ALEXANDRE GROBBERIO PINHEIRO

Estudo comparativo do diagnóstico de edema macular secundário a
oclusão de ramo da veia central da retina pela biomicroscopia de
mácula, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica

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

Área de concentração: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Walter Yukihiro Takahashi

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pinheiro, Alexandre Grobberio

Estudo comparativo do diagnóstico de edema macular secundário a oclusão de ramo da veia central da retina pela biomicroscopia de mácula, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica / Alexandre Grobberio Pinheiro. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Walter Yukihiro Takahashi.

Descritores: 1.Retina 2.Oclusão da veia retiniana/patologia 3.Diagnóstico por imagem/métodos 4.Edema macular cistóide/patologia 5.Tomografia de coerência óptica/métodos 6.Angiofluoresceinografia

USP/FM/SBD-283/07

Dedicatória

A minha **Mãe Izolina**, por seu eterno amor, pelo exemplo de dignidade e sabedoria humana, associada a uma capacidade inesgotável de trabalho, não estaria aqui se não fosse ela.

Aos meus irmãos **Walker, Leo e Raimundo** e minha irmã **Mari**, por terem contribuído na minha formação com muito carinho, a contribuição de todos vocês influiu muito em meu caráter.

A minha esposa **Camila**, por todo amor, por me incentivar e me completar. Minha companheira para sempre.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Newton Kara José**, pela sua capacidade de enxergar longe, por abrir as portas da Universidade de São Paulo aos candidatos a residência médica de todas as Universidades do país, pelos ensinamentos e pelas oportunidades que me foram concedidas.

Ao Mestre e orientador **Dr. Walter Takahashi**, pelo exemplo de disciplina e bom senso, sempre disponível para dar uma opinião objetiva e sábia, obrigado pela preciosa ajuda.

Aos Preceptores e amigos **Dr. Fernando Novelli** e **Dr. Roberto Murad**, pelos ensinamentos valiosos no ano inicial da residência médica, pelo exemplo de conduta ética e por toda a amizade construída durante os anos de convivência.

Ao **Dr. André Gomes**, por ter me ensinado a arte da Retina Cirúrgica, abrindo sua sala cirúrgica e seus conhecimentos tão valiosos para minha carreira.

Ao **Dr. Mauro Goldbaum** pela ajuda inicial na elaboração desse projeto e pelo exemplo de conduta profissional.

A **Dra. Cleide Machado** pela ajuda na execução desse projeto e por ter compartilhado seu conhecimento valioso.

Ao **Dr. Danilo Soriano** e ao **Dr. Pedro Serracarbassa** que de alguma forma ajudaram nesse projeto e por terem compartilhado seu conhecimento e amizade.

Ao **Dr. John Helal** pela ajuda na execução desse projeto, exemplo de conduta profissional e por ser tão sincero.

Ao mestre e **Prof. Hisashi Suzuki**, por ser fonte de inspiração, por ter sido pioneiro e a frente do seu tempo no Brasil, por todos os anos dedicados ao serviço de retina do departamento de oftalmologia da USP, seus ensinamentos ecoam pelo serviço de retina.

Ao **Prof. Dr. Mario Luiz Ribeiro Monteiro**, pelo exemplo de vida acadêmica.

À **Regina Ferreira de Almeida**, por fazer seu trabalho com amor, nos ajudando e dando incentivo com suas valiosas opiniões.

Aos **Funcionários e Voluntários** do HC-FMUSP que me ajudaram na execução desse projeto.

Aos **amigos** que compartilharam essa jornada, sem vocês tudo seria mais difícil.

Ao meu irmão **Leonardo**, pela orientação e ajuda em todas as fases da minha vida.

Aos **Pacientes** que participaram desse projeto, pelas demonstrações de gratidão e respeito.

A **Deus**, por todas as vitórias alcançadas e pelo amor que tenho recebido durante minha vida.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Cunha, A. C., Freddi, M. J. A., Crestana, M. F., Aragão, M. S., Cardoso, S. C., Vilhena, V. Segunda edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	xii
Lista de figuras	xiv
Lista de tabelas	xv
Resumo	xvi
Summary	xix
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Oclusão de ramo da veia central da retina	6
2.1.1 Definição, quadro clínico e história natural	6
2.1.2 Etiopatogenia	10
2.1.3 Epidemiologia e fatores de risco.....	12
2.1.4 Métodos de imagem	15
2.1.4.1 Tomografia de coerência óptica.....	15
2.1.4.2 Angiofluoresceinografia	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
3.1. Grupo de estudo	29
3.1.1. Indivíduos com oclusão de ramo da veia central da retina	31
3.2. Avaliação biomicroscópica e exames de imagem	31
3.2.1. Biomicroscopia de mácula com lente asférica de Volk 78 D.....	31
3.2.2. Tomografia de coerência óptica	32
3.2.3. Angiofluoresceinografia	34
3.3. Análise Estatística	35
4. RESULTADOS	38
4.1. Casuística	39
4.2. Características clínicas e demográficas	39
4.3. Resultados da avaliação da espessura macular	41
4.4. Resultados da avaliação para o diagnóstico da presença de cistos intra-retinianos.....	43
4.5. Resultados da avaliação para o diagnóstico da presença de descolamento seroso macular.....	45
4.6. Resultados da confrontação entre a biomicroscopia macular, tomografia de coerência óptica e angiofluoresceinografia.....	48
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÕES	59
7 ANEXOS.....	62
7. REFERÊNCIAS	70

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS

AV	Artério - Venoso
BM	Biomicroscopia macular
CA	Califórnia
D	Dioptrias
DP	Desvio padrão
DSM	Descolamento Seroso Macular
EM	Edema macular
<i>et al</i>	E outros autores
ETDRS	Pesquisa e Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética - do inglês, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research
HRA 2	Angiografia Retiniana Heidelberg 2 – do inglês, <i>Heidelberg Retina Angiograph 2</i>
Inc.	<i>“Incorporation”</i>
IL-6	Interleucina 6
kg/m ²	quilo por metro quadrado
kappa	coeficiente kappa de concordância
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número de participantes da amostra
NJ	Nova Jérsei
nm	nanômetro

°	grau
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo
OV	Oclusões Venosas
OVC	Oclusão da Veia Central da Retina
OVR	Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina
OVR-Macular	Oclusão Venosa de Ramo Macular
OVR-Maior	Oclusão Venosa de Ramo Maior
OVR-Periférica	Oclusão Venosa de Ramo Periférica
TCO	Tomografia de Coerência Óptica
USA	Estados Unidos da América
USP	Universidade de São Paulo
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial – do inglês, Vascular endothelial growth factor.
%	Porcento
±	Mais ou menos
µm	Micrômetro
<	Menor que
>	Maior que

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 - Imagem da fase aguda da oclusão venosa de ramo	7
Figura 2 - Incidência cumulativa em 10 anos para Oclusões Venosas (OV), Oclusão Venosa de Ramo (OVR), Oclusão da Veia Central (OVC).....	13
Figura 3 - Esquema clássico de funcionamento do sistema da TCO	16
Figura 4 - Imagem do Stratus OCT com sua escala de cores (A) Imagem seccional em panorama da retina medida horizontalmente de temporal para nasal passando pela fóvea até a parte inferior do disco óptico, (B) Imagem seccional da fóvea no mesmo olho mostrando as camadas da retina e suas cores.....	19
Figura 5 - Mapa da espessura macular do Stratus OCT com a linha da espessura retiniana delimitada erroneamente em paciente portador de retinopatia diabética.....	21
Figura 6 - Mapa da espessura macular composto por 6 varreduras radiais em paciente com OVR temporal superior	23
Figura 7 - Imagem da Angiofluoresceínografia em indivíduo com OVR demonstrando tortuosidade vascular, formação de colaterais e extravasamento do contraste na região da arcada temporal superior da retina.....	26

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos sujeitos utilizados para análise	40
Tabela 2 - Espessura central do mapa macular e maior espessura encontrada no mapa macular de cada indivíduo analisado	41
Tabela 3 - Comparação TCO x BM para o aumento da espessura macular em qualquer região do mapa macular	42
Tabela 4 - Avaliação da presença de cistos intraretinianos TCO x BM	43
Tabela 5 - Avaliação da presença de cistos intraretinianos TCO x Angio	44
Tabela 6 - Presença de área de extravasamento na Angio x cistos na TCO	45
Tabela 7 - Avaliação da presença de descolamento seroso macular TCO x BM.....	46
Tabela 8 - Avaliação da presença de descolamento seroso macular TCO x Angiofluoresceínoграфия	47
Tabela 9 - Presença de extravasamento na Angio x descolamento seroso macular na TCO	48
Tabela 10 - Valores do kappa na confrontação entre BM e Angio com a TCO	49
Tabela 11 - Valores da sensibilidade na confrontação entre BM e Angio com a TCO	49

Resumo

Pinheiro AG. *Estudo comparativo do diagnóstico de edema macular secundário a oclusão de ramo da veia central da retina pela biomicroscopia de mácula, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 85 p.

As Oclusões Venosas da Retina são complicações do sistema vascular retiniano com grande potencial de impacto no sentido da visão. As oclusões Venosas são classificadas de acordo com a anatomia da região acometida e podem ser divididas em oclusão de ramo e da veia central da retina. O edema macular é a principal causa de baixa acuidade visual na Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (OVR). Sua detecção, localização e classificação são cruciais para a prevenção e tratamento da perda visual na OVR. A Biomicroscopia Macular e a Angiofluoresceinografia são os métodos tradicionais de avaliação do edema macular na OVR, a Tomografia de Coerência Óptica (TCO) é uma tecnologia nova, que permite uma avaliação objetiva da morfologia macular. O objetivo primário do presente estudo foi avaliar, em uma mesma população, a acurácia dos métodos de diagnóstico do edema macular na OVR através da análise de três quesitos, aumento da espessura macular e da sua localização, presença de cistos intra-retinianos e a presença de descolamento seroso macular (DSM). Indivíduos com OVR foram selecionados com base nos achados fundoscópicos da doença e com tempo de história da doença entre três e vinte quatro meses. Todos os sujeitos foram submetidos a exames com o Stratus OCT (TCO), Angiofluoresceinografia digital (Angio) e o exame da biomicroscopia macular com lente de Volk de 78 D (BM) dentro do período de uma semana, além de exame oftalmológico completo. As medidas utilizadas para avaliação da acurácia diagnóstica foram o índice de concordância Kappa e a sensibilidade. Dos 32 indivíduos inicialmente avaliados, 8 foram posteriormente excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão ou de exclusão, restando 24 indivíduos para análise. Na avaliação da espessura macular, a concordância entre BM e a TCO foi substancial e significativa para a detecção do aumento da espessura macular com Kappa = 0,778 ($p < 0,001$) e a sensibilidade foi 95,5%. Na comparação entre a BM e a TCO para a detecção de cistos intra-retinianos, a concordância foi fraca com Kappa = 0,250 ($p = 0,066$) e a sensibilidade foi 57,9 %. A concordância entre a Angio e a TCO para os cistos foi pobre e não significativa com Kappa = 0,124 ($p = 0,237$) e a sensibilidade foi 58,7 %. Houve uma correlação significativa entre a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia e a presença de cistos intra-retinianos na TCO ($p=0,042$). Na avaliação do DSM a concordância entre a BM e a TCO foi fraca com Kappa = 0,314 ($p = 0,062$) e a sensibilidade foi 60%, não houve concordância entre a Angio e a TCO para a detecção do DSM com Kappa = 0 e sensibilidade de 0%, e também não houve correlação significativa entre a presença de descolamento seroso na TCO e a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia ($p=0,615$). Os dados obtidos no presente estudo sugeriram que o Stratus OCT têm acurácia superior para a detecção dos

cistos intra-retinianos e do descolamento seroso macular, se comparado à biomicroscopia macular e à angiofluoresceinografia.

DESCRITORES: 1.Retina 2.Oclusão da veia retiniana/patologia
3.Diagnóstico por imagem/métodos 4.Edema macular cistóide/patologia
5.Tomografia de coerência óptica/métodos 6.Angiofluoresceinografia

Summary

Pinheiro AG. *Comparison of optic coherence tomography, macular biomicroscopy and fluorescein angiography for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 85 p.

Retinal Vein Occlusions are complications of the retinal vascular system that can cause a great impact on vision. The Vein Occlusions are classified according to the anatomy of the affected region and can be categorized as: branch retinal vein occlusion and central retinal vein occlusion. Macular edema is the main cause for low visual acuity in Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). Its detection, location and classification are crucial for the prevention and treatment of vision loss in BRVO. Both Macular Biomicroscopy and Angiofluoresceinography are traditional methods for the evaluation of the macular edema in BRVO; the Optical Coherence Tomography (OCT) is a new technology that allows for an objective evaluation of macular morphology. The main objective of the present study was to evaluate, among the same population, the accuracy of the diagnostic methods of macular edema in BRVO through the analysis of three items: the increase of macular thickness and its location, the presence of intraretinal cysts, and the presence of serous macular detachment. Patients with BRVO were selected according to the fundoscopic findings of the disease and a disease history of three to twenty-four months. All of the individuals underwent exams with the Stratus OCT, digital Angiofluoresceinography (Angio) and a macular biomicroscopy with a 78D Volk lens (MB), within a period of one week, as well as a complete ophthalmologic exam. The parameters used in the evaluation of the diagnostic accuracy were sensitivity and the kappa coefficient. Of the 32 subjects who were initially evaluated, 8 were later excluded since they did not meet inclusion or exclusion criteria. The remaining 24 subjects were analyzed. In the evaluation of macular thickness, the concordance between the MB and the OCT was substantial and significant in the detection of the increase in macular thickness, with Kappa = 0.778 ($p < 0.001$) and a sensitivity of 95.5%. When comparing the MB and the OCT in the detection of intraretinal cysts, the concordance was fair, with Kappa = 0.250 ($p = 0.066$) and a sensitivity of 57.9%. The concordance between the Angio and the OCT for cysts detection was poor and non significant, with Kappa = 0.124 ($p = 0.237$) and a sensitivity of 58.7%. There was a significant correlation between the presence of leakage in the angiofluoresceinography and the presence of intraretinal cysts in the OCT ($p = 0.042$). In the evaluation of the SMD, the concordance between the MB and the OCT was fair, with Kappa = 0.314 ($p = 0.062$) and a sensitivity of 60% and there was no concordance between the Angio and the OCT in the detection of SMD, with Kappa = 0 and sensitivity of 0%. There was also no significant correlation between the presence of serous detachment in the OCT and the presence of leakage in the angiofluoresceinography ($p = 0.615$). The results obtained in the present study suggest that Stratus OCT is more accurate to the detection of intraretinal cysts and serous macular detachment than macular biomicroscopy with a 78D Volk lens, and by angiofluoresceinography.

DESCRIPTORS: 1.Retina 2.Branch Retinal Vein Occlusion/pathology
3.Imaging Diagnosis/methods 4.Cistoid Macular Edema/pathology 5.Optic
Coherence Tomography/methods 6.Angiofluoresceinography

1 Introdução

As Oclusões Venosas da Retina são complicações do sistema vascular retiniano com grande potencial de impacto no sentido da visão, sendo a segunda complicação mais comum do sistema vascular retiniano, depois da retinopatia diabética.¹ As oclusões Venosas são classificadas de acordo com a anatomia da região acometida e podem ser divididas em oclusão venosa de ramo (apenas um ramo da veia central da retina é acometido) e da veia central da retina (o tronco da veia retiniana é acometido).²

O edema macular é a principal causa de baixa acuidade visual na Oclusão de Ramo da Veia Central da Retina (OVR).³ Sua detecção, localização e classificação são cruciais para a prevenção e tratamento da perda visual na OVR. Até recentemente, a avaliação do edema macular era realizada pelo exame clínico através dos métodos de fundoscopia ou por imagens através da Angiofluoresceinografia.

A tomografia de coerência óptica (TCO) é uma tecnologia relativamente nova, que utiliza propriedades da luz para obter informações sobre as estruturas retinianas; recentemente ocorreu um avanço significativo com o novo aparelho Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), possibilitando uma análise objetiva da morfologia macular. Entre as vantagens, em relação ao seu antecessor, incluem uma melhor resolução, aumento do número de pontos de varredura e necessidade reduzida de dilatação pupilar para aquisição das imagens.⁴ Estudos recentes têm demonstrado alta incidência de novos achados tomográficos, como o descolamento seroso macular (DSM), que previamente acreditava-se serem

raros na oclusão venosa de ramo, a correlação de tais achados com a baixa acuidade visual e sua influência na história natural da doença ainda necessita ser estabelecida.⁵⁻⁹

O surgimento do Stratus OCT associado à necessidade de aprofundamento do estudo da acurácia para os novos achados tomográficos, comparando tais achados com o exame de Biomicroscopia Macular e com a Angiofluoresceinografia, foi a motivação para o presente estudo. Assim, o objetivo primário deste estudo foi comparar, em uma mesma população, a habilidade dos métodos atuais de avaliação do edema macular na OVR, além de não encontrarmos na literatura estudos comparando tais exames na referida doença.

Assim, os propósitos específicos deste estudo foram os abaixo indicados.

Comparar a acurácia do exame clínico (Biomicroscopia Macular) e Angiofluoresceinográfico com o Tomográfico (Stratus-OCT) no diagnóstico do edema macular secundário a OVR por meio da análise de três quesitos:

- 1 Comparar a acurácia para diagnóstico do **aumento da espessura macular** utilizando o índice Kappa de concordância e a sensibilidade.
- 2 Comparar a acurácia para diagnóstico da **presença de cistos intra-retinianos** utilizando o índice Kappa de concordância e a sensibilidade.

- 3 Comparar a acurácia para diagnóstico da **presença de descolamento seroso macular** utilizando o índice Kappa de concordância e a sensibilidade.

2 Revisão da Literatura

2.1 OCLUSÃO DE RAMO DA VEIA CENTRAL DA RETINA

2.1.1 DEFINIÇÃO, QUADRO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURAL

As oclusões venosas da retina são classificadas de acordo com a anatomia da região acometida; as obstruções ao fluxo venoso da retina podem ser divididas em oclusão venosa de ramo (apenas um ramo da veia central da retina é acometido) e da veia central da retina (o tronco da veia retiniana é acometido). Recentemente, os casos que acometem um hemisfério da retina foram classificados como uma forma distinta da doença, como oclusão hemisférica, as quais parecem ser uma variante da oclusão da veia central da retina.¹⁰⁻¹¹ Podemos ainda identificar uma outra variante das obstruções de ramo que são as oclusões de ramo venoso macular, quando apenas uma das tributárias da mácula está acometida (OVR- Macular) e não uma das grandes arcadas vasculares (OVR-Maior).¹²

A OVR é uma oclusão focal de uma afluenta da veia central da retina. Geralmente, acontece em nível de um cruzamento artério venoso, onde a artéria passa anteriormente à veia compartilhando uma bainha adventícia comum.¹³

O exame fundoscópico da retina na fase aguda da OVR demonstra uma veia dilatada e tortuosa à jusante do cruzamento artério-venoso (cruzamento AV) com hemorragias numa distribuição em leque setorial

emanando do local da oclusão associadas a exsudatos retinianos e edema macular na região do segmento retiniano afetado. (**Figura 1**)

FIGURA 1 - Imagem da fase aguda da oclusão venosa de ramo

Os pacientes podem experimentar, na fase aguda, uma súbita baixa da acuidade visual, central ou periférica.¹⁴ Alguns casos apresentam inicialmente baixa acuidade visual transitória que pode durar de poucos segundos a alguns minutos, com a completa recuperação do normal. Esses sintomas podem recorrer por várias semanas até a baixa acuidade visual permanente ser estabelecida; e são devidos provavelmente a uma oclusão venosa incompleta que, com o tempo, se torna uma obstrução completa. As hemorragias retinianas são mais intensas caso a obstrução seja completa, e

podem estar associadas a exsudatos algodonosos.¹⁵ Os sintomas visuais podem estar ausentes caso a obstrução ocorra numa veia de drenagem periférica à mácula (OVR periférica); de modo inverso, a OVR macular apresenta sintomas insidiosos no setor macular envolvido.¹⁶

Na fase crônica da OVR, as anormalidades vasculares persistem na região do segmento retiniano afetado. Ocorre a reabsorção das hemorragias e o segmento venoso proximal da oclusão pode se tornar fibrótico (embainhamento vascular). Essa fase, transitória e demorada, é caracterizada pelo remodelamento dos vasos colaterais entre o segmento de drenagem afetado e a retina saudável. Também podem ser formados colaterais entre a retina e os vasos ciliares em algumas regiões características como: no disco óptico, na rafe horizontal e na região do feixe papilo-macular.¹⁷ As principais características dessa fase são: não perfusão capilar, dilatação dos capilares, microaneurismas e formação de colaterais.¹⁵

A visão central pode estar afetada em intensidade variável durante a evolução da doença. Após 6 meses de acompanhamento sem tratamento, aproximadamente 30 a 50% dos pacientes com OVR-Maior têm melhora espontânea da acuidade visual para 20/40 ou melhor, com 70% dos pacientes ganhando 2 ou mais linhas de visão no primeiro ano.¹ Essa melhora na acuidade visual diminuiu para 32% dos pacientes que se apresentaram após 1 ano.^{1,3,18} Por outro lado, somente 20% dos olhos com OVR-Macular obtiveram uma melhora espontânea da acuidade visual de 2 linhas no primeiro ano.¹

O edema macular é a principal causa de baixa acuidade visual central e ele ocorre em aproximadamente 60% das OVR-Maior³, e 84% das OVR-Macular.¹⁶ Dois tipos de edema macular têm sido descritos, um associado com boa perfusão capilar (não-isquêmico), e outro com isquemia macular (isquêmico). Cada um com sua história natural distinta e com diferentes respostas ao tratamento. O Edema macular não-isquêmico demonstra extravasamento persistente da fluoresceína na angiofluoresceinografia e não apresenta áreas de não perfusão capilar perifoveal e somente um terço dos indivíduos com edema macular não-isquêmico experimentam melhora espontânea da acuidade visual.^{1,18} Já o edema macular isquêmico é definido como um aumento da zona avascular perifoveal na angiofluoresceinografia e pouco ou nenhum extravasamento de fluoresceína. Estudos iniciais sugerem um pior prognóstico visual nos casos de edema macular isquêmico não tratado comparados ao do edema não-isquêmico.¹⁹⁻²⁰ Contudo, um estudo recente demonstra que 91% dos 23 olhos com isquemia macular recuperaram a acuidade visual em 1 ano, chegando a 20/40 ou melhor na maioria dos casos.¹⁸ Estudos futuros, com uma amostra populacional maior, ainda são necessários para esclarecimento da história natural do edema macular na OVR, visto que os estudos citados têm resultados conflitantes e amostra populacional pequena.¹⁷

A acuidade visual é afetada nos pacientes com OVR por diversas variáveis, como: áreas de má perfusão capilar, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, buraco macular, membrana epi-retiniana, descolamento

da retina, edema macular cistóide e espessamento macular.^{14,21-25} Estudos recentes revelaram alta incidência de DSM em pacientes com OVR observado pela TCO, sugerindo ser essa uma causa adjuvante de baixa acuidade visual.^{5,9}

2.1.2 ETIOPATOGENIA

Alguns autores acreditam que o mecanismo primário da oclusão venosa se inicia pela formação do trombo venoso.²⁶ outros, contudo, teorizam que a cascata de eventos é iniciada pelo edema focal do endotélio e dos tecidos profundos da parede venosa.²⁷

A análise histológica demonstra que a oclusão venosa de ramo está associada com alterações arterioscleróticas nas arteríolas retinianas, parecendo ser essa a causa fundamental da doença.²⁸ O processo de contração da bainha adventícia e o aumento da rigidez da artéria no cruzamento AV resultam em um fluxo sanguíneo turbulento.^{15,29-30} O fluxo turbulento com perda do padrão laminar habitual, associado a bolsões de estase sanguínea, causa dano à célula endotelial, à intima vascular e às estruturas de junção, levando à formação do trombo e extravasamento vascular.^{29,31}

Existe evidência de que a sobreposição do cruzamento arterial/venoso incorpora um risco relativamente maior do que o cruzamento

venoso/arterial, e que o risco da oclusão venosa de ramo é proporcional ao número de cruzamentos arteriais/venosos na retina.³²

Até o presente, tem sido postulado que as alterações endoteliais venosas como hiperplasia e dano celular endotelial ocorrem nas adjacências do cruzamento A/V. Os estudos histopatológicos prévios demonstram o trombo recente ou recanalizado nos locais de oclusão, a maioria dos trombos sendo localizados no cruzamento A/V.^{27,33-35} Porém, um estudo recente sugere que a maioria das alterações venosas ocorre à jusante do cruzamento A/V. A análise angiofluoresceinográfica demonstra que as alterações hemodinâmicas induzidas pela constrição venosa podem causar alterações endoteliais antes do cruzamento A/V, com a conseqüente formação de trombos vasculares nessa região e não exatamente no cruzamento A/V, como antes postulado.³⁰

O dano à função retiniana é exacerbado pelo extravasamento de fluido e hemorragia, que podem ser gerados pelo aumento da permeabilidade, pressão intravascular aumentada ou ambos. Estudo recente demonstra que a pressão venosa no leito circulatório retiniano afetado não está substancialmente elevada, sugerindo a existência de um mecanismo de liberação da pressão (vasos colaterais), implicando um dano vascular (células endoteliais, intima vascular e estruturas de junção), com conseqüente quebra da barreira hemato-retiniana, para a causa do aumento do fluxo de fluido transvascular.³⁶

A quebra da barreira hemato-retiniana na fase aguda da OVR devida ao dano endotelial direto³⁷⁻³⁸ também é exacerbada pela expressão do

VEGF, que é induzida pela hipoxia e pela interleucina-6 (IL-6) ³⁹, aumentando a permeabilidade endotelial por desprender as estruturas de junção. ⁴⁰⁻⁴¹ Recentes estudos demonstram o aumento do VEGF e da IL-6 no humor aquoso de pacientes com OVR portadores de edema macular difuso ou cistóide, sugerindo que o fator de crescimento e a citocina estão envolvidos na patogenia do edema macular persistente. ⁴²⁻⁴³

2.1.3 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

As Oclusões Venosas da Retina constituem a segunda complicação mais comum do sistema vascular retiniano depois da retinopatia diabética. ¹⁻²

Determinar a incidência em longo prazo da OVR e os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento é de extrema importância, já que a OVR é uma doença com potencial de impacto na qualidade da função visual e geralmente afeta indivíduos idosos com comorbidade. Recente estudo de coorte realizado em uma população australiana idosa com 10 anos de acompanhamento (n = 1952) revela uma prevalência global de 1,6%. A prevalência aumenta significativamente junto com a idade dos indivíduos avaliados. A incidência cumulativa é de 1,2% para OVR e de 0,4% para OVC. ⁴⁴ (**Figura 2**) Em outro estudo populacional, com 5 anos de seguimento, realizado nos EUA (n = 4,926), a prevalência é de 0,6% para OVR e de 0,1% para OVC, a média de idade dos pacientes no diagnóstico é de 60 a 70 anos e a doença não tem predileção de sexo ou raça. ⁴⁵

A chance de desenvolver a doença no outro olho varia de 5 a 10 % em alguns estudos ^{12,18,26}, e na população australiana, a probabilidade de desenvolver uma segunda oclusão venosa no mesmo olho ou no olho contralateral é de 6,4%. ⁴⁴

FIGURA 2 - Incidência cumulativa em 10 anos para Oclusões Venosas (OV), Oclusão Venosa de Ramo (OVR), Oclusão da Veia Central (OVC), reproduzido de Cugati et al ⁴⁴

No estudo realizado na população dos EUA ⁴⁵, a região da arcada vascular temporal é afetada em até 81,8% das vezes e a região da arcada temporal superior é afetada mais freqüentemente (45,5%), provavelmente devido ao maior número de cruzamentos AV nesse quadrante ³², com a arcada temporal inferior sendo afetada em 36,4% dos casos. A maioria das OVR afeta a área dentro das arcadas vasculares, enquanto as oclusões na região periférica são raramente diagnosticadas, assim como a OVR nasal,

que tem baixa incidência (18,2%).⁴⁵ Quiçá a falta de sintomas clínicos seja a causa dessa baixa incidência.^{1,3} Contrastando com os resultados anteriores, o estudo populacional australiano revela uma incidência idêntica da OVR (42,3%) nos quadrantes temporal superior e temporal inferior, com os outros 15,4% dos casos ocorrendo fora dos quadrantes temporais. O edema macular é mais freqüente nos casos de OVR temporal superior, sugerindo assim um viés nos estudos de series de casos realizados em populações de clínicas e hospitais, já que a OVR temporal superior é mais sintomática.⁴⁴

O principal fator de risco para desenvolvimento da OVR é a hipertensão arterial sistêmica.^{1,26,44-45} Outros fatores de risco incluem: doença cardiovascular, aumento do índice de massa corpórea ($>24 \text{ kg/m}^2$), e pressão intra-ocular aumentada (20mmHG ou maior comparada com 13mmHG ou menos). Glaucoma é maior fator de risco para desenvolvimento de OVC do que para OVR. Estudo controlado demonstra que indivíduos com OVR possuíam um risco maior para o desenvolvimento de doença coronariana durante um período de 10 anos, 75% dos homens e 50% das mulheres tinham um risco aumentado em 15% comparados ao grupo controle pareado pela idade.⁴⁶ Evidência substancial parece demonstrar associação entre níveis elevados de homocisteína plasmática e a OVR.⁴⁷⁻⁴⁹ Para os fatores de coagulação, parece haver associação entre fator V de leiden, proteína C ativada, fator VII elevado, deficiência do fator XII.⁵⁰⁻⁵³ Os principais fatores preditivos, em longo prazo, para ocorrência das oclusões venosas parecem ser a pressão arterial elevada, alterações crônicas da hipertensão arterial na parede dos vasos e arteriosclerose.⁴⁴

2.1.4 MÉTODOS DE IMAGEM

2.1.4.1 Tomografia de coerência óptica

A TCO foi desenvolvida para obter imagens em alta resolução de secções transversas dos tecidos biológicos, como a retina e a câmara anterior do olho humano. A TCO utiliza a interferometria de baixa coerência para produzir imagens bidimensionais da refletividade óptica advinda das microestruturas internas da retina, num modo análogo à ultra-sonografia. Com a diferença de que a TCO utiliza os reflexos das ondas luminosas infravermelhas (tipicamente entre 800–1400 nm de comprimento de onda, próximo ao infravermelho) ao invés de ondas acústicas. Devido à TCO empregar a luz, algumas vantagens são adquiridas. O comprimento de onda da luz ($\sim 0,001$ mm) é menor que a do ultrassom ($\sim 0,1$ mm) e das ondas de rádio (410 mm). Assim, a resolução espacial da TCO é muito maior, com resolução espacial longitudinal e lateral de alguns micra, o sistema Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), que atualmente é o sistema mais utilizado, tem resolução axial de $9 - 10 \mu\text{m}$.⁵⁴⁻⁵⁵

Na tomografia de coerência óptica, um feixe de luz de baixa coerência produzida por uma fonte diodo luminescente passa em varredura pelo tecido. A TCO utiliza-se do princípio da interferometria de baixa coerência. Simplificadamente, a interferometria utiliza a informação advinda da medida das chamadas franjas de interferência para determinações precisas de distâncias ou espessuras muito pequenas. Estas franjas são faixas claras e escuras causadas pela interferência produzida por dois feixes de luz

coerentes. Ondas coerentes são aquelas cuja relação entre as fases não varia com o tempo. A existência de coerência é um requisito necessário para que duas ondas possam apresentar interferência.⁵⁶

A TCO possui um interferômetro de Michelson e um divisor de feixes de luz, que divide o feixe de luz em um feixe de varredura, e um feixe em direção a um espelho móvel de referência. **(Figura 3)** O sistema da TCO recebe a luz refletida e mede o retardo do feixe luminoso, comparando a varredura proveniente do tecido com a do feixe de referência móvel. A luz refletida das camadas mais profundas da retina tem o retardo de propagação mais longo se comparada às estruturas mais superficiais, assim a distância entre os tecidos pode ser medida.⁵⁷

FIGURA 3 - Esquema clássico de funcionamento do sistema da TCO

As primeiras versões da TCO (OCT 1 e OCT 2000, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EUA) apresentavam resolução axial de 12 μm a 15 μm . O sistema atingiu uma melhora substancial com o Stratus-OCT, obtendo uma extraordinária visão in-vivo das estruturas retinianas. A rapidez da aquisição das varreduras aumentou substancialmente, e o sistema é capaz de captar uma varredura com 512 pontos de resolução axial em um a dois segundos. O Stratus-OCT tem uma resolução de aproximadamente 9 μm a 10 μm e imagens com densidade de pixel superior. A evolução recente mais importante nos protótipos da TCO provavelmente foram as novas fontes de luz com diferentes comprimentos de onda, possibilitando imagens de alta resolução axial, já que a resolução axial depende diretamente do comprimento de onda da fonte luminosa ^{55,58} e uma nova técnica de TCO chamada OCT-Espectral. ⁵⁹ O OCT-Espectral é baseado na detecção através do “Domínio de Fourier”, que permite um aumento na velocidade de aquisição da imagem em mais de 50 vezes se comparado ao Stratus-OCT. ⁶⁰ Possibilitando a aquisição de imagens tridimensionais da retina e com uma velocidade de 40.000 varreduras por segundo. ⁶¹⁻⁶³

Desde que a primeira imagem da primeira geração da TCO se tornou disponível, vários estudos têm focado numa interpretação precisa dos sinais refletidos da retina e sua correlação com a morfologia retiniana. ^{58,64} A imagem produzida pela TCO é representada em um código de cores produzido artificialmente pelo computador. As cores escuras (azul e preto) representam regiões de menor reflexividade óptica, enquanto as cores brilhantes (vermelho e branco) representam regiões de alta reflexividade. O

vítreo não é reflexivo em circunstâncias normais, e é representado em preto. A primeira camada de alta reflexividade corresponde à camada de fibras nervosas. As camadas intermediárias têm reflexividade intermediária (camadas plexiformes). E, em seguida, vem o complexo de hiper-reflexividade (dupla camada de alta reflexividade), sendo que a camada de alta reflexividade interna corresponde à camada de fotorreceptores interna e externa e a camada de alta reflexividade externa ao epitélio pigmentado da retina e a coróide. Reflexões oriundas da coróide mais profunda ou esclera são fracas, devido à grande atenuação do sinal que ocorre após a luz atravessar a retina.⁶⁵ **(Figura 4)**

FIGURA 4 – Imagem do Stratus OCT com sua escala de cores (A) Imagem seccional em panorama da retina medida horizontalmente de temporal para nasal passando pela fóvea até a parte inferior do disco óptico, (B) Imagem seccional da fóvea no mesmo olho mostrando as camadas da retina e suas cores. O quadrado Vermelho indica o local aproximado em que a imagem inferior foi obtida.

A espessura retiniana é calculada automaticamente pelo programa de análise das imagens do Stratus OCT. O computador analisa os algoritmos matemáticos e reconhece o marco anatômico da retina interna como sendo a interface vítreo retiniana (primeira estrutura de alta reflexividade) e o complexo de hiper-reflexividade como sendo o limite da retina externa (segunda estrutura de alta reflexividade). Traçando duas linhas, uma interna na primeira camada de alta reflexividade e outra mais externa na segunda camada de alta reflexividade, a espessura retiniana é calculada. O programa de análise das imagens tem algumas falhas notáveis. A maior delas é que o programa não analisa a verdadeira medida anatômica da espessura retiniana, devido a sua inabilidade para discriminar a junção do epitélio pigmentado com a camada de fotorreceptores (interna e externa).⁶⁷ As duas camadas (EPR e fotorreceptores) produzem o complexo de hiper-reflexividade, que na verdade é utilizado na medida automática como marco anatômico de delimitação da retina externa. Outra falha acontece nos casos onde existe uma região de alta reflexividade antes do marco anatômico da retina externa; como exemplo um exsudato duro intra-retiniano, o programa de análise das imagens reconhece essa região como sendo o marco anatômico da retina externa e assim a linha da espessura retiniana vai erroneamente delimitar a espessura retiniana nesse local. (**Figura 5**)

FIGURA 5 - Mapa da espessura macular do Stratus OCT com a linha da espessura retiniana delimitada erroneamente em paciente portador de retinopatia diabética, o retângulo superior branco na varredura colorida demonstra o local onde a espessura foi medida erroneamente (exsudato duro) e o retângulo inferior negro no mapa colorido demonstra a região do mapa com a espessura subestimada.

A versão mais recente do programa incorporado à terceira geração da TCO (Stratus OCT) efetua o mapa da espessura macular, que é composto de seis varreduras cruzadas com 6 mm de comprimento orientadas de forma radial e separadas em uma hora (30°) de distância, centradas na fóvea.⁶⁸ (**Figura 6**) Cada varredura do mapa macular é composta de 512 pontos no mapa da espessura macular e por seis varreduras de 128 pontos, cada uma no mapa da espessura macular rápido. O mapa da espessura macular rápido é realizado no tempo de dois segundos aproximadamente, enquanto o mapa da espessura macular tradicional pode demorar de oito a 10 segundos. O protocolo de varredura radial foi desenvolvido para concentrar a análise na fóvea, que é a região onde a amostragem é mais importante. As seis imagens são segmentadas para detectarem a espessura retiniana, um mapa topográfico com nove regiões (central, superior, superior interna, temporal, temporal interna, nasal, nasal interna, inferior, inferior interna) desenhadas de acordo com as regiões do estudo ETDRS⁶⁹, é composto pela média dos valores da espessura retiniana para cada região. Devido ao padrão radial das seis imagens da TCO, a espessura da região das cunhas entre as duas imagens é interpolado. Conseqüentemente, esse protocolo de imagem pode perder peculiaridades na extensão de uma hora, ou 30°.⁶⁶ Estudos recentes com protótipos de alta resolução da TCO tridimensional demonstram uma diferença de até 8-9% na medida da espessura macular para as oito regiões maculares periféricas, e até 16% para a região macular central do mapa, comparados aos mapas do Stratus OCT.⁶²

FIGURA 6 – Mapa da espessura macular composto por 6 varreduras radiais em paciente com OVR temporal superior

A qualidade atual das imagens do Stratus-OCT tem possibilitado uma análise qualitativa extraordinária da morfologia macular. Estudos recentes têm demonstrado alta incidência de achados tomográficos que, previamente, acreditavam serem raros na OVR. O descolamento seroso da mácula, que é o acúmulo de líquido na face posterior da retina acima do EPR é achado usual na TCO nas oclusões venosas da retina.⁵⁻⁹ Um estudo realizado em pacientes com OVR demonstra que o Stratus OCT é capaz de detectar a

presença de cistos e edema macular cistóide em maior número de pacientes do que pela angiofluoresceinografia.⁵

2.1.4.2 Angiofluoresceinografia

A angiofluoresceinografia digital é um método de diagnóstico por imagem que utiliza imagens obtidas da retina e de sua vasculatura após injeção de contraste endovenoso. A fluoresceína sódica é uma molécula de baixo peso molecular (376,27) e altamente solúvel em água. A molécula de fluoresceína é estimulada pela luz na faixa de 465 a 490 nm, emitindo uma luz de comprimento de onda mais longo (520 a 530 nm) verde-amarelada. O aparelho digital de captação das imagens (IMAGEnet™, Topcon medical systems inc, Paramus, NJ) possui dois filtros entrepostos à fonte de luz, o chamado filtro de excitação azul, que permite a passagem da luz azul (485-500nm) e o filtro de barreira verde (525-530nm), que bloqueia a luz azul refletida, deixando passar apenas a luz verde-amarelada emitida pela fluoresceína. Essa fluorescência resultante é documentada em imagens digitais nos diferentes tempos do exame.⁷⁰

No soro humano, aproximadamente 80% da fluoresceína é ligada a proteínas e 20% estão na forma livre.⁷¹ A fluoresceína livre é facilmente difusível, no olho normalmente ela é contida pela barreira hemato-retiniana. Em situações como a OVR, onde existe a quebra da barreira hemato-retiniana, ela pode difundir-se, ocorrendo o extravasamento da fluoresceína nos tecidos retinianos.

A angiofluoresceinografia normal é dividida em vários estágios. Alguns segundos (12s) após a aplicação endovenosa a fluoresceína atinge os vasos da coróide e, em seguida, preenche os seus capilares causando uma hiperfluorescência inicial. Os capilares da coróide são livremente difusíveis à fluoresceína e a fluorescência da coróide é bloqueada pelo EPR intacto. A fase inicial do preenchimento dos vasos arteriais retinianos se inicia pelo tronco central da artéria retiniana e segue pelas arcadas vasculares arteriais e em seguida passa pelo sistema arteriolar. Quando o contraste atinge os capilares, a fluorescência aumenta rapidamente e causa uma hiperfluorescência, dessa vez advinda dos vasos retinianos normais. O contraste atinge as vênulas e depois as veias maiores em alguns segundos nos indivíduos normais; contudo, nos idosos esse tempo artério-venoso pode estar aumentado. As veias levam de volta ao nervo óptico para formar a veia central da retina. O sangue contendo fluoresceína primeiramente preenche a região periférica da veia, formando assim o fluxo laminar, com a região central sendo preenchida em seguida. Esse fluxo pode estar alterado na OVR devido ao estreitamento do cruzamento AV, oclusão venosa parcial ou na fase crônica de recuperação.^{69,72}

Na OVR aguda, a oclusão venosa parcial ou completa leva a um ingurgitamento venoso à jusante do cruzamento A/V, resultando em isquemia, hemorragia e formação de exsudatos com edema da retina. As hemorragias, nessa fase, dificultam o diagnóstico preciso levando a um bloqueio da fluorescência na angiofluoresceinografia. O extravasamento da fluoresceína pode ocorrer devido ao dano a células endoteliais e o fluxo

sangüíneo está diminuído nessa fase devido à incapacidade de os vasos colaterais em manter o fluxo normal. ¹⁵ (Figura 7)

FIGURA 7 – Imagem da Angiofluoresceinografia em indivíduo com OVR demonstrando tortuosidade vascular, formação de colaterais e extravasamento do contraste na região da arcada temporal superior da retina

Na fase intermediária da OVR, o remodelamento e a formação da rede colateral na circulação retiniana é demonstrada na angiofluoresceinografia. O aumento da pressão capilar secundária à OVR, juntamente com o aumento do fluxo sanguíneo, levam ao extravasamento da

fluoresceína. O extravasamento pode persistir até um ano depois do começo da OVR. Tipicamente, os vasos colaterais demoram de seis a 24 meses para maturarem e se estabilizarem. A redução no extravasamento e edema na maioria das vezes resulta em melhora da acuidade visual, caso nenhum dano permanente tenha ocorrido à fóvea, como a isquemia perifoveal.¹⁵

A formação do edema cistóide pode ser demonstrada na fase tardia do exame da angiofluoresceinografia. Tipicamente, a forma petalóide é visibilizada no enchimento tardio dos cistos intra-retinianos. O edema macular é mais bem definido e identificado utilizando o método estereoscópico, já que o método tradicional tem a limitação das imagens serem em duas dimensões.

A angiofluoresceinografia teve recente avanço com a incorporação da tecnologia de varredura por laser confocal, possibilitando a aquisição de imagens em alta resolução e com maior rapidez. São adquiridos 16 fotogramas por segundo em forma de filme e as imagens podem ser analisadas em separado ou dinamicamente (HRA-2 - Heidelberg Engineering GmbH, Tiergartenstr, Heidelberg, Germany).⁷³

3 Casuística e Métodos

3.1 GRUPO DE ESTUDO

Constou de indivíduos estudados no serviço de Retina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), portadores ou com suspeita de obstrução de ramo da veia central da retina.

Os sujeitos pertencentes ao presente estudo prospectivo, série de casos observacionais, foram avaliados de acordo com um protocolo preestabelecido, que incluiu visitas de avaliação, nas quais os sujeitos foram submetidos a exame clínico e a métodos de imagem.

Consentimento informado, após detalhamento dos métodos e objetivos da pesquisa, foi obtido de todos os indivíduos. (**Anexo A**) Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da USP sob o número 661/05, em 25 de agosto de 2005. (**Anexo B**)

Os indivíduos foram submetidos a exame oftalmológico completo, que constou de: acuidade visual mensurada através de tabela padronizada ETDRS em logmar ⁷⁴, exame refracional dinâmico e estático, reflexos pupilares à luz, exame ocular externo, biomicroscopia com lâmpada de fenda da câmara anterior do olho e tonometria de aplanção de Goldmann montado sobre lâmpada de fenda.

A biomicroscopia macular com lâmpada de fenda foi realizada utilizando-se a lente asférica de Volk de 78 D para mapeamento da região

macular, de acordo com um protocolo preestabelecido pelo estudo. (**Anexo C**) O exame angiofluoresceinográfico foi realizado no formato digital (IMAGEnet™, Topcon medical systems inc, Paramus, NJ) para avaliação da região macular afetada pela OVR de acordo com o protocolo do estudo. Os sujeitos também foram submetidos à tomografia de coerência óptica (Stratus OCT Zeiss -Humphrey, Dublin, CA).

Os critérios de inclusão foram:

- 1 - A confirmação do diagnóstico de oclusão de ramo da veia central da retina baseado nos achados fundoscópicos da doença.
- 2 - Tempo de história da doença entre três e vinte quatro meses.
- 3 - Meios oculares transparentes e boa colaboração para realização dos exames.

Os critérios de exclusão foram:

- 1 - Olhos com outra doença retiniana coexistente.
- 2 - Presença de hemorragia vítrea.
- 3 - Presença de uveíte.
- 4 - Presença de catarata.
- 5 - Presença de glaucoma neovascular.
- 6 - Presença de atrofia glaucomatosa do nervo óptico.
- 7 - Por abandono do protocolo.

3.1.1 INDIVÍDUOS COM OCLUSÃO DE RAMO DA VEIA CENTRAL DA RETINA

Indivíduos com oclusão de ramo da veia central da retina deveriam apresentar evidências clínicas baseadas principalmente nos achados fundoscópicos da doença de acometimento somente de ramo venoso e não da veia central ou de oclusão venosa hemisférica da retina.

3.2 AVALIAÇÃO BIOMICROSCÓPICA E EXAMES DE IMAGEM

Todas as avaliações foram realizadas dentro de um intervalo de no máximo 10 dias. O tempo decorrido entre a realização do exame biomicroscópico macular e dos exames de imagem foi de, no máximo, uma semana.

3.2.1 BIOMICROSCOPIA DE MÁCULA COM LENTE ASFÉRICA DE VOLK 78 D

Exame fundoscópico utilizando lente esférica de Volk de 78 D para mapeamento da região macular foi realizada por um examinador experiente, com mais de 20 anos de experiência, e que não possuía conhecimento da identidade dos sujeitos da pesquisa nem dos resultados dos outros testes (regime cego).

A biomicroscopia macular com lente Volk de 78 D (BM) foi nosso método de escolha, pois atualmente é o método de avaliação clínica da mácula mais utilizado na prática oftalmológica diária.

No presente estudo, avaliou-se a presença e localização do edema macular na região central macular, assim como a presença de cistos e DSM.

Para análise da presença do edema foi utilizado um mapa macular centrado na fóvea, separando a região em quatro quadrantes, superior, inferior, nasal e temporal e região central (5 áreas). Essas áreas foram posteriormente comparadas ao mapa da espessura macular da tomografia de coerência óptica. Um formulário padronizado pelo estudo era preenchido pelo examinador. (**Anexo C**)

3.2.2 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Os indivíduos foram submetidos a exame por meio de um tomógrafo de coerência óptica (Stratus OCT-3, Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, USA), o algoritmo utilizado foi o mapa da espessura macular, que é composto de seis varreduras cruzadas com 6 mm de comprimento orientadas de forma radial e separadas em uma hora (30°) de distância, centradas na fóvea. Os princípios de funcionamento da tomografia de coerência óptica foram descritos em detalhe em outras publicações.⁷⁵⁻⁷⁶

Cada sujeito era submetido a três exames feitos pelo mesmo examinador experiente que não possuía conhecimento da identidade dos

sujeitos da pesquisa nem dos resultados dos outros testes. O melhor mapa era obtido seguindo os seguintes critérios: 1- melhor nota dada pelo software para o sinal da varredura obtida, 2 - melhor conjunto de 6 varreduras com menor índice de erro na análise da espessura retiniana, 3 - mapa mais bem centrado na depressão foveal caso presente. O melhor mapa era selecionado e os outros dois eram excluídos da análise do estudo. Também era realizada a varredura manual por toda a região da área macular com o intuito de minimizar a chance de perder detalhes morfológicos nas adjacências do centro da mácula.

Para o cálculo da espessura retiniana o programa de análise das imagens do Stratus OCT utiliza seis imagens que são segmentadas para detectarem a espessura retiniana, um mapa topográfico com nove regiões (central, superior, superior interna, temporal, temporal interna, nasal, nasal interna, inferior, inferior interna), desenhadas de acordo com as regiões do estudo ETDRS ⁶⁹, é composto pela média dos valores da espessura retiniana para cada região. Para cada região do mapa macular, o impresso do Stratus OCT também fornece uma probabilidade de anormalidade baseada na comparação com o banco de dados normativo interno do aparelho. No impresso do Stratus OCT, cada cor representa uma diferente probabilidade de que o resultado obtido para um determinado parâmetro esteja dentro dos limites do normal, quando comparados com indivíduos normais de idade semelhante. Quando o resultado de um parâmetro é considerado normal, isto é, com probabilidade maior que 5% de ser encontrado em sujeitos normais, a cor verde-limão é atribuída. O vermelho

indica que o parâmetro é anormal, com probabilidade menor que 1%. Já a cor amarela indica resultado limítrofe, com probabilidade entre 1% e 5% de que o valor do parâmetro seja encontrado em indivíduos normais. No presente estudo, a categorização diagnóstica (normal, limítrofe ou anormal) fornecida para cada região, de acordo com o impresso do aparelho, foi avaliada para cada paciente.

Os cistos intraretinianos são cavidades hipo-reflexivas encontradas nos cortes seccionais da TCO, o descolamento seroso da mácula foi definido como o acúmulo de líquido na face posterior da retina acima do EPR na TCO.⁵ A avaliação das imagens foi realizada por um examinador experiente, que não possuía conhecimento da identidade dos sujeitos da pesquisa nem dos resultados dos outros testes.

3.2.3 ANGIOFLUORESCEINOGRRAFIA

O exame angiofluoresceinográfico (IMAGEnet™, Topcon medical systems inc, Paramus, NJ) foi realizado por examinador experiente. Após infusão de corante de fluoresceína sódica endovenoso, imagens digitais da retina foram obtidas em seqüência. As melhores imagens dos tempos precoce e tardio (15 minutos) do exame foram selecionadas e analisadas por outro especialista com mais de 30 anos de experiência em regime cego.

A região da oclusão venosa era analisada e observada a formação de colaterais, assim como a presença da impregnação da fluoresceína nos

vasos, também o extravasamento nas fases precoces ou tardias era analisado.

3.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística da amostra no presente estudo consistiu em média e desvio padrão (DP) para variáveis com distribuição normal. Para a comparação entre variáveis categóricas, foram utilizados o teste exato de Fisher ou o teste qui-quadrado. Valor de P menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

A sensibilidade reflete a probabilidade de que o resultado de um determinado teste seja positivo, dada a presença da doença, enquanto que a especificidade se refere à probabilidade de que o resultado seja negativo, dada a ausência da doença.⁷⁷

Exame de Referência	Teste		Total
	+	–	
+	a	b	a + b
–	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n

Validade:

Sensibilidade $\rightarrow 1 - \beta = a/(a+b)$
Especificidade $\rightarrow 1 - \alpha = d/(c+d)$

Erros de classificação:

$\beta = b/(a+b)$
 $\alpha = c/(c+d)$

A sensibilidade indica o quanto um teste positivo detecta a doença, é definida como a fração dos doentes com resultados positivos nos testes.

A especificidade indica o quanto um teste negativo é bom para detectar nenhuma doença, é definida como a fração dos não-doentes que deram testes negativos.

O presente estudo utilizou a sensibilidade como medida de acurácia diagnóstica para a comparação entre os métodos diagnósticos (TCO, BM e Angio) por meio da análise da presença de três quesitos, presença do aumento da espessura macular e da sua localização, presença de cistos intra-retinianos e a presença de descolamento seroso macular.

A concordância entre as categorizações diagnósticas fornecidas pelos diferentes métodos diagnósticos (TCO, BM e Angio) foi avaliada pelo coeficiente kappa no estudo atual. Cohen(1960) propôs o coeficiente de kappa que pode ser utilizado para avaliar a concordância entre observações em uma mesma unidade amostral.⁷⁸

O Kappa é um teste de concordância inter e intra-observadores amplamente utilizado, que corrige por concordância o acaso.

O coeficiente de kappa é definido como:

$$K = \frac{\sum_{j=1}^r \pi_{jj} - \sum_{j=1}^r \pi_{j.} \pi_{.j}}{1 - \sum_{j=1}^r \pi_{j.} \pi_{.j}}$$

em que;

Numerador: distanciamento entre a proporção de concordância;

Denominador: distanciamento entre a proporção de concordância total dos examinadores.

O coeficiente de kappa varia de -1, quando todos os examinadores discordam em todas as avaliações e 1, quando concordam em todas as avaliações. A magnitude da concordância foi categorizada seguindo a classificação proposta por Landis e Koch.⁷⁸

- ❖ <0 sem concordância;
- ❖ 0 - 0,20 pobre;
- ❖ 0,21 - 0,40 fraca;
- ❖ 0,41 - 0,60 moderada;
- ❖ 0,61 - 0,80 substancial;
- ❖ 0,80-1,0 quase perfeita.

4 Resultados

4.1 CASUÍSTICA

Foram examinados, prospectivamente, 32 indivíduos no período de setembro de 2005 a abril de 2006. Nesta etapa, foram excluídos cinco sujeitos por não cumprirem os critérios de inclusão e três por apresentarem critérios de exclusão. Depois desta triagem, a população do estudo ficou composta por 24 indivíduos.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Após exclusão do estudo dos oito sujeitos, a amostra final consistiu em 24 indivíduos com oclusão venosa de ramo. A **Tabela 1** detalha as características clínicas e demográficas dos sujeitos utilizados para a análise.

TABELA 1 - Características clínicas e demográficas dos sujeitos utilizados para análise

Variável	Oclusão Venosa de Ramo (n=24)
Idade (anos) (média ± DP)	59 ± 13
Sexo masculino, n (%)	16 (66)
Raça, n (%)	
Caucasiana	9 (37)
Negra	1 (4)
Parda	13 (54)
Asiática	1 (4)
Tempo de história (meses) (média ± DP)	9,5 ± 7,1
Acuidade Visual (logmar) (média ± DP)	0,5 ± 0,4
Localização da oclusão n (%)	
Temporal superior	18 (75)
Temporal inferior	6 (25)
Presença de edema macular isquêmico na Angio	0
História Patológica Pregressa	
HAS	17
Diabetes	2
Retro Colite Ulcerativa	1
Glaucoma	1

4.3 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MACULAR

A tabela 2 mostra os valores em micra da espessura macular central e da maior espessura obtidos para cada paciente no mapa macular do Stratus-OCT.

TABELA 2 - Espessura central do mapa macular e maior espessura encontrada no mapa macular de cada indivíduo analisado

PACIENTE	ESPESSURA CENTRAL $\pm$ DP μm	MAIOR ESPESSURA NO MAPA μm
1	220 $\pm$ 41	289
2	237 $\pm$ 8	318
3	155 $\pm$ 5	326
4	421 $\pm$ 25	397
5	236 $\pm$ 15	302
6	390 $\pm$ 17	397
7	217 $\pm$ 7	361
8	169 $\pm$ 17	308
9	590 $\pm$ 43	557
10	518 $\pm$ 26	478
11	508 $\pm$ 10	473
12	382 $\pm$ 38	426
13	476 $\pm$ 223	645
14	433 $\pm$ 102	554
15	332 $\pm$ 59	518
16	167 $\pm$ 57	806
17	465 $\pm$ 211	658
18	356 $\pm$ 72	429
19	193 $\pm$ 26	268
20	478 $\pm$ 49	490
21	531 $\pm$ 253	608
22	482 $\pm$ 14	545
23	130 $\pm$ 31	279
24	584 $\pm$ 47	701

A tabela 3 mostra os resultados da comparação entre a BM e a TCO nos indivíduos estudados, a capacidade de detectar o edema macular (EM) da Biomicroscopia Macular com lente de Volk de 78D foi comparada à Tomografia de Coerência Óptica.

TABELA 3 – Comparação TCO x BM para o aumento da espessura macular em qualquer região do mapa macular

BM		Presença do EM	Percentagem	
Sim		21	87%	
Não		3	12%	
TCO		Presença do EM	Percentagem	
Sim		22	91%	
Não		2	8%	
<div>TCO \ BM</div>	Sim			
	Não			
	Total			
	Sim	21	1	22
	Não	0	2	2
Total	21	3	24	

O aumento da espessura macular foi detectado pela BM em 21 casos (87,5%) e pela TCO em 22 casos (91,7%). A concordância entre os métodos foi substancial e significativa para a detecção do edema macular (EM) Kappa = 0,778 ($p < 0,001$). A Sensibilidade foi de 95,5%.

O presente estudo verificou que ocorreu uma discrepância entre os achados biomicroscópicos e tomográficos em relação à concordância entre o mapa macular biomicroscópico e o mapa macular da TCO; quanto a localização do edema macular, em nove casos (37%), a média $\pm$ DP das áreas no mapa macular da TCO onde não houve concordância foi de $349\mu\text{m} \pm 62$.

4.4 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO DA PRESENÇA DE CISTOS INTRA-RETINIANOS

A tabela 4 mostra os resultados da comparação entre a BM e a TCO nos indivíduos estudados.

TABELA 4 – Avaliação da presença de cistos intraretinianos TCO x BM

BM	Presença de Cistos		Percentagem
Sim	12		50%
Não	12		50%
TCO	Presença de Cistos		Percentagem
Sim	19		79%
Não	5		20%
TCO \ BM	Sim	Não	Total
	11	8	19
	1	4	5
	12	12	24

Os cistos intra-retinianos foram detectados pela TCO em 19 indivíduos (79,2%) e na BM em 12 indivíduos (50%). A concordância entre os dois métodos foi fraca com Kappa = 0,250 ($p = 0,066$). A Sensibilidade foi de 57,9 %.

A tabela 5 mostra os resultados da comparação entre a angiofluoresceínografia e a tomografia de coerência óptica nos indivíduos estudados.

TABELA 5 – Avaliação da presença de cistos intra-retinianos TCO x Angio

Angio	Presença de Cistos	Percentagem
Sim	13	54%
Não	11	45%

TCO	Presença de Cistos	Percentagem
Sim	19	79%
Não	5	20%

TCO \ Angio	Angio		Total
	Sim	Não	
Sim	11	8	19
Não	2	3	5
Total	12	11	24

A concordância entre os dois métodos foi pobre com Kappa = 0,124 ($p = 0,237$). A Sensibilidade foi de 58,7 %.

A tabela 6 representa os resultados da avaliação da associação entre a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia e a presença de cistos na tomografia de coerência óptica.

TABELA 6 – Presença de área de extravasamento na Angio x cistos na TCO

TCO \ Angio			Total
	Sim	Não	
Sim	17	2	19
Não	2	3	5
Total	19	5	24

A presença do extravasamento na angiofluoresceinografia teve associação significativa com a presença de cistos intra-retinianos ($p=0,042$).

4.5 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO DA PRESENÇA DE DESCOLAMENTO SEROSO MACULAR

A tabela 7 mostra os resultados da comparação entre a biomicroscopia macular e a tomografia de coerência óptica nos indivíduos estudados.

TABELA 7 – Avaliação da presença de descolamento seroso macular TCO x BM

BM	Presença do DSM	Percentagem
Sim	10	41%
Não	14	58%

TCO	Presença do DSM	Percentagem
Sim	10	41%
Não	14	58%

TCO \ BM	Sim	Não	Total
Sim	6	4	10
Não	4	10	14
Total	10	14	24

O Descolamento Seroso Macular foi detectado pela TCO em 10 casos (41,7%) e pela BM em 10 casos (41,7%). A concordância entre os métodos foi fraca para a detecção do DSM com Kappa = 0,314 ($p = 0,062$). A sensibilidade foi de 60%. A concordância entre os métodos foi fraca para a detecção do DSM com Kappa = 0,314 ($p = 0,062$). A sensibilidade foi de 60%.

A tabela 8 mostra os resultados da comparação entre a angiofluoresceinografia e a tomografia de coerência óptica nos indivíduos estudados.

TABELA 8 - Avaliação da presença de descolamento seroso macular TCO x Angiofluoresceinografia

Angio	Presença do DSM	Percentagem
Não	24	100%

TCO	Presença do DSM	Percentagem
Sim	10	41%
Não	14	58%

TCO \ Angio	Angio	Total
	Não	
Sim	10	10
Não	14	14
Total	24	24

A angiofluoresceinografia não detectou nenhum caso de DSM. Todos 24 pacientes foram negativos na avaliação. Não houve concordância, com Kappa = 0. A sensibilidade foi de 0%.

A tabela 9 representa os resultados da avaliação da associação da presença de extravasamento na angiofluoresceinografia e da presença de descolamento seroso na tomografia de coerência óptica.

TABELA 9 - Presença de extravasamento na Angio x descolamento seroso macular na TCO

TCO \ Angio	Angio		Total
	Sim	Não	
Sim	7	3	10
Não	12	2	14
Total	19	5	24

A presença do extravasamento na angiofluoresceinografia não teve associação significativa com a presença do DSM ($p=0,615$).

4.6 RESULTADOS DA CONFRONTAÇÃO ENTRE A BIOMICROSCOPIA MACULAR, TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA E ANGIOFLUORESCEINOGRRAFIA

As tabelas 10 e 11 resumem os valores do Kappa e da sensibilidade encontrados no estudo.

TABELA 10 - Valores do kappa na confrontação entre BM e Angio com a TCO

	Aumento da Espessura Macular	Presença do DSM	Presença de Cistos Intraretinianos
BM x TCO	0,778 (p< 0,001)	0,314 (p = 0,062)	0,250 (p=0,066)
Angio x TCO		0,0	0,124 (p=0,237)

Os valores encontrados para o kappa no estudo revelaram que a concordância entre os métodos foi substancial para detecção do Aumento da Espessura Macular (BM x TCO), foi fraca para a detecção do DSM comparando-se a BM x TCO e não houve concordância entre os métodos na ANGIO x TCO. Para a presença de Cistos Intra-retinianos a concordância entre BM x TCO foi fraca e entre os métodos ANGIO x TCO foi pobre.

TABELA 11 - Valores da sensibilidade na confrontação entre BM e Angio com a TCO

	Aumento da Espessura Macular	Presença de Descolamento Sesoso Macular	Presença de Cistos Intraretinianos
BM X TCO	95 %	60%	57%
Angio X TCO		0 %	57%

Os valores da sensibilidade encontrados no estudo revelaram que a sensibilidade para detecção do Aumento da Espessura Macular foi de 95% para BM x TCO. E para a detecção do DSM comparando-se a BM x TCO foi de 60% e ANGIO x TCO foi de 0%. Para a presença de Cistos Intra-retinianos a sensibilidade foi de 57% entre BM x TCO e entre os métodos ANGIO x TCO foi de 57%.

5 Discussão

Avaliar a acurácia diagnóstica dos diferentes testes e instrumentos da prática oftalmológica é um grande desafio atual. O presente estudo foi desenvolvido para comparar a acurácia diagnóstica entre o Stratus OCT, angiofluoresceinografia e biomicroscopia macular, numa mesma amostra populacional.

A acuidade visual na OVR pode estar afetada devido principalmente à presença de edema macular e isquemia na região perifoveal.^{18,79} O efeito da OVR na função visual depende da extensão e localização da área de drenagem venosa envolvida, sua relação com a fóvea, efetividade da drenagem colateral e na função dos capilares perifoveais.¹⁵ O presente estudo avaliou as alterações maculares com a tomografia de coerência óptica, demonstrando alta frequência de achados que previamente se pensava não serem tão frequentes, como a presença de descolamento seroso macular e de cistos intra-retinianos nos pacientes com OVR, confirmando estudos prévios.^{5,9,80} Recentes estudos demonstram o aumento do VEGF e da IL-6 no humor aquoso de pacientes com OVR portadores de edema macular difuso ou cistóide, sugerindo que o fator de crescimento e a citocina podem estar envolvidos na patogenia do edema macular persistente, já que os mesmos causam aumento da permeabilidade vascular⁴²⁻⁴³ levantando a hipótese de uma possível origem inflamatória para o edema persistente na OVR.

A implicação da detecção do edema macular, cistos intra-retinianos e do descolamento seroso macular pode ter grande importância na avaliação pré-tratamento e seguimento pós-tratamento. Novas drogas estão sendo

avaliadas atualmente, vários estudos avaliaram o tratamento com acetato de triancinolona intravítreo na OVR ^{81,82,83}, e um estudo multicêntrico está em andamento ⁸⁴ para avaliar o efeito da triancinolona intravítrea comparada ao tratamento clássico com fotocoagulação. As hipóteses aventadas em relação ao seu mecanismo de ação incluem a ação antiinflamatória ^{74,85} e restabelecimento da barreira hemato-retiniana pela redução na permeabilidade. ⁸⁶

Estudo realizado com especialistas em retina na Europa (Alemanha, Áustria e Suíça) ⁸⁷, demonstrou que 56% dos especialistas utilizam a injeção intravítrea de triancinolona para tratamento do edema macular por OVR, enquanto 52% realizam o tratamento tradicional com fotocoagulação a laser, e 72% utilizam o tratamento com drogas anti-VEGF intravítrea. As drogas anti-VEGF têm sido estudadas recentemente para tratamento do edema macular na OVR. Os bons resultados na acuidade visual com uma resposta anatômica favorável, associados a uma ausência de efeitos adversos graves têm demonstrado um potencial dessas drogas para tratamento do edema macular nas oclusões venosas. ⁸⁸⁻⁹¹

Recente estudo utilizando a TCO como ferramenta diagnóstica ⁵, relata uma alta incidência de cistos (71%) e de descolamento seroso macular (42%) nos pacientes com OVR e sugere que esses achados não tão freqüentes nos métodos convencionais podem oferecer possíveis explicações para as diferentes respostas aos tratamentos atuais. Em nosso estudo, os cistos foram encontrados em 79% e descolamento seroso em

41% dos indivíduos. Achados compatíveis e com implicações importantes, já que usualmente o edema macular tem sido creditado somente à isquemia.¹⁸

A maioria dos estudos atuais sobre o tratamento da OVR têm sido focados no tratamento do edema macular^{83,92}, a sua detecção e localização tem sido de importância fundamental para determinar a necessidade de tratamento e seguimento pós-tratamento. Estudo prévio comparou a biomicroscopia estereoscópica utilizando lente de Volk de 78 D com o Stratus OCT no diagnóstico do edema macular diabético.⁹³ Com o objetivo de avaliar a presença ou ausência de espessamento macular, a probabilidade de concordância corrigida (kappa) é de 0,63 para a zona foveal e de 0,36 a 0,42 para as quatro zonas parafoveais. O estudo conclui que a biomicroscopia, método mais utilizado na prática clínica diária, tem menor sensibilidade para a detecção do edema macular diabético do que a TCO. O presente estudo foi o primeiro a comparar tais métodos para avaliação do edema macular na oclusão venosa de ramo. Na concordância entre a BM e o Stratus-OCT para a presença do edema macular em qualquer área do mapa macular, o kappa foi de 0,778. Indicando, assim, uma concordância substancial e que a biomicroscopia macular foi eficiente em detectar se havia ou não edema. Porém, na avaliação da localização do edema ocorreu uma discrepância entre os achados biomicroscópicos e tomográficos em nove casos (37%), a média $\pm$ DP das áreas no mapa macular da TCO onde não houve concordância foi de $349\mu\text{m} \pm 62$; esses dados demonstraram assim que a imprecisão na BM ocorreu mais freqüentemente nas áreas de edema moderado. Nenhum caso do estudo

atual apresentou edema macular isquêmico na Angiofluoresceinografia. A angiofluoresceinografia não foi comparada para a detecção do edema macular no presente estudo, pois não utilizamos o método estereoscópico. Com base nesses dados, o presente estudo sugeriu que a tomografia de coerência óptica pode ser uma ferramenta útil na avaliação do edema macular nos pacientes com OVR, porém sempre associada a uma prévia avaliação clínica completa.

A formação de cistos intra-retinianos na região macular pode ocorrer em algumas doenças vasculares da retina devido à quebra da barreira hemato-retiniana levando assim ao extravasamento vascular e à formação de cistos. Comumente os cistos podem ser observados diretamente pela biomicroscopia macular, ou pela angiofluoresceinografia com seu aspecto petalóide do edema cistóide na fase tardia do exame.⁷¹ Na tomografia de coerência óptica, os cistos são cavidades intra-retinianas hiporreflectivas facilmente identificadas.

Estudos prévios utilizando o Stratus OCT demonstram uma alta incidência de cistos na OVR. No estudo de Spaide *et al.*⁵, o edema cistóide está presente em 10 (71%) dos 14 pacientes e sugere que uma proporção maior de pacientes com edema cistóide são detectados pelo Stratus OCT do que pela Angiofluoresceinografia. Em outro estudo⁹, a presença de cistos ocorreu em 38 (97%) dos 39 olhos analisados. No presente estudo, os cistos estiveram presentes em 79% dos casos e a concordância para a detecção de cistos entre a BM e o Stratus OCT foi fraca com Kappa = 0,250 ($p =$

0,066), a sensibilidade foi de 57 %, o estudo atual sugeriu assim uma baixa capacidade para a detecção dos cistos pela BM nos pacientes com OVR.

No estudo atual, a angiofluoresceinografia foi comparada à TCO e demonstrou concordância pobre, com Kappa = 0,124 ($p = 0,237$), a sensibilidade foi de 58%. O presente estudo comparou a correlação entre a presença de cistos na TCO e a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia. A definição de extravasamento é o efeito de extravasar o corante intravascular para a região adjacente, devido à incompetência vascular; juntamente com o corante ocorre o fluxo de líquido intravascular para a região do extravasamento, possivelmente depositando-se na região sub-retiniana ou intra-retiniana.⁷¹ Os dados do presente estudo demonstraram uma correlação significativa entre a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia e a presença de cistos intra-retinianos na TCO ($p=0,042$), porém não obtivemos associação significativa entre a presença de descolamento seroso (líquido sub-retiniano) na TCO e a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia ($p=0,615$). Recente estudo prévio com pacientes portadores de neovascularização de coróide, avaliados após serem submetidos à terapia fotodinâmica, descreve uma associação significativa entre a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia e a presença de cistos intra-retinianos na TCO ($p=0,0006$), assim como o presente estudo, também não houve correlação entre o extravasamento e a presença de líquido sub-retiniano ($p=0.43$).⁹⁴ O estudo atual é o primeiro a descrever a correlação entre a presença de

cistos na TCO e o extravasamento na angiofluoresceinografia em pacientes com OVR.

A superioridade do Stratus OCT na identificação dos cistos fica evidente com esses dados. A análise macular com o Stratus OCT apresenta algumas vantagens em relação à versão anterior do aparelho, com melhor definição da imagem obtida e maior número de pontos analisados por varredura, porém a dependência do operador ainda é um fator importante a ser superado. A grande limitação do mapa macular atual é o número limitado de varreduras que compõem o mapa (seis varreduras radiais). Existindo, assim, uma área interpolada do mapa macular, não coberta entre as varreduras. Há, portanto, a necessidade de o operador navegar com varreduras horizontais pela região macular no modo manual, para avaliar a presença de alterações nas áreas não cobertas pelo mapa macular. Essas limitações poderão ser resolvidas com o advento da tomografia baseada no “Domínio de Fourier”, o OCT-Espectral é capaz de realizar análises da região macular em três dimensões, analisando uma determinada região por completo, tornando-se, assim, menos operador dependente.

O DSM tem sido demonstrado freqüentemente em alguns estudos recentes, sugerindo ser o DSM uma nova causa adjuvante de baixa acuidade visual na OVR. No estudo de Spaide *et al.*⁵ o DSM está presente em 6 (42%) dos 14 casos estudados. O presente estudo encontrou o DSM em 10 (41%) dos 24 casos estudados, comparando a acuidade visual dos casos com DSM e sem DSM, nos casos com DSM a média $\pm$ DP da acuidade visual foi de $0,58 \pm 0,33$ (Logmar) e nos casos sem DSM a média $\pm$

DP foi de $0,45 \pm 0,51$ (Logmar). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as amostras em relação à acuidade visual ($p= 0,1265$). Portanto, os dados da nossa amostra limitada não demonstraram o DSM como fator isolado de baixa acuidade visual.

Recente estudo retrospectivo ⁹, avaliando o DSM na OVR com o Stratus OCT, separou os pacientes em dois tipos de OVR, OVR macular (entre as arcadas vasculares) e OVR maior (acima das arcadas), de acordo com a área de acometimento da oclusão. E o DSM está presente em oito (21%) dos 39 olhos na forma macular, e em 44 (63%) dos 70 olhos na forma maior. A incidência do DSM é significativamente maior nos olhos com OVR maior, do que nos com OVR macular ($P<0.001$). No estudo de Yamaguchi *et al.* ⁹, a incidência total de DSM é de 47%, resultados semelhantes aos do presente estudo, que encontrou DSM em 41% dos casos.

O presente estudo também comparou a capacidade de detecção do DSM através da BM e da Angiofluoresceinografia, a BM obteve uma concordância fraca com o Stratus OCT, Kappa = 0,314. A Angiofluoresceinografia não detectou nenhum caso de DSM, e não houve concordância, Kappa = 0.

O Stratus OCT demonstrou ser o método mais confiável para detecção do DSM. A tomografia de coerência óptica é importante ferramenta para uma avaliação macular mais detalhada na OVR. O DSM é um achado freqüente na OVR, e que necessita de maior investigação em longo prazo para determinar sua história natural, resposta ao tratamento e sua relação com a baixa acuidade visual.

6 Conclusões

Tendo em vista os resultados obtidos neste estudo, e levando-se em conta as limitações em relação à amostra avaliada, concluiu-se que:

- 1 – O Stratus OCT tem acurácia superior para a detecção dos cistos intra-retinianos e do descolamento seroso macular comparado à biomicroscopia macular com lente Volk de 78D e a análise angiofluoresceinográfica.
- 2 - A concordância entre a BM e o Stratus OCT foi substancial e significativa para a detecção do edema macular Kappa = 0,778 (**p < 0,001**). A sensibilidade foi de 95%.
- 3 - A concordância entre a BM e o Stratus OCT foi fraca para a detecção de cistos intra-retinianos, com Kappa = 0,250 (**p = 0,066**). A sensibilidade foi de 57%.
- 4 – Houve uma correlação significativa entre a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia e a presença de cistos intra-retinianos na TCO (**p=0,042**).

- 5 - A concordância entre a BM e o Stratus OCT foi fraca para a detecção do descolamento seroso macular, com Kappa = 0,314 (**p = 0,062**). A sensibilidade foi de 60%.

- 6 - Não houve correlação significativa entre a presença de descolamento seroso na TCO e a presença de extravasamento na angiofluoresceinografia (**p=0,615**).

- 7 - A concordância entre a angiofluoresceinografia e o Stratus OCT foi pobre e não significativa para a detecção de cistos intra-retinianos com Kappa = 0,124 (**p = 0,237**). A sensibilidade foi de 58%.

- 8 - Não houve concordância entre a angiofluoresceinografia e o Stratus OCT para a detecção do descolamento seroso macular Kappa = 0. A sensibilidade foi de 0%.

Anexos

ANEXO A

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

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

—

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**

Estudo comparativo do diagnóstico de edema macular secundário a oclusão de ramo da veia central da retina pela biomicroscopia de mácula, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica

2. PESQUISADOR: **WALTER YUKIHIKO TAKAHASHI**

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 18051

UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. De Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒
RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 8 meses

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

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica; envolvendo olhos apresentando o diagnóstico de oclusão venosa de ramo da retina. Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar deste estudo é voluntária. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você não perderá os benefícios a que teria direito de outra forma.

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa

Você tem um quadro de oclusão de ramo venoso da retina, esse quadro está associado a uma baixa visão devido à oclusão de uma das veias da retina, prejudicando a função visual da retina. Essa doença na maioria das vezes está associada à Hipertensão Arterial. O tratamento consiste em acompanhar o paciente nos 6 meses iniciais, caso ele desenvolva uma alteração chamada de neovasos de retina está indicado o tratamento com laser (panfotocoagulação). Depois de 6 meses de acompanhamento se ele permanecer com um tipo de inchaço (edema) na retina central (macula) também está indicado outro tipo de tratamento com laser (grid macular). Nosso estudo não interfere no tratamento nem no seu acompanhamento periódico.

A intenção desse estudo é avaliar os resultados de alguns testes diagnósticos e compara-los entre si. Esses testes já são normalmente realizados nesse problema da retina, sendo importantes para diagnóstico e acompanhamento. A informação contida neles será analisada para saber em quantas pessoas que tem oclusão venosa da retina tem determinada alteração. E se todos exames tiveram os mesmos achados.

O objetivo desses exames é tentar esclarecer porque alguns olhos se beneficiam mais e outros menos do tratamento atual para essa doença.

A sua participação neste estudo poderá contribuir para a melhor compreensão dessa doença.

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

O exame oftalmológico completo será realizado inicialmente com medida da acuidade visual, exame biomicroscópico em lâmpada de fenda e medida da pressão intraocular.

Entre os exames a serem realizados está a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) que permite ver a espessura da retina, analisando se ela se encontra inchada (edema) e com líquido, esse exame é feito por uma máquina que analisa a retina através de uma luz emitida. O paciente olha para uma luz verde fixa semelhante a lâmpada de fenda e o exame é realizado sem contato com o olho.

Outro exame que iremos realizar será a angiofluoresceínoграфия, que são fotos tiradas da retina após injeção de um contraste venoso (fluoresceína), para isso precisaremos injetar na veia do braço o contraste, essas fotos são importantes no diagnóstico dessa doença, pois mostram onde a retina tem sangue e onde não tem. Caso o Sr(a) seja alérgico a iodo não poderemos realizar esse exame.

Todos esses testes não são experimentais e já são utilizados por muitos oftalmologistas na avaliação de pacientes com o tipo de problema que estamos estudando.

3.Desconfortos e riscos esperados

Não existem riscos esperados neste estudo. Todos os exames a serem realizados já fazem parte da prática oftalmológica internacional. O exame da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) geralmente é muito bem tolerado, pois a luz emitida é de baixa intensidade (menor que na lâmpada de fenda) e não tem contato de nenhuma lente com o olho. Esse exame já faz parte da avaliação dessa doença.

O exame da Angiofluoresceínoграфия não pode ser realizado em pacientes que sejam alérgicos. O risco seria de uma crise alérgica moderada necessitando de tratamento adequado. Em 2% dos pacientes pode aparecer náusea durante a injeção do contraste, e o desconforto de ter uma veia do braço picada por agulha para injeção do contraste. Esse exame já faz parte da avaliação dessa doença.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Não benefício direto ou compensação financeira aos participantes do estudo. Esse estudo poderá ajudar na melhora do diagnóstico e tratamento da doença do paciente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não se aplica.

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

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

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

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

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

3. Salva guarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será

comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa.

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

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

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

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

**Dr. Alexandre Grobberio Pinheiro – Al.Franca 1332 casa 4 jardim paulista
São Paulo SP,**

Tels: 81422877 - 38982576

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, de de 19 .

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

São Paulo, de de 19 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.08.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 661/05, intitulado: "Estudo comparativo do diagnóstico de edema macular secundário a oclusão venosa de ramo da retina pela biomicroscopia de mácula, angiofluoresceínografia e tomografia de coerência óptica." apresentado pelo Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Walter Yukihiro Takahashi

Pesquisador (a) Executante: Dr. Alexandre Grobberio

CAPPesq, 25 de Agosto de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO

**Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa**

ANEXO C

Avaliação Clínica

Nome:

Idade:

Sexo:

Etnia:

Profissão:

Naturalidade:

Endereço:

Telefone:

Assinou o termo de consentimento? Sim () Não ()

Anamnese

Olho Acometido:

Local da Oclusão:

Tempo de História:

Acuidade Visual (ETDRS - logmar)

OD:

OE:

	Biomicroscopia	Angiofluor	TCO
Aumento da Espessura Macular			
Presença de Descolamento Seroso			
Presença de Cistos Na Região Macular			

Localização clínica (BM) do Edema Macular:

7 Referências

1. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-82.
2. Wong VK. Retinal venous occlusive disease. *Hawaii Med J* 1997;56(10):289-91.
3. Gutman FA, Zegarra H. The natural course of temporal retinal branch vein occlusion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78(2):OP178-92.
4. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):156-69.
5. Spaide R F Lj, Klancnik J M Jr., Gross N E. Optical Coherence Tomography of Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2003(23):343-7.
6. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Serous macular detachment secondary to distant retinal vascular disorders. *Retina* 2004;24(5):758-62.

7. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25(5):561-3.
8. Catier A, Tadayoni R, Paques M, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):200-6.
9. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26(9):1029-33.
10. Sanborn GE, Magargal LE. Characteristics of the hemispheric retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1984;91(12):1616-26.
11. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105(5):765-71.
12. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117(4):429-41.
13. Blankenship GW, Okun E. Retinal tributary vein occlusion. History and management by photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1973;89(5):363-8.

14. Michels RG, Gass JD. The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78(2):OP166-77.
15. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999;106(11):2054-62.
16. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1980;87(2):91-8.
17. Margolis R, Singh RP, Kaiser PK. Branch retinal vein occlusion: clinical findings, natural history, and management. *Compr Ophthalmol Update* 2006;7(6):265-76.
18. Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992;110(10):1427-34.
19. Clemett RS, Kohner EM, Hamilton AM. The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1973;93(0):523-35.
20. Shilling JS, Jones CA. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1984;68(3):196-8.
21. Schatz H, Yannuzzi L, Stransky TJ. Retinal detachment secondary to branch vein occlusion: *Part II*. *Ann Ophthalmol* 1976;8(12):1461-71.

22. Schatz H, Yannuzzi L, Stransky TJ. Retinal detachment secondary to branch vein occlusion: *Part I. Ann Ophthalmol* 1976;8(12):1437-52.
23. Murakami K, Ho PC, Trempe CL, Pruett RC. Tractional detachment of the macula following branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1983;15(8):760-5.
24. Wallow IH, Danis RP, Bindley C, Neider M. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1988;95(10):1371-9.
25. Leibovitch I, Azmon B, Pianka P, et al. Macular hole secondary to branch retinal vein occlusion diagnosed by Retinal Thickness Analyzer. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34(1):53-6.
26. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol* 1993;116(3):286-96.
27. Clemett RS. Retinal branch vein occlusion. Changes at the site of obstruction. *Br J Ophthalmol* 1974;58(5):548-54.
28. Rabinowicz IM, Litman S, Michaelson IC. Branch venous thrombosis--a pathological report. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1969;88:191-210.
29. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993;21(4):213-7.

30. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, et al. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105(3):424-7.
31. Reinhart WH. Shear-dependence of endothelial functions. *Experientia* 1994;50(2):87-93.
32. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109(3):298-302.
33. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1982;100(7):1132-40.
34. Chan CC, Green WR, Rice TA. Experimental occlusion of the retinal vein. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224(6):507-12.
35. Bowers DK, Finkelstein D, Wolff SM, Green WR. Branch retinal vein occlusion. A clinicopathologic case report. *Retina* 1987;7(4):252-9.
36. Attariwala R, Jensen PS, Glucksberg MR. The effect of acute experimental retinal vein occlusion on cat retinal vein pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(13):2742-9.

37. Chahal PS, Fallon TJ, Kohner EM. Measurement of blood-retinal barrier function in central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):554-7.
38. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(11):721-6.
39. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271(2):736-41.
40. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246(4935):1306-9.
41. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, et al. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. Penn State Retina Research Group. *Doc Ophthalmol* 1999;97(3-4):229-37.
42. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):256-61.

-
43. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2006.
 44. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):726-32.
 45. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41; discussion 41-3.
 46. Martin SC, Butcher A, Martin N, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86(7):774-6.
 47. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000;84(2):154-7.
 48. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:493-503.
 49. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocyst(e)inemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase

- C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002;109(6):1105-9.
50. Greiner K, Hafner G, Dick B, et al. Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol* 1999;128(1):69-74.
51. Kadayifcilar S, Ozatli D, Ozcebe O, Sener EC. Is activated factor VII associated with retinal vein occlusion? *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1174-8.
52. Kuhli C, Scharrer I, Koch F, et al. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):459-64.
53. Banik S, Bhutto HU, Bagga P. Recurrent branch retinal vein occlusion with factor V leiden mutation. *Eye* 2006;20(8):948-9.
54. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
55. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003;21(11):1361-7.
56. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser

- ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):827-37.
57. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, et al. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116(1):113-4.
58. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):695-706.
59. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002;7(3):457-63.
60. Choma MA, Yang C, Izatt JA. Instantaneous quadrature low-coherence interferometry with 3 x 3 fiber-optic couplers. *Opt Lett* 2003;28(22):2162-4.
61. Nassif N, Cense B, Park BH, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004;29(5):480-2.
62. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112(10):1734-46.

-
63. Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al. Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(4):763-73.
 64. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1(9):970-2.
 65. Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, et al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(12):2405-16.
 66. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Jr., et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(3):325-53.
 67. Costa RA, Calucci D, Skaf M, et al. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2399-406.
 68. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105(2):360-70.

-
69. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-74.
 70. Spaide RF. Diseases of the retina and vitreous. *Philadelphia: W.B. Saunders*, 1999; xv, 361 p., [16] p. of col. plates.
 71. Patz A, Fine SL. Interpretation of the fundus fluorescein angiogram. *Boston: Little, Brown*, 1977; x, 213 p.
 72. Ryan SJ. Retina, 4th ed. *Philadelphia: Elsevier/Mosby*, 2006; 3 v. (xxiv, 2654, 64 p.).
 73. Framme C, Schule G, Brinkmann R, et al. [Fundus autofluorescence after selective RPE laser treatment]. *Ophthalmologe* 2002;99(11):854-60.
 74. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, et al. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103(5):708-11.
 75. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.

-
76. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(1):175-81.
 77. Gallagher EJ. Clinical utility of likelihood ratios. *Ann Emerg Med* 1998;31(3):391-7.
 78. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.
 79. Subramanian ML, Heier JS, Esrick E, et al. Preoperative visual acuity as a prognostic indicator for laser treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37(6):462-7.
 80. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, et al. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion--imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32(4):272-80.
 81. Er H. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):710; author reply

-
82. Prasad AG, Shah GK. Intravitreal triamcinolone for ischemic branch retinal vein occlusion with serous retinal detachment. *Retina* 2006;26(2):234-6.
 83. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, Dogan H. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2006;20(1):13-7.
 84. Scott IU, Ip MS. It's time for a clinical trial to investigate intravitreal triamcinolone for macular edema due to retinal vein occlusion: the SCORE study. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):581-2.
 85. Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16(1):69-73.
 86. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110(8):1155-9.
 87. Hoh AE, Schaal KB, Dithmar S. [Central and branch retinal vein occlusion : Current strategies for treatment in Germany, Austria and Switzerland.]. *Ophthalmologie* 2007;104(4):290-4.

-
88. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007.
 89. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27(2):141-9.
 90. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2007;27(4):419-25.
 91. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27(4):426-31.
 92. Brown GC, Brown MM, Sharma S, et al. Incremental cost-effectiveness of laser therapy for visual loss secondary to branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9(1):1-10.
 93. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, Jr., O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111(4):712-5.

94. Eter N, Spaide RF. Comparison of fluorescein angiography and optical coherence tomography for patients with choroidal neovascularization after photodynamic therapy. *Retina* 2005;25(6):691-6.