and ILM.

Although one might anticipate that ILM removal would lead to a decrease in ERM recurrence because the ILM is a basal lamina in contact with Muller cells, its removal could result in functional alterations. Therefore, our objective was to conduct a controlled, prospective, and randomized study to assess the functional and structural outcomes of ILM removal on the retina.

Methods

The study was reviewed and approved by the Ethics Committee for Research Projects—CAPPesq—of the Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine. The study was in compliance with the principles set forth by the Declaration of Helsinki. Informed consent was signed and obtained from all patients.

This study was a prospective, comparative, randomized clinical trial instituted over a period of 6 months. Patients were both assessed by and operated on by a single surgeon (F.J.D.N.) from April 2011 through June 2015.

The main inclusion criteria were the following: patients older than 18 years with visual acuity worse than or equal to 0.3 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR; [20/40]) and presenting with primary ERM diagnosed with funduscopy and confirmed with OCT. Patients were excluded if the ERM was secondary to vascular, inflammatory, and postoperative conditions, if they presented with myopia

greater than 6 diopters, if they had exudative or dry age-related macular degeneration or with macular atrophy, diabetic retinopathy of any severity, eyes with laser or cryotherapy photocoagulation, if they had any sort of vascular disease affecting the retina, and if they had eyes with previous vitreoretinal surgery and evidence of intermediate or posterior previous or current uveitis.

All patients underwent a 23-gauge pars plana vitrectomy with standard removal of the vitreous body and posterior hyaloid detachment from the posterior pole when necessary. Removal of the ERM was performed with 23-gauge Eckardt forceps. In Group 1, this procedure was performed without the use of dyes. For the patients in Group 2, the ILM was removed after the surgical procedure described above, with the same instrument being used for the ERM removal. However, to increase safety and visibility, the ILM was stained with brilliant blue G dye in all patients in this group. Phakic patients underwent vitrectomy surgery combined with a phacoemulsification procedure.

Simple biased-coin randomization was used.

Before surgery, patients underwent a complete eye examination that consisted of best-corrected visual acuity, biomicroscopy, applanation tonometry with Goldmann tonometer, funduscopy, and OCT. Best-corrected visual acuity was performed using a Snellen chart positioned 6 m away with a subsequent conversion to logMAR to enable statistical calculation. The OCT assessment was performed using a ZEISS Cirrus HD-OCT 4000 (Cirrus HD-OCT).

The examination was standardized to achieve the best quality. The protocol entailed the use of a fast macular cube scan that enables a 128 A-scans/second resolution and an HD 5-line raster scan. Images with signal strength above five were considered to be satisfactory. To determine the central thickness of the foveal region, which is the distance between the vitreoretinal interface and pigment epithelium, and the macular volume, we adopted the value calculated by the device in the macular cube program map. However, while assessing external limiting membrane (ELM) and ellipsoid zone (EZ), manual measurements were made by 2 examiners who assessed images from the HD 5-line raster in the central diameter of 2,000 μm . When doubts or disagreements arose, the results were reviewed by a third examiner. Assessment of the external layers of the retina, including the ELM and the EZ, was based on their integrity. For both layers, the same categorical classification based on a 3-step score was used: Score 1 for patients with total integrity of the layer, Score 2 for discontinuity smaller than 200 μm , and Score 3 for discontinuity above this value (Figure 1).

Fig. 1. Tomographic classification examples: blue arrow—outer limiting membrane, white arrow—EZ. (A) intact outer limiting membrane and EZ (Score 1); (B and C) Score 2—defect smaller than 200 micra in both layers (arrows); (D) Score 3—defect greater than 200 micra in both the outer limiting membrane and EZ (between asterisks).

Assessment of metamorphopsia was performed using the Amsler grid in a well-lit environment, with the grid being located 30 cm from the patient and with the best correction for this distance. The patient was then instructed to rate the magnitude of the distortion of the central lines in the grid from zero to four, where zero was no distortion, one was little distortion, two was moderate distortion, three was severe distortion, and four was with the patient being unable to see the central lines.

Patients were assessed preoperatively and in the first month, third month, and sixth month postoperatively, and all of the tests described above were repeated.

Statistical Analysis

The SWILK: Shapiro-Wilk W Test for Normal Data was used to assess normality. Differences between the groups were assessed using the Mann-Whitney test. The Wilcoxon Signed Rank test was used to assess differences between moments within each group. Fisher's exact test was used to determine comparative recurrence between the two groups. Measures of improvement in visual acuity, macular thickness, and anatomy of the external retina with assessment of ELM and EZ were compared with the Mann-Whitney test. Values of $P < 0.05$ were considered to be statistically significant.

The number of patients in each group was estimated by sampling through a comparison of 2 proportions, assuming an 80% power and a 0.05 level of significance.

Measures of central tendency and dispersion were expressed in mean $\pm$ SD for the continuous variables of symmetric distribution, and in median, maximum and minimum values (median, minimum—maximum)

for the measures with asymmetric distribution and in relative frequency to the category variables.

When considering the comparison between the two groups and the time of the assessment, the analysis of variance for continuous data was used for symmetric distribution and Friedman test and Kruskal-Wallis test for asymmetric distribution. Estimation of differences among category variables was performed with the Fisher's exact and Pearson chi-square tests.

Relative risk was estimated for the risk of recurrence, and the logistic regression model was used to estimate predictive variables of recurrence.

For all tests, there was a minimum significance level of 5%, and the test power of the studied sample ranged from 80% to 90%. Based on the sample size, a Type II error might have taken place while estimating recurrence.

Results

Seventy eyes of 70 patients were randomized and operated. However, seven patients were excluded from the final analysis due to loss of follow-up (2 from Group 1 and 5 from Group 2). Therefore, a total of 35 patients from Group 1 and 28 patients from Group 2 were analyzed. The mean age in Group 1 was 66 years (43–82 years) and was 67 years (52–82) in Group 2. Group 1 included 18 men and 9 women and Group 2 included 10 men and 26 women (Table 1).

Visual Acuity

There was no significant difference in the mean preoperative visual acuity between groups. Mean preoperative visual acuity in Group 1 was 0.67 logMAR ($\approx 20/80$ Snellen) and in Group 2 was 0.63 logMAR ($\approx 20/80$ Snellen) ($P = 0.55$). Patients from

Table 1. Patient Characteristics of Study Eyes With Idiopathic Epiretinal Membranes

	No Additional ILM Peeling (n = 35)		Additional ILM Peeling (n = 28)	
Mean age $\pm$ SD (range), years	66 $\pm$ 9.6 (43–82)		67 $\pm$ 9.4 (52–82)	
Sex (male/female), n	18/9		10/26	
	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative
EZ score	1.34	1.0	1.25	1.2
ELM score	1.34	1.0	1.25	1.0
Visual acuity BCVA, logMAR (Snellen)	0.67 $\pm$ 0.29 (20/80P)	0.27 $\pm$ 0.25 (20/30P)	0.63 $\pm$ 0.31 (20/80P)	0.43 $\pm$ 0.43 (20/50P)
CMT, μ m	486 $\pm$ 125	377 $\pm$ 82.5	475 $\pm$ 117	388 $\pm$ 69.2

The score of the EZ and the ELM varies from 1 when these layers are intact, 2 when there is a discontinuity below 200 μ m, and 3 when the discontinuity is greater than 200 μ m.

BCVA, best-corrected visual acuity; CMT, central macular thickness; ELM, external limiting membrane; EZ, ellipsoid zone.

both groups showed gradual visual improvement over time. In Group 1, mean visual acuity was 0.49 ± 0.26 logMAR ($\approx 20/60$ Snellen) in the first month, 0.39 ± 0.30 logMAR ($\approx 20/50$ Snellen) in the third month, and 0.27 ± 0.25 logMAR ($\approx 20/40$ Snellen) in the sixth month. In Group 2, mean visual acuity was 0.44 ± 0.26 logMAR ($\approx 20/50$ Snellen) in the first month, 0.41 ± 0.35 logMAR ($\approx 20/50$ Snellen) in the third month, and 0.43 ± 0.44 logMAR ($\approx 20/50$ Snellen) in the sixth month. There were no significant differences in improved visual acuity between the groups (Figure 2).

Twenty-five percent of patients in Group 1 and 32% of patients in Group 2 were classified as 0 to 0.3 logMAR (20/20–20/40 Snellen) after the first month; 46.4% in Group 1 and 41.7% in Group 2 were classified as 0 to 0.3 logMAR after the third month; also, after the sixth month, 61.5% in Group 1 and 38.1% in Group 2 were classified as 0 to 0.3 logMAR. Of the patients who gained 4 or more lines of vision, 48% had

undergone surgical Technique 1 and 39% had undergone Technique 2.

There was a significant positive correlation between preoperative and final visual acuity based on the Fisher's exact test. Patients who had better visual acuity before surgery reached the best-corrected final vision between 0 and 0.3 logMAR ($P = 0.007$). Patients who achieved a greater overall improvement in their vision, reaching an improvement of 4 or more lines of visual acuity regardless of the value of the final visual acuity, had a preoperative visual acuity lower than 0.5 logMAR (20/60 Snellen) ($P = 0.001$).

Metamorphopsia

An improvement of the metamorphopsia score was observed in both groups. This improvement was more intense and significant in the first month. Both groups had a similar and significant decrease in the intensity of metamorphopsia between the preoperative period and 6 months after: preoperative ($P = 0.22$), 1 month ($P = 0.57$) 3 months ($P = 0.12$), and 6 months ($P = 0.65$).

There was no correlation between the metamorphopsia score and improvement of visual acuity ($P = 0.4$).

Optical Coherence Tomography

There was no significant difference in preoperative foveal thickness between the groups. In Group 1, the evolution of thickness in the first month, third month, and sixth month was 418, 408, and 377 μ m, respectively. In Group 2, the thickness was 388 μ m in the first month, 390 μ m in the third month, and 373 μ m in the sixth month. In Group 1, there was a thickness decrease of 109 μ m when the preoperative measurements and the sixth month measurements were compared. In the Group 2, the mean thickness decreased by 103 μ m (Figure 3).

Preoperative foveal thickness was not correlated with best final visual acuity results when patients who

Fig. 2. Temporal changes of the logMAR best-corrected visual acuity after the ERM surgery. Logarithm of the minimum angle of resolution best-corrected visual acuity gradually decreases after the ERM surgery. Error bar indicates upper or lower bound of 95% confidence interval.

presented best vision of 0.3 logMAR (20/40 Snellen) in the sixth month were considered.

The EZ was evaluated in both groups. In 71% of patients in Group 1 and 75% in Group 2, this layer was preserved in the preoperative assessment. In the first month, the mean score for EZ integrity in Group 1 was 1.31, 1.16 in the third month, and 1 at the end of follow-up in all cases. In Group 2, the mean score for EZ integrity the first month was 1.38, 1.18 in the third month, and 1 in the sixth month in all cases.

External limiting membrane was preserved in 62% of preoperative patients in Group 1 and in 75% of patients in Group 2. The preoperative mean score for ELM integrity was 1.34 in Group 1 and 1.25 in Group 2. In Group 1, the mean scores for ELM integrity were 1.51 in the first month, 1.30 in the third month, and 1.0 in the sixth month. In Group 2, the preoperative mean scores were 1.28 in the first month, 1.31 in the third month, and 1.2 in the sixth month.

There was no correlation between the integrity of the EZ ($P = 0.4$) and the ELM ($P = 0.37$) preoperatively and a final visual acuity equal or better to 0.3 logMAR (20/40 Snellen).

Recurrence Rate

Six patients (17%) of the 35 who had only the ILM removed (Group 1) developed a recurrence of ERM. Only one patient (3.6%) of 28 who had removal of both the ERM and the ILM (Group 2) experienced a recurrence. However, this impressive difference did not reach significance with the chi-square test ($P = 0.09$) Figure 4.

Fig. 3. Temporal changes in central macular thickness after the ERM surgery. The reduction in central macular thickness occurs rapidly during the first postoperative month in patients undergoing the ERM surgery with or without additional ILM peeling. There are no significant differences in central macular thickness between the two groups at any postoperative period. Error bar indicates upper or lower bound of 95% confidence interval.

Fig. 4. This graph indicates the percentage comparison of recurrence between the groups. The darker bar indicates the group of patients who had recurrence of the ERM.

Discussion

The aim of our study was to assess and compare two currently used surgical techniques for the management of macular ERM in a randomized, prospective, and comparative clinical trial. A clear benefit regarding visual acuity gain was seen in both groups undergoing ERM removal without (Group 1) or with (Group 2) combined ILM resection. This gain was gradual until the sixth month. Group 1 reached a better, however not statistically significant, mean final visual acuity compared with Group 2.

In both groups, a significant improvement of visual acuity was achieved after surgery. In Group 1, 48% of patients gained 4 or more lines of vision. This gain was observed in 39% of patients in Group 2. Regarding visual acuity, we also noted a considerable number of patients who achieved vision equal to or better than 0.3 logMAR (20/40) in both groups, where 51% were from Group 1 and 35% were from Group 2. Other studies have shown significant improvement in visual acuity with both surgical approaches.¹⁴⁻¹⁹ In a study performed by Park et al,¹⁸ who assessed 44 patients retrospectively, there was no significant difference in visual acuity achieved with or without ILM removal. However, this result differs from our finding that the group that had the ILM removed experienced better final visual acuity. In a study by Ahn et al,¹⁹ visual acuity in the group with ILM removal was actually slightly worse than the group in which the ILM was not removed at the 1-month follow-up. However, after the third month, visual gain was similar in both groups. The authors suggested that the lower visual acuity after the first postoperative month may have resulted from the surgical trauma associated with removal of the ILM. This phenomenon was not observed in our study because the group in which the ILM was removed showed a marked recovery in the first postoperative month.

We also found that preoperative visual acuity was an important prognostic factor. Patients with the best preoperative of 0.5 logMAR (20/60 Snellen) achieved the best vision postoperatively in both groups. Other studies had already reported similar results.^{11,12,20} In a review outlining the predictive factors for visual outcome after surgical removal of ERM that included 34 selected articles, the only variable showing consistent association with postoperative vision was preoperative visual acuity.²¹ This result was corroborated by our study in which the only preoperative factor strongly associated with final visual acuity was preoperative visual acuity. A possible ceiling effect was also observed in that patients most likely to gain four lines or more in visual acuity were the ones with lower initial visual acuity. Those patients who presented vision below 0.5 logMAR (20/60 Snellen) preoperatively gained more vision, and this difference was statistically significant. Other studies showed similar results.^{22,23}

The ERM leads to retinal deformation and may cause image distortion. Metamorphopsia is present in most patients with ERM and improves after removal of the membrane. In our study, metamorphopsia decreased similarly in both groups, and there was no correlation between the degree of preoperative metamorphopsia and visual recovery. Falkner-Radler et al,¹¹ in an evaluation of metamorphopsia with Amsler grid, also failed to identify an association between metamorphopsia and patients' final vision. A study assessing metamorphopsia using M-charts²⁰ did note a relationship between preoperative and postoperative metamorphopsias, but there was no correlation between preoperative metamorphopsia and postoperative vision.

Both groups showed a significant decrease at Month 6 in OCT foveal thickness. Group 1 had a mean decrease of 109 μ m and Group 2 experienced a mean decrease of 103 μ m ($P = 0.58$). In both groups, the decrease in foveal thickness was more prominent in the first postoperative month. Similar results were reported by Ahn et al.¹⁹ When the integrity of the external layers of the retina as assessed by OCT was analyzed, for both the ELM and the EZ, no significant difference was observed in preoperative or postoperative outcomes after 6 months in either group. Nevertheless, in the first month, in the group that had the ILM removed, there was an increase in the discontinuity of the EZ when compared with preoperative data. However, this layer recovered over time such that by the sixth month, it was fully recovered in all patients. Similarly, Seong et al found that the group without the ILM had decreased function of the photoreceptor layer in the first month; however, this too later

recovered. It is possible that, in some cases, removal of the ILM may cause additional surgical trauma. Other studies have also shown temporary postoperative damage of photoreceptor layers. Surgical manipulation with forceps while removing the ILM may place damaging tension on other retinal layers. Extrafoveal macular holes²⁴ and irregularities in optic nerve fiber layers²⁵ have been described on removal of ILM. A multicenter study with 60 patients that also compared ERM removal with or without ILM showed that the group that had the ILM removed had more microperturbations.²⁶

The use of dyes may also increase the risk of damage to the retina when the ILM is removed. However, brilliant blue G has been shown to be safe and nontoxic to retinal cells^{6,27} and would not have been a contributing factor in our study.

Analysis of the integrity of the ELM revealed anatomical worsening the first month in both groups, followed by recovery after the third month. All the patients in both groups ultimately exhibited no evidence damage and full preservation by the sixth month. There were no differences in alterations of the ELM and EZ between the groups.

The recurrence rate between the two groups was different. Patients who retained the ILM had a higher recurrence rate of 17% compared with 3.6% for patients with ILM removal. Our results are consistent with previously published reports that have shown that ILM removal lowers the chances of recurrence.^{5,14,15,18} When the ILM is preserved or fragmented, it may stimulate cell repopulation, thereby increasing rate of recurrence.

This is a randomized prospective study comparing two surgical techniques, but among its weaknesses are its relatively small sample size and short follow-up period. The results of this study show that ERM removal either with or without combined ILM resection leads to visual and anatomical improvements. Although there may be initial transitory retinal damage with the combined procedure, ultimately, this approach may actually lower the rate of recurrence. Larger studies are needed to confirm these hypotheses.

Key words: epiretinal membrane, internal limiting membrane, vitrectomy, metamorphopsia, optical coherence tomography.

References

1. Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schoenberg Lecture. *Am J Ophthalmol* 1975;79:349-357.
2. Chang A, Mitchell P, Smith W, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes: blue mountains eye study.

- Investig Ophthalmol Vis Sci 1996;37. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30190-0.
3. Aung KZ, Makeyeva G, Adams MK, et al. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina* 2013;33:1026-1034.
 4. McDonald HR, Johnson RN, Ai E, Jumper JM, Fu AD. Macular Epiretinal Membranes. In: Ryan SJ, Wilkinson CP, editors. *Retina - Vol III, Surgical Retina*. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2006. p. 2509-2525.
 5. Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:332-340.
 6. Schumann RG, Gandorfer A, Priglinger SG, et al. Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane. *Retina* 2009;29:669-676.
 7. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, et al. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology* 2009;116:1370-1376.
 8. Spitzer Cornish K, Lois N, Scott N, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009306.
 9. Falkner-Radler CL, Glittenberg C, Binder S. Spectral domain high-definition optical coherence tomography in patients undergoing epiretinal membrane surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:270-276.
 10. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Kyriaki T, et al. Evolution of idiopathic epiretinal membrane studied by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:980-988.
 11. Falkner-Radler CL, Glittenberg C, Hagen S, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 2010;117:798-805.
 12. Kinoshita T, Imaizumi H, Miyamoto H, et al. Two-year results of metamorphopsia, visual acuity, and optical coherence tomographic parameters after epiretinal membrane surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:1041-1049.
 13. Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A micropertometric response. *Retina* 2015;35:498-507.
 14. Kwok AK, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:379-385.
 15. Pourmaras CJ, Emarah A, Petropoulos IK. Idiopathic macular epiretinal membrane surgery and ILM peeling: anatomical and functional outcomes. *Semin Ophthalmol* 2011;26:42-46.
 16. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, et al. The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *Am J Ophthalmol* 2003;135:328-337.
 17. Schadlu R, Tehrani S, Shah GK, Prasad AG. Long-term follow-up results of ilm peeling during vitrectomy surgery for premacular fibrosis. *Retina* 2008;28:853-857.
 18. Park DW, Dugel PU, Garda J, et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: Pilot study. *Ophthalmology* 2003;110:62-64.
 19. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH. Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina* 2014;34:172-181.
 20. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, et al. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3592-3597.
 21. Scherflinck LME, Van Der Valk R, Van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2015; 93:203-212.
 22. Song SJ, Kuriyan AE, Smiddy WE. Results and prognostic factors for visual improvement after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina* 2015;35:866-872.
 23. Kunikata H, Abe T, Kimakawa J, Nishida K. Preoperative factors predictive of postoperative decimal visual acuity ≥ 1.0 following surgical treatment for idiopathic epiretinal membrane. *Clin Ophthalmol* 2011;5:147-154.
 24. Rubinstein A, Bates R, Benjamin L, Shaikh A. Iatrogenic eccentric full thickness macular holes following vitrectomy with ILM peeling for idiopathic macular holes. *Eye (Lond)* 2005;19:1333-1335.
 25. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2005;112:1415-1420.
 26. Nitta E, Shiraga F, Shiragami C, et al. Displacement of the retina and its recovery after vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1014-1020.e1.
 27. Remy M, Thaler S, Schumann RG, et al. An in vivo evaluation of brilliant blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1142-1147.

ORIGINAL ARTICLE

Open Access

Recurrence rate and need for reoperation after surgery with or without internal limiting membrane removal for the treatment of the epiretinal membrane

Fernando José De Novelli^{2,3*}, Mauro Goldbaum², Mario Luiz Ribeiro Monteiro², Fabio Born Aggio², Mario Junqueira Nóbrega¹ and Walter Yukihiro Takahashi²

Abstract

Purpose: To compare the recurrence rate and need for reoperation after epiretinal membrane surgery with and without removal of the internal limiting membrane.

Methods: In this retrospective study, 125 patients operated for epiretinal membrane removal were evaluated, with a minimum 6-month follow-up. Removal of the epiretinal membrane (ERM) was performed in 78 patients, while 47 had removal of the epiretinal membrane associated with internal limiting membrane peeling (ERM + ILM).

Results: The mean age in the ERM group was 65.8 years old, ranging from 41 to 80 years old. In the ERM + ILM group, the mean age was 67.2 years old, ranging from 52 to 82 years old. The mean preoperative visual acuity in the ERM group was 20/80p, and in the ERM + ILM group, it was 20/80. The mean postoperative visual acuity in both groups was 20/30. The mean preoperative macular thickness in the ERM group was 467 μ m ranging from 281 to 663 μ m; in the ERM + ILM group, the preoperative macular thickness was 497 μ m, ranging from 172 to 798 μ m. After surgery, a reduction in macular thickness was observed in both groups. In the ERM group, the mean macular thickness reduction was 361 ± 101 μ m, whereas in the ERM + ILM group, it was 367 ± 75.2 μ m. Twenty-two patients presented with a recurrence of epiretinal membrane, of which 16 (20.5%) were from the ERM group and 6 (12.8%) were from the ERM + ILM group ($p = 0.39$); one patient (2%) was retreated in the ERM + ILM group, whereas 5 patients (6%) were retreated in the ERM group.

Conclusion: We postulate that ILM peeling for the treatment of epiretinal membrane is not a relevant factor either for visual recovery or macular thickness reduction, but it may reduce the recurrence and reoperation rate.

Keywords: Epiretinal membrane, Internal limiting membrane, Vitrectomy, Metamorphopsia, Optical coherence tomography

Background

Epiretinal membrane (ERM) is a retinal condition associated with fibrocellular tissue proliferation on the internal surface of the retina. As the membrane exerts traction force, it generally leads to distorted and worsened vision [1–4].

The level of reduction in visual acuity is variable; however, whenever changes in visual acuity impact individual daily activities, treatment is required. This situation usually occurs with visual acuity below 20/40 or whenever metamorphopsia is highly significant [5, 6].

The treatment of the epiretinal membrane is surgical, through posterior vitrectomy and removal of the ERM with forceps. Some authors believe that if ERM removal is undertaken along with internal limiting membrane peeling, the recurrence rate is lower [7, 8].

*Correspondence: fernando.novelli@gmail.com

² Rua Camboriú 35, Joinville, SC, CEP 89216222, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

The optimal surgical time has not yet been standardized. However, surgery generally occurs when visual acuity is below 20/40. On the other hand, some studies have shown that visual recovery is better with earlier removal of the epiretinal membrane [9–11].

Methods

In this retrospective study, 125 patients who underwent idiopathic epiretinal membrane surgery were evaluated, with a follow-up time varying from 6 months to 4 years. Surgeries were performed by two surgeons at the Sadalla Amin Ghanem Eye Hospital from 2009 to 2015. One group of patients was operated on, removing the epiretinal membrane (ERM), while another group had the removal of the epiretinal membrane associated with internal limiting membrane peeling (ERM + ILM), based on the surgeon's assessment and discretion. The groups are similar regarding the mean preoperative best-corrected visual acuity, follow-up time, and the pseudophakic eye proportion during follow-up.

Inclusion criteria were age above 18 years old, visual acuity worse or equal to 0.3 logMAR (20/40), and presenting with a primary epiretinal membrane, as shown by funduscopy and confirmed via optical coherence tomography (OCT).

Exclusion criteria were patients with myopia above 6 diopters, exudative or dry age-related macular degeneration, retinal macular atrophy, diabetic retinopathy of any level of severity, retinal vascular pathology, eyes with previous vitrectomy, a history of uveitis, and less than 6 months follow up. This study was approved by the ethics board of the Sadalla Amin Ghanem Eye Hospital and by the CAPPEsq ethics board of research projects from the Sao Paulo University Medical School. This study followed the principles of the Declaration of Helsinki.

Prior to surgery, patients were assessed through a complete eye examination, which included biomicroscopy, applanation tonometry with the Goldmann applanation tonometer, determination of Snellen best-corrected visual acuity with the patient 20 feet (6 m) away using later conversion to logMar to enable statistical analysis, and funduscopy.

Diagnosis of the epiretinal membrane was done clinically through funduscopy and confirmed through optical coherence tomography (OCT); the equipment used was a Stratus HD-OCT for OCT used for examinations performed before 2010, and a Cirrus spectral-domain OCT (Carl Zeiss Meditec) for OCT examinations done after 2010.

Regarding central foveal thickness, which is the distance between the vitreous retinal interface and the inner border of the retinal pigment epithelium and macular volume, we assumed the values calculated by the device

in the Macular Cube thickness map. Those eyes presenting with recurrence of the epiretinal membrane were mainly diagnosed through funduscopy and later confirmed by OCT. Repeated surgery in the presence of recurrence of the epiretinal membrane was recommended based on patients' complaints, as well as on the physician's clinical assessment.

Transconjunctival posterior vitrectomy 23-gauge was performed utilizing the Accurus 800CS surgical system device (Alcon Surgical, Fort Worth, TX). Phacoemulsification, together with posterior vitrectomy, was performed on those patients with clinically significant cataracts. Detachment of the posterior vitreous was done in cases when it was still attached to the vitreoretinal interface. Upon removal of the vitreous core, the epiretinal membrane was then removed with forceps. In the group of patients where the internal limiting membrane was peeled, the ILM was dyed with Brilliant Blue after the steps above and then it was removed from the macular region using the same forceps.

Statistical analyses with *SWILK: Shapiro-Wilk W Test for Normal Data* were used to test the normality of the samples. Measurements of improved visual acuity and macular thickness were compared with the Mann-Whitney test. Recurrence and repeat operation rates were assessed by the Pearson/Yates Chi squared test. This is an exploratory analysis and no sample size calculation was performed. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Records of patients diagnosed with epiretinal membrane and operated on by surgeons FJN and MJN at the Sadalla Amin Ghanem Eye Hospital from 2009 to 2015 were retrospectively evaluated. A total of 270 eye records were reviewed, of which 125 were included in the study since they met criteria previously set. Seventy-eight eyes underwent vitrectomy with removal of the epiretinal membrane (ERM group), while 47 eyes underwent posterior vitrectomy associated with removal of the epiretinal membrane and internal limiting membrane peeling (ERM + ILM group). The mean age in the ERM group was 65.8, ranging from 41 to 80 years old. In the ERM + ILM group, the mean age was 67.2, ranging from 52 to 82 years old. The ERM group was composed of 46 men and 32 women. The ERM + ILM group was composed of 24 men and 23 women (Table 1).

In the ERM + ILM group, there were two cases (4%) of injection of Brilliant blue dye in the subretinal space in the extra foveal region. In the ERM group, one inadvertent touch with the illuminator probe on the neurosensory retina in the macula occurred. Additionally, two

Table 1 Characteristics of the patients undergoing epiretinal membrane surgery

	Group (ERM) n = 78	Group (ERM+ILM) n = 47	p
Age, years, mean (range) (n = 125)	65.8 ± 10.6 (41–80)	67.2 ± 1.3 (43–80)	0.46
Gender (male/female)	46/32	24/23	0.67
Preoperative visual acuity LogMAR	0.61 (0.20–1.30)	0.60 (0.20–1.30)	0.73
Preoperative visual acuity snellen	20/80p	20/80	1.00
Postoperative visual acuity LogMAR	0.20 (0.00–1.0)	0.20 (0.00–0.90)	0.69
Postoperative visual acuity snellen	20/30	20/30	1.00
Preoperative average central retinal thickness mm, mean (range)	467 ± 85.9 (281–663)	497 ± 123.0 (172–798)	0.16
Postoperative average central retinal thickness mm, mean (range)	361 ± 101.1 (171–647)	367 ± 75.2 (219–582)	0.80
Recurrence	16 (20.5%)	6 (12.8%)	0.39
Reoperation	5 (6.4%)	1 (1.85%)	0.88
Pre treatment pseudophakic	20 (25%)	13 (27%)	0.91
Pos treatment pseudophakic	69 (88%)	43 (91%)	0.81
Follow-up time	46 (6–180)	36 (7–120)	0.06

patients received laser photocoagulation on the peripheral retina for treatment of retinal tears.

The mean pre-op visual acuity in the ERM group was 0.61 logMar, and in the ERM + ILM group, it was 0.60 logMar. The mean post-op visual acuity in both groups was 0.20 logMar. No significant difference between groups regarding pre and post-op visual acuity was found. Both groups showed significant improvement of visual acuity upon removal of the epiretinal membrane when compared to preoperative visual acuity ($p < 0.001$). Patients with preoperative visual acuity better than 20/60 were the ones who achieved better postoperative visual acuity in both groups, with no significant differences between them.

The mean preoperative macular thickness in the ERM group was 467 μ m, ranging from 281 to 663 μ m; in the ERM + ILM group, the preoperative macular thickness was 497 μ m, ranging from 172 to 798 μ m. No significant difference was found between the groups ($p = 0.16$).

After surgery, statistically significant macular thickness reduction occurred in both groups ($p < 0.001$). In the ERM group, the mean reduction was 361 ± 101.1 , ranging from 171 to 647 μ m. In the ERM + ILM group, the mean reduction was 367 ± 75.2 , ranging from 219 to 582 μ m. No significant difference was found between the groups ($p = 0.80$).

In the ERM + ILM group, 20 eyes (25%) were pseudophakic prior to surgery, 33 eyes (42%) underwent combined phacoemulsification and posterior vitrectomy, and 14 eyes (17%) underwent phacoemulsification after posterior vitrectomy. At the end of follow-up, 63 eyes (81%) were pseudophakic.

In the ERM group, 23 eyes (48%) underwent combined phacoemulsification and posterior vitrectomy, 13 eyes (27%) were already pseudophakic before study

enrollment and 12 (25%) had cataract surgery after posterior vitrectomy. Thus, at the end of follow-up, 42 eyes (91%) of patients were pseudophakic.

Twenty-two eyes (17.6%) presented with recurrence of the epiretinal membrane, of which 16 (20.5%) were from the ERM group and 6 (12.8%) from the ERM + ILM group. Although we observed a trend towards a higher recurrence rate in the group where the ILM was not peeled, this difference was not statistically significant ($p = 0.39$).

Recurrence occurred mainly within 6 months after surgery. However, it was noted after 17 months of follow-up in one patient from the ERM + ILM group.

Retreatment was performed in one eye (2%) from the ERM + ILM group and in 5 eyes (6%) from the ERM group. Considering both groups, a total of 6 patients (4.8%) underwent reoperation.

Two patients refused to undergo a repeated surgical procedure, even with visual acuity worsening and ERM recurrence. Reoperation was not recommended for 12 eyes (66%) that had ERM recurrence since they did not present functional changes or complaints (Table 2).

Discussion

There are two therapeutic options for epiretinal membrane surgery: removal of the epiretinal membrane alone or combined with internal limiting membrane peeling. Several studies have shown improvement of vision using both techniques [4, 12, 13]. However, there is no consensus in the literature on which technique offers the best anatomic and functional results. Some studies show that the peeling of the ILM does not influence vision improvement. One of these studies was carried out by Park [14], who evaluated 44 patients retrospectively. In these patients, there was no significant difference in visual

Table 2 Comparing the results of different studies in the literature

Study	ILM peeling		no ILM peeling		p	ILM peeling		no ILM peeling		p
	Eyes N	Mean postoperative BCVA (LogMar) mean/SD	Eyes N	Mean postoperative BCVA (LogMar) mean/SD		Recurrence rate		Recurrence rate		
Kwork [6]	25	0.46/0.37	17	0.65/0.32	0.09	0		3		0.41
Shimada [7]	142	0.26/0.28	104	0.3/0.32	0.53	0		17		<0.001
Lee [24]	21	0.2/0.17	19	0.31/0.23	0.39	0		0		1.00
Kang [25]	28	0.23/0.2	23	0.3/0.31	0.32	1		3		0.62
Ahn [1]	40	0.17/0.17	69	0.11/0.12	1.00	3		14		0.03
Ripandelli [17]	30	0.05/0.08	30	0.06/0.11	0.95	0		0		1.00
Novelli et al.	78	0.2/0.24	47	0.2/0.21	0.85	6		16		0.04

outcome between the studied groups. In the study of Ahn [1], both groups showed similar visual acuity improvement, without a significant difference. However, in the group where the ILM was peeled, vision in the first postoperative month was worse when compared to the group where ILM was not peeled. Nevertheless, after the third postoperative month, improvement occurred and the visual gain was similar in both groups. On the other hand, some studies demonstrate that without internal limiting membrane peeling, the recurrence rate of epiretinal membrane increases, which might be due to remaining fragments of the ERM. Since the internal limiting membrane works as a base and bridge for cellular growth, it may enable cellular proliferation and recurrence of the epiretinal membrane. In addition, peeling of the internal limiting membrane after ERM removal may ensure full ERM removal, therefore lowering the recurrence rate of epiretinal membrane [15–19]. In our study, the group where ILM was peeled presented a lower recurrence rate, suggesting that with the removal of the ILM there is a tendency for less chance of recurrence.

Recently, a comparative meta-analysis and literature review of both techniques was published, with a total of 1367 eyes evaluated, and similar to our study, the results showed that in both groups visual acuity recovery, as well as postoperative macular thickness, were similar, but the rate of recurrence in the group where only ERM was removed was significantly higher.

Peeling of the internal limiting membrane might bring the advantage of lowering the recurrence rate. However, it is a delicate procedure that requires the use of a dye and the careful handling of a tissue that is part of the neurosensory retina. This may, therefore, lead to increased surgical risk. Some studies have shown that dye injection might result in migration of the dye into the subretinal space [20]. In our study, this complication occurred in two eyes (4%).

Another aspect related to peeling of the internal limiting membrane is the mechanical surgical trauma that the procedure might cause. Studies have shown that eyes that underwent ILM peeling developed atrophy spots in the paramacular neurosensory layer, the secondary macular hole and changes in the microperimetry [15, 17, 21–23]. In our study, functional results were similar in both groups. Nonetheless, ILM removal may lead to mild retinal mechanical damage, possibly restricted to a subclinical level.

In the recurrence cases that we followed up, repeat surgery was not recommended in 66% of the cases. Visual acuity was not affected in these cases because the central macular region was spared of traction forces. However, there was a significantly higher proportion of eyes requiring reoperation in the group that underwent ERM removal alone, 6%; in the group that underwent combined ILM peeling, only 1% of eyes needed reoperation, suggesting a trend towards lower recurrence and retreatment rates when this technique is performed.

In conclusion, the anatomic and functional results were similar in both groups. ERM recurrence, as well as the reoperation rate, tended to be higher in the group where the ILM was not removed. It is of note that even in cases of membrane recurrence, the need for reoperation was small in both groups.

Abbreviations

ERM: epiretinal membrane; ILM: internal limiting membrane peeling; OCT: optical coherence tomography.

Authors' contributions

FJON, MG, MLRM, FBA, MJN and WYT contributed equally to this work. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Ophthalmology, Universidade da Região de Joinville, Joinville, Brazil. ² Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil. ³ Rua Camboriú 35, Joinville, SC CEP 89216-222, Brazil.

Acknowledgements

None.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

The data of the participating patients are in the charts next to the Sadalla Amin Ghanem Hospital of Eyes (Joinville-Brazil).

Consent for publication

No images or videos of patients were used.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Committee for Analysis of Research Projects—CAPESq de HCFMUSP, no. 254/14 intitulado Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA. The manuscript reporting this patient's details should state that "Written informed consent for publication of their clinical details and/or clinical images was obtained from the patient/parent/guardian/relative of the patient. A copy of the consent form is available for review by the Editor of this journal."

Funding

Not applicable.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 21 August 2017 Accepted: 28 October 2017

Published online: 11 December 2017

References

- Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH. Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2014;34(1):172–81.
- Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schenkenberg Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):349–57.
- Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The blue mountains eye study. *Ophthalmology*. 1997;104:1033–40.
- Aung KZ, Makeyeva G, Adams MK, et al. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina*. 2013;33(5):1026–34.
- Kunikata H, Abe T, Kinukawa J, Nishida K. Preoperative factors predictive of postoperative decimal visual acuity ≥ 1.0 following surgical treatment for idiopathic epiretinal membrane. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):147–54.
- Kwok AK, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(4):379–85.
- Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1370–6.
- Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 2009;116:1370–6.
- Falkner-Radler CJ, Glittenberg C, Hagen S, Benesch T, Binder S. Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*. 2010;117(4):798–805.
- Kinoshita T, Imaizumi H, Miyamoto H, Katome T, Semba K, Mitamura Y. Two-year results of metamorphopsia, visual acuity, and optical coherence tomographic parameters after epiretinal membrane surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(6):1041–9.
- Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, Miyamoto H, Ogino T, Mitamura Y. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3592–7.
- Ryan SJ, Hinton DR, Schachar AP, Wilkinson CP. *Retina*. Surgical Retina, chap 147. 4th edn. vol 3. Edinburgh: Mosby; 2005. p. 2509–25.
- Okamoto F, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Effect of vitrectomy for epiretinal membrane on visual function and vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):269–74.
- Park DW, Dugel PU, Garda J, et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology*. 2003;110(1):62–4.
- Kim J, Rhee KM, Woo SJ, Yu YS, Chung H, Park KH. Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(5):701–9.
- Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, et al. Residual internal limiting membrane after epiretinal membrane peeling. *Retina*. 2013;33(1):172–81.
- Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response. *Retina*. 2015;35(3):498–507.
- Zanolli CCM, Wu L, Sepulveda G, et al. Residual internal limiting membrane after epiretinal membrane peeling. *Retina*. 2013;33(10):2026–31.
- Kifuku K, Hata Y, Kohno R, et al. Residual internal limiting membrane in epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1016–9.
- Almeida FP, De Lucca AC, Scott IU, Jorge R, Messias A. Accidental subretinal brilliant blue G migration during internal limiting membrane peeling surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):85–8.
- Rubinstein A, Bates R, Benjamin L, Shaikh A. Iatrogenic eccentric full thickness macular holes following vitrectomy with ILM peeling for idiopathic macular holes. *Eye (Lond)*. 2005;19(12):1333–5.
- Azuma K, Ueta T, Eguchi S, Aihara M. Effects of internal limiting membrane peeling combined with removal of idiopathic epiretinal membrane: a systematic review of literature and meta-analysis. *Retina*. 2017;37(10):1813–9.
- Dal Vecchio M, Lavia C, Nassisi M, Grignolo FM, Fea AM. Microperimetric assessment after epiretinal membrane surgery: 4-year follow-up. *J Ophthalmol*. 2016;2016:7030791.
- Lee JW, Kim IT. Outcomes of idiopathic macular epiretinal membrane removal with and without internal limiting membrane peeling: a comparative study. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:129–34.
- Kang KT, Kim KS, Kim YC. Surgical results of idiopathic and secondary epiretinal membrane. *Int Ophthalmol*. 2014;34:1227–32.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at:
www.biomedcentral.com/submit

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

A ocorrência da membrana epirretiniana pode comprometer a qualidade visual pelo prejuízo do estímulo ao fotorreceptor, seja pela presença de um tecido opaco acima da retina neurosensorial, prejudicando a livre passagem da luz, seja pelo espessamento da retina neurosensorial. O espessamento retiniano ocorre tanto pela força tracional, exercida pela presença da membrana epirretiniana, como pela perda da competência vascular; secundária a esta mesma tração sobre os vasos, que perdem a competência e passam a transudar, culminando em acúmulo de fluido entre as camadas da retina neurosensorial ⁽⁴⁸⁾.

A qualidade visual também é prejudicada em decorrência da formação de dobras na retina, do deslocamento da fóvea levando à ectopia com o consequente desconforto visual associado e da alteração do fluxo axoplasmático ⁽⁶⁷⁾. A combinação destes fatores provoca a diminuição da qualidade visual com os sintomas de baixa acuidade visual, metamorfopsia, diplopia, fotopsia e macropsia.

A presença da membrana epirretiniana não requer, necessariamente, tratamento. Pacientes com boa acuidade visual e assintomáticos, não tem indicação da remoção cirúrgica da MER. Em alguns casos isolados, pode ocorrer a separação espontânea da MER com a retina neurosensorial e melhora anatômica e visual ^(64, 81); porém, quando a membrana epirretiniana

altera significativamente a qualidade visual, é necessária a remoção cirúrgica ⁽⁷⁴⁾.

Vários estudos mostram que se for realizada apenas a remoção da MER, há possibilidade da recidiva da membrana, e a retirada da MLI na mesma cirurgia reduziria significativamente esta complicação ^(123, 126, 129).

Se, por um lado, a retirada da MLI possivelmente diminua a chance de recidiva da MER, alguns estudos mostram que este procedimento pode levar ao prejuízo da função visual ⁽¹²²⁾. Atualmente, ainda há certa controvérsia em relação aos benefícios da retirada da MLI no tratamento da membrana epirretiniana.

No presente estudo, em ambos os grupos, com a retirada ou não da MLI, evidenciou-se um grande benefício em relação ao ganho de acuidade visual até o sexto mês. Embora os pacientes que foram operados apenas com a retirada da MER (grupo 1) tenham alcançado uma melhor média de visão final quando comparados ao grupo 2, no qual a MER foi retirada em associação com a MLI, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Sivaligam ⁽¹²²⁾ reporta que olhos que tiveram a MLI removida apresentaram pior acuidade visual a longo prazo comparados aos pacientes sem a retirada da MLI. Resultados semelhantes foram mostrados por Bovey ⁽¹³⁰⁾, aventando que a membrana limitante interna é formada por parte das células de Müller e a sua retirada pode gerar algum tipo de injúria, que associada ao trauma cirúrgico mecânico, explicaria tais resultados. A publicação de alterações eletrorretinográficas, causando um atraso seletivo

da recuperação da onda b, que é gerada pelas células de Müller, sugerindo algum tipo de injúria nesta célula, corrobora esta hipótese ⁽¹³⁰⁾.

Clark ⁽¹³¹⁾ mostrou que o edema retiniano presente nas camadas de fibras nervosas é evidenciado nas imagens de autofluorescência e infravermelho nas primeiras semanas após a remoção da MLI; entretanto, estas alterações foram transitórias e não impactaram na acuidade visual final.

Um estudo prospectivo comparativo randomizado, recentemente publicado ⁽¹³²⁾, no qual foram estudados 102 olhos, com seguimento de 12 meses, mostrou que, em ambos os grupos, a acuidade visual melhorou gradativamente e não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo em que foi removida a MLI e o grupo onde esta foi preservada. Outro estudo de metanálise, também comparativo, no qual 13 artigos foram selecionados dentre 237, seguindo um critério de qualidade metodológica ⁽¹³³⁾, também não encontrou diferença na acuidade visual final nos pacientes que removeram ou não a MLI. Outros estudos chegaram a mesma conclusão em relação ao ganho visual pós-operatório comparando as duas técnicas ^(126, 134-136).

No presente estudo, ambos os grupos apresentaram melhora significativa de ganho visual após a cirurgia; no grupo 1 (MER), 48% dos pacientes ganharam quatro linhas ou mais de visão. Tal ganho foi observado em 39% dos pacientes no grupo 2 (MER+MLI).

Com relação à acuidade visual, observou-se um grande número de pacientes que alcançou visão melhor que 0,3 logMAR, que corresponde a 20/40 ou melhor, em ambos os grupos; com 51% no grupo 1 (MER) e 35% no grupo 2 (MER+MLI). Embora não haja diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o grupo 1 (MER) teve um número maior de casos em que a visão final alcançou um nível melhor, assim como maior ganho de linhas de visão.

No estudo de Park ⁽¹²³⁾, que avaliou 44 pacientes retrospectivamente, a acuidade visual de ambos os grupos não apresentou diferenças estatísticas, porém, diferentemente do presente estudo, o grupo em que a MLI foi retirada mostrou melhor acuidade visual. Já no estudo de S. Ahn ⁽¹²⁷⁾, a acuidade visual final de ambos os grupos mostra melhora semelhante, sem diferença estatística; porém no grupo em que a MLI foi removida, a visão no primeiro mês de pós-operatório foi pior quando comparada ao grupo no qual a MLI não foi abordada. No entanto, a partir do terceiro mês, houve a recuperação, e o ganho visual foi semelhante em ambos os grupos. Os autores acreditam que esta lenta recuperação no primeiro mês de pós-operatório é creditada, possivelmente, ao trauma cirúrgico decorrente da remoção da MLI.

No estudo apresentado, notou-se que os pacientes que foram operados com acuidade visual superior a 0,5 logMAR alcançaram a melhor visão no pós-operatório, em ambos os grupos, ou seja, a acuidade visual pré-operatória foi um importante fator de prognóstico. Outros estudos já tinham chegado a resultados semelhantes ⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾.

Em texto de revisão em que foram estudados os fatores preditivos para a recuperação visual após a cirurgia para remoção da membrana epirretiniana, foram avaliados 1.927 artigos, e 34 selecionados e incluídos no estudo, de acordo com a qualidade metodológica. A acuidade visual pré-operatória foi a única variável com associação consistente com a visão pós-operatória ⁽¹⁴⁰⁾. Tal dado vem de encontro ao resultado do presente estudo em que o único fator pré-operatório fortemente relacionado à visão final foi a acuidade visual pré-operatória.

Outro dado interessante estudado refere-se ao incremento da acuidade visual. Ambos os grupos mostraram uma melhora de quatro linhas ou mais em quase metade dos pacientes operados. A principal associação entre os pacientes com o maior ganho de linhas foi a acuidade visual mais baixa no pré-operatório. Os pacientes que foram operados com visão inferior a 0,5 logMAR ganharam mais visão, e esta relação foi estatisticamente significativa. Outros estudos mostraram resultados semelhantes ⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾, ou seja, provavelmente os pacientes com visão mais baixa têm uma margem de ganho visual maior que os operados precocemente com melhor visão. É preciso afirmar que quando a baixa visão é muito acentuada e a retina já apresenta algumas alterações estruturais irreversíveis, a cirurgia não traz grande ganho de visão.

A membrana epirretiniana leva a uma deformação retiniana e pode causar a distorção das imagens. A metamorfopsia está presente em uma quantidade expressiva de pacientes com MER, sendo um sintoma que diminui após a remoção da membrana ⁽¹⁴⁴⁾.

Na presente série foi observada a diminuição desse sintoma em ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles. Não foi encontrada associação entre o grau de metamorfopsia pré-operatória com a recuperação visual. Falkner-Radler et al. ⁽¹³⁷⁾, ao avaliarem a metamorfopsia com a tela de Amsler, também não verificaram relação entre a metamorfopsia e a visão final dos pacientes.

Estudo avaliando a metamorfopsia com M-CHARTS ⁽¹³⁹⁾ encontrou relação da metamorfopsia pré e pós-operatórias mas não houve relação entre a metamorfopsia pré-operatória e a visão pós-operatória.

Na avaliação da Tomografia de Coerência Óptica foi estudada a espessura foveal, assim como as camadas externas da retina. A espessura foveal de ambos os grupos mostrou uma diminuição significativa após 6 meses de pós-operatório. O grupo 1 (MER) teve 109 micra de média de diminuição e, no grupo 2 (MER+MLI) a média de diminuição foi 103 micra. Esta diferença de valor não foi estatisticamente significativa. Em ambos os grupos, a diminuição da espessura foveal foi mais significativa no primeiro mês. Após este período, continuou diminuindo de modo mais lento. Resultados semelhantes foram encontrados por Seong Joon et al. ⁽¹²⁷⁾.

Em artigo de Aso et al. ⁽¹⁴⁵⁾ a espessura retiniana decresce rapidamente após a remoção das membranas epirretiniana e limitante interna, em uma curva exponencial. Porém, os estudos mostram que a maior parte dos pacientes não recupera a anatomia foveal no pós-operatório, vista pela OCT ^(137, 138).

Na avaliação das camadas externas da retina, tanto da membrana limitante externa como da zona elipsoide, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos resultados pré-operatórios e pós-operatórios de 6 meses, entre os dois grupos.

No primeiro mês, no grupo 2, onde foi removida a membrana limitante interna, houve um aumento da descontinuidade da zona elipsoide em relação ao pré-operatório. Nos períodos subsequentes foi verificada uma recuperação dessa camada, e no sexto mês em todos os casos ocorreu o restabelecimento.

Assim como no estudo de Seong, que também avaliou as camadas externas da retina, o grupo no qual a membrana limitante interna foi removida, houve uma piora da camada de fotorreceptores no primeiro mês, com posterior recuperação. Na discussão deste achado foi aventada a possibilidade de um dano cirúrgico adicional quando se faz a retirada da membrana limitante interna. Este dano ocorre quando se remove a membrana limitante interna tanto pela manipulação cirúrgica exercida pela pinça em contato com a retina, exercendo uma força mecânica, quanto pela própria tração que a MLI faz nas outras camadas retinianas no momento de sua remoção ⁽¹²⁷⁾.

Há trabalhos que mostram a formação de buraco macular extrafoveal ⁽¹⁴⁶⁾ e irregularidades nas camadas de fibras nervosas ⁽¹⁴⁷⁾, após a remoção da MLI. Estudo multicêntrico, com 60 pacientes, comparando os dois grupos, mostrou que no grupo em que foi removida a MLI houve mais alterações microperimétricas do que no outro no qual apenas a MER foi retirada ⁽¹⁴⁸⁾.

Outra possibilidade que poderia levar ao dano retiniano associado à retirada da MLI seria a toxicidade dos corantes utilizados. Neste estudo foi usado apenas o Azul brilhante para corar a MLI e auxiliar sua retirada. Acredita-se que este não seja um fator que levaria ao dano do fotorreceptor e, conseqüentemente, ao dano estrutural observado no primeiro mês. Muitos estudos apontam que o uso desse corante vem se mostrando seguro e não tóxico às células retinianas ^(118, 149). Desta forma, possivelmente não seria o corante Azul Brilhante o responsável pela alteração transitória dos fotorreceptores.

A análise da membrana limitante externa mostra que, em ambos os grupos, houve uma piora anatômica no primeiro mês. A partir do terceiro mês houve recuperação desta camada. No sexto mês em ambos os grupos havia completa integridade em todos os casos. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, tanto à MLI como à zona elipsoide.

Neste estudo, a taxa de recorrência entre os grupos mostrou-se diferente. Os pacientes do grupo 1, que não tiveram a MLI removida, apresentaram uma maior taxa de recidiva 17% se comparados a 3,6% no grupo em que teve a MLI removida. Quando realizada apenas a vitrectomia e a retirada da membrana epirretiniana, estudos relatam a possibilidade de recorrência da MER entre 5% e 15% dos casos ^(3, 67, 88, 122, 149).

Shimada et al. ⁽¹¹⁹⁾ afirmaram que MERs, que foram coradas e retiradas tanto a MER como a MLI, não tiveram recorrência, enquanto as que tiveram retirada apenas a MER apresentaram 16,3% de recorrência ⁽¹⁵⁰⁾.

A casuística do estudo apresentado vai de encontro aos trabalhos previamente publicados que mostram que a retirada da MLI diminui a chance de recidiva ^(123, 126, 134) por remover por completo, tanto a MER quanto a MLI. Quando esta permanece integral ou fragmentada, existe a possibilidade de re proliferação celular, aumentando a chance de recidiva da membrana epirretiniana. Resultado diferente ao presente estudo foi mostrado por Tranos et al. ⁽¹³²⁾, que em estudo comparativo randomizado, em ambos os grupos não aconteceu nenhuma recidiva em seguimento de 12 meses. Os autores acreditam que este resultado, pouco frequente, se comparado à toda literatura, ocorreu pela criteriosa seleção dos pacientes e o uso do corante Membrane Blue para corar todas as membranas, diminuindo o risco de remanescente da MER; também mencionam que o tempo de seguimento pode ter sido relativamente curto para ocorrer a recidiva.

Em um estudo recentemente publicado com acompanhamento de pacientes operados para tratamento de MER, no qual o tempo de acompanhamento foi de 5 anos, observou-se que a taxa de recidiva foi 58% ⁽¹⁵¹⁾ nos pacientes que não foram submetidos à retirada da MLI, mostrando que, ao longo do tempo, aumenta a chance de re proliferação e recidiva. Assim, De Novelli et al. ⁽¹⁵²⁾, em estudo onde a média de seguimento foi de 41 meses, encontraram 20% de recidiva no grupo onde apenas a MER foi removida e 12% no grupo em que a MLI também foi retirada. Neste mesmo estudo, no grupo em que não se removeu a MLI, 6,4% necessitaram reoperação enquanto no grupo em que a MLI foi removida, apenas 1,85% dos pacientes foram reoperados. Resultado semelhante mostrou o estudo de

Schechet ⁽¹²⁵⁾, com 251 olhos operados por um único cirurgião: a necessidade de reoperação no grupo onde a MLI não foi removida foi 12% e nenhum paciente necessitou de reoperação no grupo onde se removeu a MLI. A taxa de recidiva também foi maior no grupo onde a MLI não foi removida, 22,9% sendo apenas 1,8% no grupo onde a MLI foi retirada.

O presente estudo sugere que a maior vantagem na remoção da MLI no tratamento da membrana epirretiniana é a menor taxa de recidiva e, por consequência, a menor necessidade de reoperação. Embora a MLI seja formada por uma parte da célula de Müller, que compõe estruturalmente a retina, tudo indica que a sua remoção não repercute de modo funcional na qualidade visual. Assim sendo, o resultado do estudo mostra que a remoção da MLI é um procedimento seguro e traz vantagens no tratamento da membrana epirretiniana.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, ambas as técnicas são eficientes para o tratamento da membrana epirretiniana.

1 - Nas duas técnicas houve melhora significativa da visão, sem diferença estatisticamente significativa entre elas. Observou-se que o grupo 1, no qual foi realizada apenas a retirada da MER, apresentou uma tendência de melhor acuidade visual (0,27 logMAR) comparada ao resultado do grupo 2 (0,43 logMAR), ao final do estudo.

2 - A taxa de recidiva no grupo 1 foi de 17% dos casos e apenas de 3,6% no grupo 2, onde houve a retirada da MLI. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,09$), mas pode sugerir uma tendência a ser pesquisada em estudos maiores.

3 - A espessura macular é reduzida de forma semelhante em ambas as técnicas. Ao final do seguimento de 6 meses, a média da espessura no grupo 1 (MER) foi de 377 micra e de 373 micra no grupo 2 (MER+MLI). A mácula não alcançou a espessura fisiológica em ambos os grupos.

4 - A avaliação das camadas externas observadas pela OCT mostrou equivalência em ambos os grupos.

5 - A metamorfopsia diminuiu de forma semelhante nos dois grupos.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Anderson JR. Detachment of the retina 1931. Cambridge University Press; 1931.
2. Appiah AP, Hirose T. Secondary causes of premacular fibrosis. *Ophthalmology*. 1989;96(3):389-92.
3. Ciulla TA, Pesavento RD. Epiretinal fibrosis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(8):670-9.
4. Clarkson JG, Green WR, Massof D. A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(1):1-17.
5. Fine SL. Idiopathic preretinal macular fibrosis. *Int Ophthalmol Clin*. 1977;17(2):183-9.
6. Foos RY. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(5):416-22.
7. Roth AM, Foos RY. Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971;75(5):1047-58.
8. Hagler WS, Aturaliya U. Macular puckers after retinal detachment surgery. *Br J Ophthalmol*. 1971;55(7):451-7.
9. Hansen RI, Friedman AH, Gartner S, Henkind P. The association of retinitis pigmentosa with preretinal macular gliosis. *Br J Ophthalmol*. 1977;61(9):597-600.

10. Hirokawa H, Jalkh AE, Takahashi M, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL. Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(2):166-9.
11. Kleinert H. [Primary retinal wrinkling in the macular region]. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*. 1954;155(4):350-8.
12. Maumenee AE. Doyne Memorial Lecture. Fluorescein angiography in the diagnosis and treatment of lesions of the ocular fundus. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1969;88:529-56.
13. Michels RG, Gilbert HD. Surgical management of macular pucker after retinal reattachment surgery. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(5):925-9.
14. Noble KG, Carr RE. Idiopathic preretinal gliosis. *Ophthalmology*. 1982;89(5):521-3.
15. Sidd RJ, Fine SL, Owens SL, Patz A. Idiopathic preretinal gliosis. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(1):44-8.
16. Trese MT, Chandler DB, Machemer R. Macular pucker. I. Prognostic criteria. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1983;221(1):12-5.
17. Wise GN. Macular changes after venous obstruction. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957;58(4):544-57.
18. Wise GN. Preretinal macular fibrosis. (An analysis of 90 cases). *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1972;92:131-40.
19. Tang S, Le-Ruppert KC, Gabel VP. Proliferation and activation of vascular endothelial cells in epiretinal membranes from patients with proliferative diabetic retinopathy. An immunohistochemistry and clinical study. *Ger J Ophthalmol*. 1994;3(3):131-6.

20. Barry PJ, Hiscott PS, Grierson I, Marshall J, McLeod D. Reparative epiretinal fibrosis after diabetic vitrectomy. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104 (Pt 3):285-96.
21. Carney MD, Jampol LM. Epiretinal membranes in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1987;105(2):214-7.
22. Laatikainen L, Immonen I, Summanen P. Peripheral retinal angiomalike lesion and macular pucker. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(5):563-6.
23. McDonald HR, Schatz H, Johnson RN, Abrams GW, Brown GC, Brucker AJ, Han DP, Lewis H, Mieler WF, Meyers S. Vitrectomy in eyes with peripheral retinal angioma associated with traction macular detachment. *Ophthalmology*. 1996;103(2):329-35.
24. Moriarty BJ, Acheson RW, Serjeant GR. Epiretinal membranes in sickle cell disease. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(6):466-9.
25. Nicoletti VG, Nicoletti R, Ferrara N, Meli G, Reibaldi M, Reibaldi A. Diabetic patients and retinal proliferation: an evaluation of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(4):209-14.
26. Schwartz PL, Fastenberg DM, Shakin JL. Management of macular puckers associated with retinal angiomas. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(8):550-6.
27. Saran BR, Brucker AJ. Macular epiretinal membrane formation and treated retinal breaks. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(4):480-5.
28. Lincoff HA, McLean JM. Cryosurgical treatment of retinal detachment. II. *Am J Ophthalmol*. 1966;61(5 Pt 2):1227-34.

-
29. Lobes LA, Burton TC. The incidence of macular pucker after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol.* 1978;85(1):72-7.
 30. Michels RG. Vitrectomy for macular pucker. *Ophthalmology.* 1984;91(11):1384-8.
 31. Tanenbaum HL, Schepens CL, Elzeneiny I, Freeman HM. Macular pucker following retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1970;83(3):286-93.
 32. Laqua H, Machemer R. Clinical-pathological correlation in massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol.* 1975;80(5):913-29.
 33. Laqua H, Machemer R. Glial cell proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation). *Am J Ophthalmol.* 1975;80(4):602-18.
 34. Machemer R, van Horn D, Aaberg TM. Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol.* 1978;85(2):181-91.
 35. García-Arumí J, Corcostegui B, Tallada N, Salvador F. Epiretinal membranes in Tersons syndrome. A clinicopathologic study. *Retina.* 1994;14(4):351-5.
 36. Yokoi M, Kase M, Hyodo T, Horimoto M, Kitagawa F, Nagata R. Epiretinal membrane formation in Terson syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 1997;41(3):168-73.
 37. Hsu HT, Patterson R, Ryan SJ. Traumatic posterior vitreous detachment: scanning electron microscopy of an experimental model in the monkey eye. *Scan Electron Microsc.* 1984;(Pt 3):1361-8.

38. Winthrop SR, Cleary PE, Minckler DS, Ryan SJ. Penetrating eye injuries: a histopathological review. *Br J Ophthalmol*. 1980;64(11):809-17.
39. Cleary PE, Ryan SJ. Histology of wound, vitreous, and retina in experimental posterior penetrating eye injury in the rhesus monkey. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(2):221-31.
40. Blain P, Paques M, Massin P, Erginay A, Spielmann AC, Santiago PY, Gaudric A. Epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. *Retina*. 1998;18(4):316-21.
41. Cheng L, Azen SP, El-Bradey MH, Toyoguchi M, Chaidhawangul S, Rivero ME, Scholz BM, Freeman WR; Vitrectomy for Macular Hole Study Group. Effects of preoperative and postoperative epiretinal membranes on macular hole closure and visual restoration. *Ophthalmology*. 2002;109(8):1514-20.
42. Green WR, Kenyon KR, Michels RG, Gilbert HD, De La Cruz Z. Ultrastructure of epiretinal membranes causing macular pucker after retinal re-attachment surgery. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1979;99(1):65-77.
43. Jahn CE, Minich V, Moldaschel S, Stahl B, Jedelhauser P, Kremer G, Kron M. Epiretinal membranes after extracapsular cataract surgery(1). *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(5):753-60.
44. Kurihara K, Ishibashi T, Oshima K. The residual epiretinal membrane after vitrectomy for macular hole. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(8):648-53.

45. McDonnell PJ, Patel A, Green WR. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology*. 1985;92(9):1208-25.
46. Stern WH, Fisher SK, Anderson DH, O'Donnell JJ, Erickson PA, Lewis GP, Guerin CJ, Borgula GA, McDermott MA.. Epiretinal membrane formation after vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(6):757-72.
47. Desai UR, Blinder KJ, Dennehy PJ. Vitrectomy and juvenile epiretinal membrane. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(2):137-9.
48. McDonald HR, Abrams GW, Burke JM, Neuwirth J. Clinicopathologic results of vitreous surgery for epiretinal membranes in patients with combined retinal and retinal pigment epithelial hamartomas. *Am J Ophthalmol*. 1985;100(6):806-13.
49. Sappenfield DL, Gitter KA. Surgical intervention for combined retinal-retinal pigment epithelial hamartoma. *Retina*. 1990;10(2):119-24.
50. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, Sanborn GE, Weingeist TA, Valenzuela RE, Brucker AJ. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1609-15.
51. Augustin AJ, Spitznas M, Koch F, Grus F, Böker T. Indicators of oxidative tissue damage and inflammatory activity in epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker. *Ger J Ophthalmol*. 1995;4(1):47-51.
52. Charteris DG, Hiscott P, Grierson I, Lightman SL. Proliferative vitreoretinopathy. Lymphocytes in epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1364-7.

53. Gilbert C, Hiscott P, Unger W, Grierson I, McLeod D. Inflammation and the formation of epiretinal membranes. *Eye*. 1988;2(S1):S140-56.
54. Hiscott PS, Unger WG, Grierson I, McLeod D. The role of inflammation in the development of epiretinal membranes. *Curr Eye Res*. 1988;7(9):877-92.
55. Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Yamashiro K, Ieki Y, Miura S, Miyahara S, Tamura H, Honda Y. Pars plana vitrectomy for epiretinal membrane associated with sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(5):479-83.
56. McDonald HR, De Bustros S, Sipperley JO. Vitrectomy for epiretinal membrane with *Candida* chorioretinitis. *Ophthalmology*. 1990;97(4):466-9.
57. Naoi N, Sawada A. Effect of vitrectomy on epiretinal membranes after endogenous fungal endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol*. 1996;40(3):434-8.
58. Repka MX, Green WR. Epiretinal membrane: an unusual complication of childhood optic neuritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996;33(2):124-7.
59. Wise GN. Congenital preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):363-5.
60. Gustke HH. [A case of congenital epiretinal membrane]. *Fortschr Ophthalmol*. 1983;79(6):486-7.
61. Smiddy WE, Michels RG, Gilbert HD, Green WR. Clinicopathologic study of idiopathic macular pucker in children and young adults. *Retina*. 1992;12(3):232-6.

-
62. Kimmel AS, Weingeist TA, Blodi CF, Wells KK. Idiopathic premacular gliosis in children and adolescents. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(5):578-81.
 63. Banach MJ, Hassan TS, Cox MS, Margherio RR, Williams GA, Garretson BR, Trese MT. Clinical course and surgical treatment of macular epiretinal membranes in young subjects. *Ophthalmology*. 2001;108(1):23-6.
 64. Desatnik H, Treister G, Moisseiev J. Spontaneous separation of an idiopathic macular pucker in a young girl. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):729-31.
 65. Koerner F, Garweg J. Vitrectomy for macular pucker and vitreomacular traction syndrome. *Doc Ophthalmol*. 1999;97(3-4):449-58.
 66. Gastaud P, Jammes-Veaux HP, Rouhette H, Durafourg F, Lods F. [Indications and results of surgical removal of "congenital" epimacular membranes]. *J Fr Ophtalmol*. 1999;22(3):359-63.
 67. McDonald HR, Verre WP, Aaberg TM. Surgical management of idiopathic epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 1986;93(7):978-83.
 68. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110(1):34-40.
 69. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:403-25; discussion 425-30.

-
70. de Bustros S, Rice TA, Michels RG, Thompson JT, Marcus S, Glaser BM. Vitrectomy for macular pucker. Use after treatment of retinal tears or retinal detachment. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1988;106(6):758-60.
 71. Hamilton AM. Pre-retinal traction membranes. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1972;92:387-93.
 72. Martinez J, Smiddy WE, Kim J, Gass JD. Differentiating macular holes from macular pseudoholes. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(6):762-7.
 73. Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*. 1988;95(7):917-24.
 74. Wiznia RA. Natural history of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Ann Ophthalmol*. 1982;14(9):876-8.
 75. Scudder MJ, Eifrig DE. Spontaneous surface wrinkling retinopathy. *Ann Ophthalmol*. 1975;7(3):333-6, 339-41.
 76. Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1967;71(4):642-52.
 77. Jaffe NS. Macular retinopathy after separation of vitreoretinal adherence. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1967;78(5):585-91.
 78. Maumenee AE. Further advances in the study of the macula. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1967;78(2):151-65.

79. McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1397-402; discussion 1403.
80. Melberg NS, Williams DF, Balles MW, Jaffe GJ, Meredith TA, Sneed SR, Westrich DJ. Vitrectomy for vitreomacular traction syndrome with macular detachment. *Retina*. 1995;15(3):192-7.
81. Mulligan TG, Daily MJ. Spontaneous peeling of an idiopathic epiretinal membrane in a young patient. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1992;110(10):1367-8.
82. Bellhorn MB, Friedman AH, Wise GN, Henkind P. Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):366-73.
83. Kenyon KR, Michels RG. Ultrastructure of epiretinal membrane removed by pars plana vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(6):815-23.
84. Suh MH, Seo JM, Park KH, Yu HG. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(3):473-80.e3.
85. Watanabe A, Arimoto S, Nishi O. Correlation between metamorphopsia and epiretinal membrane optical coherence tomography findings. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1788-93.
86. Hattenbach LO, Höhn F, Fulle G, Mirshahi A. [Preoperative assessment of topographic features in macular pucker using high-definition optical coherence tomography]. *Klin Monatsbl f{ü}r Augenheilkd*. 2009;226(8):649-53.

87. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Binder S. Spectral domain high-definition optical coherence tomography in patients undergoing epiretinal membrane surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(3):270-6.
88. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Kyriaki T, Emfietzoglou J, Vergados J, Nikolaidis P, Theodossiadis GP. Evolution of idiopathic epiretinal membrane studied by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(6):980-8.
89. Margherio RR, Cox MS, Trese MT, Murphy PL, Johnson J, Minor LA. Removal of epimacular membranes. *Ophthalmology*. 1985;92(8):1075-83.
90. Trese M, Chandler DB, Machemer R. Macular pucker. II. Ultrastructure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1983;221(1):16-26.
91. de Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Rice TA, Glaser BM. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(9):692-5.
92. Machemer R. A new concept for vitreous surgery. 7. Two instrument techniques in pars plana vitrectomy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1974;92(5):407-12.
93. Michels RG. Vitreous surgery for macular pucker. *Am J Ophthalmol*. 1981;92(5):628-39.
94. Poliner LS, Olk RJ, Grand MG, Escoffery RF, Okun E, Boniuk I. Surgical management of premacular fibroplasia. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1988;106(6):761-4.

95. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(8):902-9.
96. Shinoda K, Hirakata A, Hida T, Yamaguchi Y, Fukuda M, Maekawa S, Azuma N. Ultrastructural and immunohistochemical findings in five patients with vitreomacular traction syndrome. *Retina*. 2000;20(3):289-93.
97. Kwok AKH, Yeung YS, Lee VYW, Wong TH. ICG-assisted peeling of the retinal ILM. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1040; author reply 1040-1.
98. Sakamoto H, Yamanaka I, Kubota T, Ishibashi T. Indocyanine green-assisted peeling of the epiretinal membrane in proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(3):204-7.
99. Feron EJ, Veckeneer M, Parys-Van Ginderdeuren R, Van Lommel A, Melles GRJ, Stalmans P. Trypan blue staining of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2002;120(2):141-4.
100. Perrier M, Sébag M. Epiretinal membrane surgery assisted by trypan blue. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):909-11.
101. Fraser EA, Cheema RA, Roberts MA. Triamcinolone acetonide-assisted peeling of retinal internal limiting membrane for macular surgery. *Retina*. 2003;23(6):883-4.
102. Kimura H, Kuroda S, Nagata M. Triamcinolone acetonide-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):172-3.

103. Czajka MP, McCuen BW, Cummings TJ, Nguyen H, Stinnett S, Wong F. Effects of indocyanine green on the retina and retinal pigment epithelium in a porcine model of retinal hole. *Retina*. 2004;24(2):275-82.
104. Iriyama A, Uchida S, Yanagi Y, Tamaki Y, Inoue Y, Matsuura K, Kadonosono K, Araie M. Effects of indocyanine green on retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):943-7.
105. Jackson TL, Hillenkamp J, Knight BC, Zhang J-J, Thomas D, Stanford MR, et al. Safety testing of indocyanine green and trypan blue using retinal pigment epithelium and glial cell cultures. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004;45(8):2778-85.
106. Maia M, Kellner L, de Juan E, Smith R, Farah ME, Margalit E, Lakhanpal RR, Grebe L, Au Eong KG, Humayun MS. Effects of indocyanine green injection on the retinal surface and into the subretinal space in rabbits. *Retina*. 2004;24(1):80-91.
107. Maia M, Margalit E, Lakhanpal R, Tso MOM, Grebe R, Torres G, Au Eong KG, Farah ME, Fujii GY, Weiland J, de Juan E Jr, D'Anna SA, Humayun MS. Effects of intravitreal indocyanine green injection in rabbits. *Retina*. 2004;24(1):69-79.
108. Rodrigues EB, Meyer CH, Farah ME, Kroll P. Intravitreal staining of the internal limiting membrane using indocyanine green in the treatment of macular holes. *Ophthalmologica*. 2005;219(5):251-62.
109. Rodrigues EB, Meyer CH. Meta-analysis of chromovitrectomy with indocyanine green in macular hole surgery. *Ophthalmologica*. 2008;222(2):123-9.

110. Veckeneer M, van Overdam K, Monzer J, Kobuch K, van Marle W, Spekrijse H, van Meurs J. Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(9):698-704.
111. Rebolleda G, Muñoz Negrete FJ, Suarez-Figueroa M. Trypan blue staining in vitreoretinal surgery. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1622-3.
112. Mennel S, Thumann G, Peter S, Meyer CH, Kroll P. [Influence of vital dyes on the function of the outer blood-retinal barrier in vitro]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(7):568-76.
113. Narayanan R, Kenney MC, Kamjoo S, Trinh TH, Seigel GM, Resende GP, Kuppermann BD. Trypan blue: effect on retinal pigment epithelial and neurosensory retinal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):304-9.
114. Hisatomi T, Enaida H, Matsumoto H, Kagimoto T, Ueno A, Hata Y, Kubota T, Goto Y, Ishibashi T. Staining ability and biocompatibility of brilliant blue G: preclinical study of brilliant blue G as an adjunct for capsular staining. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2006;124(4):514-9.
115. Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, Kubota T, Ishibashi T. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina*. 2006;26(6):631-6.
116. Ozawa T, Britz GW, Kinder DH, Spence AM, VandenBerg S, Lamborn KR, Deen DF, Berger MS. Bromophenol blue staining of tumors in a rat glioma model. *Neurosurgery*. 2005;57(5):1041-7.

117. Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):332-40.
118. Schumann RG, Gandorfer A, Priglinger SG, Kampik A, Haritoglou C. Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane. *Retina*. 2009;29(5):669-76.
119. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double staining with brilliant blue g and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1370-6.
120. Wilkinson CP. Recurrent macular pucker. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(6):1029-31.
121. Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, Michels RG, de La Cruz Z, Enger C, Jaeger M, Rice TA. Idiopathic epiretinal membranes: ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*. 1989;96(6):811-21.
122. Sivalingam A, Eagle RC, Duker JS, Brown GC, Benson WE, Annesley Jr WH, Federman J. Visual prognosis correlated with the presence of internal-limiting membrane in histopathologic specimens obtained from epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1549-52.
123. Park DW, Dugel PU, Garda J, Sipperley JO, Thach A, Sneed SR, Blaisdell J. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: Pilot study. *Ophthalmology*. 2003;110(1):62-4.
124. Hisatomi T, Enaida H, Sakamoto T, Kagimoto T, Ueno A, Nakamura T, Hata Y, Ishibashi T. A new method for comprehensive bird's-eye analysis of the surgically excised internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1121-2.

125. Schechet SA, Devience E, Thompson JT. The effect of internal limiting membrane peeling on idiopathic epiretinal membrane surgery, with a review of the literature. *Retina*. 2017;37(5):873-80.
126. Kwok AK, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33(4):379-85.
127. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH. Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2014;34(1):172-81.
128. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*. 1997;104(6):1033-40.
129. Kifuku K, Hata Y, Kohno R, Kawahara S, Mochizuki Y, Enaida H, Sonoda KH, Ishibashi T. Residual internal limiting membrane in epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1016-9.
130. Bovey EH, Uffer S, Achache F. Surgery for epimacular membrane: Impact of retinal internal limiting membrane removal on functional outcome. *Retina*. 2004;24(5):728-35.
131. Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, Ciardella AP. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2012;32(8):1608-13.
132. Tranos P, Koukoura S, Charteris DG, Perganda G, Vakalis A, Asteriadis S, Georgalas I, Petrou P. The role of internal limiting membrane peeling in epiretinal membrane surgery: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):719-24.

133. Fang X-L, Tong Y, Zhou Y-L, Zhao P-Q, Wang Z-Y. Internal limiting membrane peeling or not: a systematic review and meta-analysis of idiopathic macular pucker surgery. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1535-41.
134. Pournaras CJ, Emarah A, Petropoulos IK. Idiopathic macular epiretinal membrane surgery and ILM peeling: anatomical and functional outcomes. *Semin Ophthalmol*. 2011;26(2):42-6.
135. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):328-37.
136. Schadlu R, Tehrani S, Shah GK, Prasad AG. Long-term follow-up results of ilm peeling during vitrectomy surgery for premacular fibrosis. *Retina*. 2008;28(6):853-7.
137. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Hagen S, Benesch T, Binder S. Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*. 2010;117(4):798-805.
138. Kinoshita T, Imaizumi H, Miyamoto H, Katome T, Semba K, Mitamura Y. Two-year results of metamorphopsia, visual acuity, and optical coherence tomographic parameters after epiretinal membrane surgery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 2016;254(6):1041-9.
139. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, Miyamoto H, Ogino T, Mitamura Y. Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3592-7.

140. Scheerlinck LME, Van Der Valk R, Van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: A systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(3):203-12.
141. Song SJ, Kuriyan AE, Smiddy WE. Results and prognostic factors for visual improvement after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina.* 2015;35(5):866-72.
142. Nitta E, Shiraga F, Shiragami C, Fukuda K, Yamashita A, Fujiwara A. Displacement of the retina and its recovery after vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1014-20.
143. Kunikata H, Abe T, Kinukawa J, Nishida K. Preoperative factors predictive of postoperative decimal visual acuity ≥ 1.0 following surgical treatment for idiopathic epiretinal membrane. *Clin Ophthalmol.* 2011;5(1):147-54.
144. Nguyen JH, Yee KM, Sadun AA, Sebag J. Quantifying visual dysfunction and the response to surgery in macular pucker. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1500-10.
145. Aso H, Iijima H, Imai M, Gotoh T. Temporal changes in retinal thickness after removal of the epiretinal membrane. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(4):419-23.
146. Rubinstein A, Bates R, Benjamin L, Shaikh A. Iatrogenic eccentric full thickness macular holes following vitrectomy with ILM peeling for idiopathic macular holes. *Eye (Lond).* 2005;19(12):1333-5.

147. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1415-20.
148. Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, Guidi G, Pileri M, Cupo G, Sartini MS, Parisi V, Baldanzellu S, Giusti C, Nardi M, Stirpe M, Lazzeri S. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response. *Retina*. 2015;35(3):498-507.
149. Remy M, Thaler S, Schumann RG, May C a, Fiedorowicz M, Schuettauf F, Grüterich M, Priglinger SG, Nentwich MM, Kampik A, Haritoglou C. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1142-7.
150. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wei W Bin, Wang JJ, Liu W, Tao QS, Wang NL, Wong TY. Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(5):2018-23.
151. Fleissig E, Zur D, Moisseiev E, Keren S, Ohana O, Barak A. Five-year follow-up after epiretinal membrane surgery: a single-center experience. *Retina*. 2017;1.
152. De Novelli FJ, Goldbaum M, Monteiro MLR, Aggio FB, Nóbrega MJ, Takahashi WY. Recurrence rate and need for reoperation after surgery with or without internal limiting membrane removal for the treatment of the epiretinal membrane. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3(1):48.