

Universidade Federal de Minas Gerais
Flávio Tepedino Aguiar Oliveira

**AVALIAÇÃO DA MICROESTRUTURA MACULAR,
UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COÊRENCIA ÓPTICA
DE DOMÍNIO SPECTRAL (SD-OCT) EM PACIENTES
COM OCLUSÕES VENOSAS RETINIANAS**

Belo Horizonte

2019

Flávio Tepedino Aguiar Oliveira

AVALIAÇÃO DA MICROESTRUTURA MACULAR, UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COÊRENCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO SPECTRAL (SD-OCT) EM PACIENTES COM OCLUSÕES VENOSAS RETINIANAS

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy.

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2019

OL48a Oliveira, Flavio Tepedino Aguiar.
Avaliação da Microestrutura Macular, utilizando Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Spectral (SD-OCT) em pacientes com Oclusões Venosas Retinianas [manuscrito]. / Flavio Tepedino Aguiar Oliveira. - - Belo Horizonte: 2021.
45f.: il.
Orientador (a): Márcio Bittar Nehemy.
Área de concentração: Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tomografia de Coerência Óptica. 2. Edema Macular. 3. Fator A de Crescimento do Endotélio Vascular. 4. Injeções Intravítreas. 5. Oclusão da Veia Retiniana. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nehemy, Márcio Bittar. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WN 206

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia: Prof.^a Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia: Prof. Túlio Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:

Colegiado

Prof.^a Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

Representante Discente: Artur William Caldeira Abreu Veloso

A Comissão Examinadora que assina abaixo _____ a tese intitulada “AVALIAÇÃO DA MICROESTRUTURA MACULAR, UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COÊRENCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO SPECTRAL (SD-OCT) EM PACIENTES COM OCLUSÕES VENOSAS RETINIANAS”, apresentada e defendida em sessão pública, por Flávio Tepedino Aguiar Oliveira, para obtenção do grau de Mestre em Medicina, pelo programa de Pós-graduação em Ciências aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Orientador

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof(a) Dra. Maria Da Conceição Frasson Corrêa Da Silva

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof Dr. Frederico Braga Pereira

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Suplente:

Prof. Dr. Carlos Eduardo dos Reis Veloso



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO FLAVIO TEPEDINO AGUIAR OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 04 de dezembro de 2019, às 14:00 horas, Sala 526 - Faculdade de medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Avaliação da microestrutura macular, utilizando tomografia de coerência óptica de domínio spectral (SD-OCT), em pacientes com oclusões venosas retinianas*, apresentada por FLAVIO TEPEDINO AGUIAR OLIVEIRA, número de registro 2017655117, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Marcio Bittar Nehemy - Orientador (UFMG), Prof(a). Frederico Braga Pereira (FCMMG), Prof(a). Maria Da Conceição Frasson Corrêa Da Silva (HC - UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 04 de dezembro de 2019.


Prof(a). Marcio Bittar Nehemy (Doutor)


Prof(a). Frederico Braga Pereira (Doutor)


Prof(a). Maria Da Conceição Frasson Corrêa Da Silva (Doutora)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por mais esta vitória.

A Fernanda, companheira de todas as horas, pelo amor e incentivo.

A meu pai, André Aguiar Oliveira, meu grande exemplo como homem, médico e oftalmologista e a minha mãe, Marina Tepedino Aguiar Oliveira, pelo amor e apoio incondicional.

A minha irmã, Fernanda, e a todos meus familiares, sempre presentes em minha vida.

Ao prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy, pela valiosa orientação na confecção desta tese

A toda a equipe do instituto da Visão, pelo apoio e auxílio na execução deste trabalho

Aos funcionários, médicos e professores do Hospital São Geraldo pelos ensinamentos e incentivo

A todos aqueles não mencionados aqui, que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta tese.

RESUMO DO TRABALHO:

OBJETIVO: Investigar o efeito da adesão vitreomacular (AVM) sobre o resultado do tratamento antiangiogênico nas oclusões venosas retinianas (OVR)

MÉTODOS: Quarenta olhos de 40 pacientes foram incluídos nesse estudo. Avaliaram-se a acuidade visual com correção (AVCC), a espessura macular central (EMC), e a espessura subfoveal da coroide (ESC) em pacientes com OVR no início do estudo, 1 e 3 meses após o tratamento com agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Todos os pacientes foram estratificados por tomografia de coerência óptica de domínio espectral em dois grupos: AVM (+) e AVM (-), de acordo com a presença ou ausência de AVM, respectivamente, e a resposta ao tratamento foi avaliada.

RESULTADOS: Vinte e quatro olhos (60%) foram incluídos no grupo AVM (-) e dezesseis olhos (40%) no grupo AVM (+). Em comparações pareadas de AVCC entre o *baseline* e cada visita de seguimento (1 e 3 meses), ambos os grupos apresentaram uma melhora estatisticamente significativa. Quando foi comparada a magnitude de melhora entre os grupos foi observado uma melhora mais acentuada no grupo AVM (+), sendo tal diferença estatisticamente significativa no mês 1. Para ambos os grupos, comparações pareadas de EMC mostraram diminuição estatisticamente significativa quando os dados obtidos nos meses 1 e 3 foram comparados com o valor basal, não sendo encontrada diferença entre os grupos. A espessura suboveolar da coroide (ESC) apresentou redução nos dois grupos, foi observado que no *baseline* a ESC era maior nos pacientes do grupo VMA (+).

CONCLUSÕES: Neste trabalho pacientes do grupo AVM (+) que foram tratados com terapia anti VEGF devido a oclusões venosas retinianas (OVR) apresentaram uma resposta mais significativa que os pacientes do grupo AVM (-), sendo tal diferença estatisticamente significativa no mês 1. Pacientes de ambos os grupos apresentaram redução da espessura macular central (EMC) e da espessura subfoveal da coroide (ESC), não havendo diferença estatisticamente significativa, em relação a magnitude desta redução, entre os grupos AVM (+) e AVM (-).

ABSTRACT

AIMS: To compare anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment outcomes for macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) based on vitreomacular adhesion (VMA).

METHODS: Forty eyes of forty patients were included in this study. Best-corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and subfoveal choroidal thickness were measured in patients with retinal vein occlusion (RVO) at baseline and after 1 and 3 months of anti-VEGF treatment. Eyes were stratified by spectral-domain OCT results into two groups, VMA (+) and VMA (-).

RESULTS: Twenty-four eyes were included in the VMA(-) group (60%) and sixteen eyes were included in the VMA (+) group. Both groups showed a statistically significant improvement in BCVA from baseline to month 1 and 3. When comparing the two groups, there was a more significant improvement in the VMA(+) group, whose difference was substantial at month 1. Both groups showed reduction in CRT from baseline to month 1 and 3, there was, however,

no statistically important difference between the two groups. A decrease in SCT was observed in both groups from baseline to month 1 and 3, although the VMA(+) group had higher SCT at baseline.

CONCLUSIONS: In this study, eyes of the VMA(+) group treated with anti-VEGF for retinal vein occlusions (RVO) had a greater improvement than eyes of the VMA(-) group, this difference was statistically significant at month 1. Both groups had a reduction in CRT and SCT, and there were no statistically significant difference between the two groups.

SUMÁRIO –

| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS ----- | 6 |
| INTRODUÇÃO----- | 7 |
| OBJETIVOS DO TRABALHO----- | 10 |
| RESUMO DO TRABALHO----- | 11 |
| ABSTRACT----- | 12 |
| ARTIGO “ <i>Macular microstructural evaluation, using spectral domain OCT, in eyes with retina vein occlusions treated with anti VEGF</i> ”----- | 14 |
| CONCLUSÕES----- | 35 |
| REFERENCIAS----- | 36 |
| ANEXOS----- | 40 |

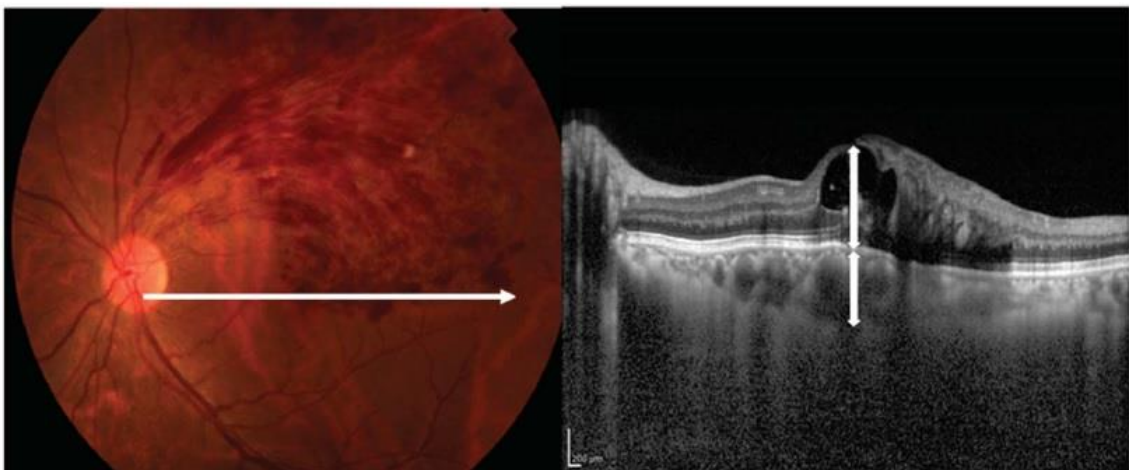
LISTA DE ABREVIATURAS:

| | |
|-------------|--|
| OVR: | Oclusões venosas da retina |
| OVCR/CRVO: | Oclusão da veia central da Retina |
| ORVCR/BRVO: | Oclusão de ramo de veia central da Retina |
| AVCC/BCVA: | Acuidade visual com correção |
| EM/ME: | Edema macular |
| EMC/CRT: | Espessura macular central |
| EDI: | Imagem de profundidade aumentada |
| DVP: | Descolamento do vítreo posterior |
| OCT: | Tomografia de coerência óptica |
| SD: | Domínio espectral |
| VEGF: | Fator de crescimento do endotélio vascular |
| AVM/VMA: | Adesão vitreomacular |
| ESC/SCT: | Espessura subfoveal da coroide |
| DMRI: | Degeneração macular relacionada a idade |
| AFG: | Angiofluoresceinografia |

INTRODUÇÃO:

Oclusões venosas retinianas (OVR) são uma das principais doenças vasculares retinianas, acometendo igualmente homens e mulheres, principalmente após a sexta década de vida¹. Os principais fatores de risco para OVR são hipertensão arterial, diabetes mellitus, aterosclerose, tabagismo, hiperlipidemia, glaucoma, estados de hipercoagulabilidade e inflamações oculares. Os sintomas se relacionam com a área da retina acometida pela obstrução vascular, sendo a baixa da acuidade visual súbita e indolor a forma de apresentação mais comum da doença^{2,3}.

O diagnóstico das OVR é feito através da fundoscopia ocular, medida da acuidade visual e uso de aparelhos de imagem, principalmente a angiofluoresceinografia (AFG) e a tomografia de coerência óptica (OCT). As principais complicações que podem levar a uma perda de visão duradoura são o edema macular, a isquemia macular e a proliferação neovascular, sendo a primeira a mais comum^{1,4}.



Até hoje não se sabe ao certo o mecanismo exato do desenvolvimento de edema macular após OVR, porém é aceito que fatores como VEGF, citocinas e quimiocinas tem um papel importante na sua gênese

O tratamento das complicações relacionadas às OVR é classicamente realizado através da fotocoagulação a laser. Nos últimos anos os agentes anti-angiogênicos, como Bevacizumabe, Ranibizumabe e Aflibercept vêm ganhando grande importância, principalmente no tratamento do edema macular^{1,4}. É fato bem conhecido, entretanto, que alguns pacientes respondem bem, enquanto outros respondem pouco ou não respondem a essa terapêutica. Neste contexto há um interesse óbvio de se investigar biomarcadores que pudessem estar associados tanto a uma boa resposta terapêutica quanto à refratariedade ao tratamento com estes medicamentos. Trabalhos recentes têm sugerido que, entre outros, dois biomarcadores – adesão vitreomacular e espessura da coroide - podem ter importância tanto na manifestação clínica de vasculopatias coriorretininas como na resposta terapêutica dessas doenças aos agentes anti-VEGF.

Estudos recentes têm sugerido que a adesão vitreomacular (AVM) pode influenciar o efeito dos agentes anti-angiogênicos em doenças como degeneração macular relacionada a idade (DMRI) e edema macular diabético (EMD)⁵. A literatura entretanto mostra ainda resultados controversos a este respeito^{6,7,8}.

Avanços na tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) possibilitaram a obtenção de imagem detalhada da secção transversal da coroide através do uso do dispositivo com imagens de profundidade aumentada (EDI). Diversos estudos vêm mostrando a importância da espessura da coroide

em doenças retinianas⁹, sendo que pesquisas recentes têm sugerido que a espessura da coroide poderia ser um fator preditivo de prognóstico ao tratamento do edema macular secundário a OVR¹⁰. Considerando esses fatos, resolvemos elaborar este trabalho com o objetivo de investigar, retrospectivamente, o efeito da AVM e da espessura da coroide no resultado do tratamento com anti-VEGF, em pacientes com edema macular secundário a OVR.

OBJETIVOS DO TRABALHO

PRINCIPAIS:

- Investigar a influência da AVM e da espessura da coróide subfoveal (SCT) na resposta terapêutica do tratamento anti-VEGF em pacientes com OVR e edema macular.
- Avaliar a resposta anatômica e funcional de pacientes com oclusão venosa retiniana (OVR) a terapia anti-VEGF em uma população Brasileira em um estudo de vida real

SECUNDÁRIOS:

- Detectar eventuais diferenças na AVM de acordo com características dos pacientes como idade, sexo, estado do cristalino e tratamentos prévios.
- Identificar eventual correlação entre a SCT e o número de injeções;
- Avaliar a correlação entre a SCT e a acuidade visual dos pacientes.

Os resultados desse estudo foram organizados em formato de artigo afim de publicação em revistas especializadas e encontram-se abaixo

RESUMO DO TRABALHO:

OBJETIVO: Investigar o efeito da adesão vitreomacular (AVM) sobre o resultado do tratamento antiangiogênico nas oclusões venosas retinianas (OVR)

MÉTODOS: Quarenta olhos de 40 pacientes foram incluídos nesse estudo. Avaliaram-se a acuidade visual com correção (AVCC), a espessura macular central (EMC), e a espessura subfoveal da coroide (ESC) em pacientes com OVR no início do estudo, 1 e 3 meses após o tratamento com agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Todos os pacientes foram estratificados por tomografia de coerência óptica de domínio espectral em dois grupos: AVM (+) e AVM (-), de acordo com a presença ou ausência de AVM, respectivamente, e a resposta ao tratamento foi avaliada.

RESULTADOS: Vinte e quatro olhos (60%) foram incluídos no grupo AVM (-) e dezesseis olhos (40%) no grupo AVM (+). Em comparações pareadas de AVCC entre o *baseline* e cada visita de seguimento (1 e 3 meses), ambos os grupos apresentaram uma melhora estatisticamente significativa. Quando foi comparada a magnitude de melhora entre os grupos foi observado uma melhora mais acentuada no grupo AVM (+), sendo tal diferença estatisticamente significativa no mês 1. Para ambos os grupos, comparações pareadas de EMC mostraram diminuição estatisticamente significativa quando os dados obtidos nos meses 1 e 3 foram comparados com o valor basal, não sendo encontrada diferença entre os grupos. A espessura suboveolar da coroide (ESC) apresentou redução nos dois grupos, foi observado que no *baseline* a ESC era maior nos pacientes do grupo VMA (+).

CONCLUSÕES: Neste trabalho pacientes do grupo AVM (+) que foram tratados com terapia anti VEGF devido a oclusões venosas retinianas (OVR) apresentaram uma resposta mais significativa que os pacientes do grupo AVM (-), sendo tal diferença estatisticamente significativa no mês 1. Pacientes de ambos os grupos apresentaram redução da espessura macular central (EMC) e da espessura subfoveal da coroide (ESC), não havendo diferença estatisticamente significativa, em relação a magnitude desta redução, entre os grupos AVM (+) e AVM (-).

ABSTRACT

AIMS: To compare anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment outcomes for macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) based on vitreomacular adhesion (VMA).

METHODS: Forty eyes of forty patients were included in this study. Best-corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and subfoveal choroidal thickness were measured in patients with retinal vein occlusion (RVO) at baseline and after 1 and 3 months of anti-VEGF treatment. Eyes were stratified by spectral-domain OCT results into two groups, VMA (+) and VMA (-).

RESULTS: Twenty-four eyes were included in the VMA(-) group (60%) and sixteen eyes were included in the VMA (+) group. Both groups showed a statistically significant improvement in BCVA from baseline to month 1 and 3. When comparing the two groups, there was a more significant improvement in the VMA(+) group, whose difference was substantial at month 1. Both groups showed reduction in CRT from baseline to month 1 and 3, there was, however,

no statistically important difference between the two groups. A decrease in SCT was observed in both groups from baseline to month 1 and 3, although the VMA(+) group had higher SCT at baseline.

CONCLUSIONS: In this study, eyes of the VMA(+) group treated with anti-VEGF for retinal vein occlusions (RVO) had a greater improvement than eyes of the VMA(-) group, this difference was statistically significant at month 1. Both groups had a reduction in CRT and SCT, and there were no statistically significant difference between the two groups.

Macular microstructural evaluation, using spectral domain OCT, in eyes with retina vein occlusions treated with anti VEGF

Introduction –

Retinal vein occlusion (RVO) is a common retinal disease, which affects over 16 million patients annually worldwide, occurring predominantly in people over the age of 65. In this demographic RVO may be associated with systemic diseases such as hypertension and diabetes. Younger individuals with RVO may present an underlying hypercoagulable or inflammatory etiology^{7,11}.

Although the disease is characterized by blockage of either the central retinal vein or its branches, the most common cause of vision loss in patients with RVO is macular edema (ME)^{7,11}. Inflammatory factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), cytokines and chemokines are important concerning persistent ME⁷. Previous studies have shown that vitreomacular adhesion (VMA) could have a role in persistent edema secondary to retinal vascular diseases^{5,7,8}. Recent studies have also suggested that subfoveal choroidal thickness (SCT) may be a predictive factor in treatment of RVO with anti-VEGF intravitreal injection¹⁰.

The purpose of this study is to evaluate if there is any difference in anti-VEGF treatment outcomes for ME secondary to RVO when considering patients' VMA status and SCT.

Methods -

This is a retrospective study designed to evaluate the importance of VMA in ME secondary to RVO. The study has been approved by The Research Ethics Committees of the Federal University of Minas Gerais and the Vision Institute. Participants were informed of the nature of the study and signed informed consent forms, in adherence to the Declaration of Helsinki, granting permission for data collection, usage and disclosure.

Patients -

All patients enrolled in this study were treated with anti-VEGF injections for ME secondary to RVO between 2010 and 2018 at a reference center in ophthalmology. Each patient was submitted to a complete ophthalmological examination, including biomicroscopy, color fundus photography, fluorescein angiography (FA), and optical coherence tomography (OCT) at the first examination. Inclusion criteria were (a) presence of intraretinal cysts and/or subretinal fluid detected by SD-OCT located at least 750 μm from the central fovea or central retinal thickness $\geq 290 \mu\text{m}$, (b) treatment with at least one anti VEGF injection for ME secondary to RVO, and (c) follow-up of at least 3 months. Exclusion criteria were (a) presence of proliferative retinopathy, (b) uncontrolled glaucoma, and (c) presence of neovascular age-related macular degeneration.

Vitreomacular interface analysis -

Firstly, the vitreous condition was analyzed by slit-lamp biomicroscopy. On condition that a complete posterior vitreous detachment (PVD) with collapse was noted and/or a Weiss ring was observed, the eye would be considered to present PVD, thus being included in the VMA(-) group. In case none of the previous attributes were found, the vitreomacular classification would be based on spectral-domain OCT (Spectralis OCT™ [Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany]) analysis. VMA(+) group included patients who presented a visible adhesion of the posterior hyaloid involving the scanned area (area: 8.8 x 5.9 mm, 30° x 20°, 25-scan pattern). Should a detached posterior hyaloid be observed over the macula, the eye would be included in the VMA(-) group. However, if the vitreous boundary was not visible, a horizontal 25-scan pattern, centered at the

optic disc would be performed to determine whether the vitreous was attached or not. If any attachment to the disc was found, the eye would be included in the VMA(+) group. In contrast, when no hyperreflective line was attached to the disc and/or macula, a vitreous detachment was presumed and the eye would be included in the VMA(-) group. Different certified OCT technicians performed the examinations and two retinal specialists (FTAO, MBN) analyzed the results. Each retinal physician was masked to the classification determined by the other. If they were to disagree, they would reassess the data simultaneously with a third investigator (AAO) and come to a consensus.

The evaluation of the vitreomacular interface was done prior to intravitreal anti-VEGF injections, 1 month and 3 months subsequently.

Anti-vascular endothelial growth-factor treatment -

Intravitreal anti-VEGF injections were performed using bevacizumab (1.25mg/0.05ml; Avastin, Genentech Inc.), ranibizumab (0.5mg/0.05ml; Lucentis, Genentech Inc.) or aflibercept (2mg/0.05mL; Eylea, Bayer). All intravitreal anti-VEGF injections were done in the operating room, with aseptic technique, including the prophylactic use of topical iodopovidone 5%. All patients received at least one anti-VEGF injection. Posterior to that, they followed a pro re nata regimen. Furthermore, there was the possibility of exchanging the intravitreal drug after the first injection in some cases. Retreatment criteria were: (a) persistence or increase of intra- or subretinal fluid and (b) worsening of at least one line of VA. A single retina specialist (MBN) performed all intravitreal injections.

Visual acuity and central retinal thickness measurement -

Measurements for best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) were done prior to, 1 month and 3 months after intravitreal injection. BCVA was determined using a Snellen chart, which was then converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) values. CRT was measured based on central 1 mm subfield thickness. Automated segmentation of retinal boundaries was used and, in case of error, segmentation was corrected manually.

Measurement of Subfoveal Choroidal Thickness Using EDI-OCT -

OCT images were obtained using a 19-scan horizontal raster protocol and a 9-mm vertical linear scan in EDI mode. All 19 B-scans were done in a continuous, automated sequence and covered a 30° X 15° area of the macula. Each scan was 9.0 mm in length and spaced 240µm apart from each other. In order to measure SCT, the vertical distance was measured manually at the fovea using the caliper tool in the OCT Heidelberg Eye Explorer software (Heidelberg Engineering), from the hyperreflective line of Bruch's membrane to the hyperreflective line of the chorio-scleral interface. Two investigators (FTAO and MBN), who were masked to the color fundus findings, manually determined the SCT. The mean value of their results was used.

The evaluation of the SCT was done before intravitreal anti-VEGF injections, 1 month and 3 months subsequently.

Results –

Baseline characteristics –

A total of forty eyes of forty patients met the eligibility criteria and were included in this study. Twenty eyes were diagnosed with Branch Retina Vein Occlusion (BRVO), seventeen with Central Retina Vein Occlusion (CRVO) and three with Hemi-retinal Vein Occlusion (HRVO). Intravitreal drugs used in the study were Aflibercept (77,5%), Ranibizumab (15%) and Bevacizumab (7,5%) and the mean number of intravitreal injections required during the study was three.

The mean age at baseline was $68,3 \pm 12,0$ and 55% of subjects were male.

At baseline, twenty-six eyes were phakic and fourteen were pseudophakic.
(Table 1)

Forty eyes had OCT and SCT evaluation at baseline, 1 month and 3 months subsequently, and were included in the VMA analysis for BCVA, CRT and SCT.

TABLE 1

Baseline characteristics of patients

| | | n | % |
|--------------------|---|--------------------|--------------|
| Gender | | | |
| | <i>Male</i> | 22 | 55,8 |
| | <i>Female</i> | 18 | 44,2 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| Age (years) | | | |
| | <i>Mean \pm d.p</i> | 68,3 \pm 12,0 | |
| | <i>Mean I.C (95%)</i> | (64,5; 72,2) | |
| | <i>Median (Q₁ – Q₃)</i> | 69,5 (59,8 – 77,0) | |
| | <i>Minimum - Maximum</i> | 40,0 – 89,0 | |
| Type of RVO | | | |
| | <i>BRVO</i> | 20 | 50 |
| | <i>CRVO</i> | 17 | 42,5 |
| | <i>HRVO</i> | 3 | 7,5 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| Eye | | | |
| | <i>OD</i> | 20 | 50,0 |
| | <i>OS</i> | 20 | 50,0 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| Diabetes | | | |
| | <i>Yes</i> | 4 | 10 |
| | <i>No</i> | 36 | 90 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| Lens status | | | |
| | <i>Phakic</i> | 26 | 67,6 |
| | <i>Pseudophakic</i> | 14 | 32,4 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |

| | | n | % |
|---------------------------------------|--------------------|-----------|--------------|
| Initial VMA | | | |
| | <i>Positive</i> | 16 | 40 |
| | <i>Negative</i> | 24 | 60 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| VMA release | | | |
| | <i>Yes</i> | 1 | 2,5 |
| | <i>No</i> | 39 | 97,5 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| Anti VEGF used | | | |
| | <i>Aflibercept</i> | 31 | 77,5 |
| | <i>Ranibizumab</i> | 6 | 15 |
| | <i>Bevacizumab</i> | 3 | 7,5 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |
| Number of Anti VEGF injections | | | |
| | <i>One</i> | 3 | 7,5 |
| | <i>Two</i> | 3 | 7,5 |
| | <i>Three</i> | 34 | 85 |
| | TOTAL | 40 | 100,0 |

DATABASE: 40 eyes

NOTE: d.p. → Pattern deviation

VMA analysis –

Forty eyes had BCVA and CRT measured at baseline, 1 month and 3 months subsequently, and were divided into two groups VMA + (n=16) and VMA – (n=24). Baseline measurements, including BCVA and OCT parameters, were compared among the groups. One eye had a complete PVD between month 1 and month 3 (Table 2).

TABLE 2

VMA at baseline, 1 month and 3 months subsequently

| VMA | Baseline | | 1 month | | 3 months | |
|-----------------|-----------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| | <i>Positive</i> | 16 | 40 | 16 | 40 | 15 |
| <i>Negative</i> | 24 | 60 | 24 | 60 | 25 | 62,5 |
| TOTAL | 40 | 100,0 | 34 | 100,0 | 34 | 100,0 |

p = 0,368

There was no statistical difference between the two groups when comparing drug used, number of injections, sex, type of RVO and prevalence of diabetes. The mean age in VMA+ group was statistically lower than in the VMA- group and there were more phakic patients in VMA+ group but without statistically difference.

(Table 3)

TABLE 3

Patients' characteristics according to vitreomacular status

| | VMA | | | | Total | |
|---|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | Positive | | Negative | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Gender p = 0,604 | | | | | | |
| <i>Male</i> | 8 | 50,0 | 14 | 58 | 22 | 55 |
| <i>Female</i> | 8 | 50,0 | 10 | 42 | 18 | 45 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| Age (years) p<0,001 | | | | | | |
| → AVM+ < AVM- | | | | | | |
| <i>Mean ± d.p</i> | 59,0 ± 11,5 | | 74,5 ± 7,7 | | 68,3 ± 12,0 | |
| <i>Mean I.C (95%)</i> | (52,9; 65,1) | | (71,2; 77,8) | | (64,5; 72,2) | |
| <i>Median (Q₁ – Q₃)</i> | (51,0 – 66,8) | | (69,3 – 80,0) | | 69,5 (59,8 – 77,0) | |
| <i>Minimum - Maximum</i> | 40,0 – 84,0 | | 57,0 – 89,0 | | 40,0 – 89,0 | |
| Type of RVO p= 1,000 | | | | | | |
| <i>BRVO</i> | 8 | 50,0 | 12 | 50 | 20 | 50 |

| | | | | | | |
|---|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| <i>CRVO</i> | 7 | 43,7 | 11 | 46 | 18 | 45 |
| <i>HRVO</i> | 1 | 6,3 | 1 | 4 | 2 | 5 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 34 | 100,0 |
| Eye p=0,519 | | | | | | |
| <i>OD</i> | 9 | 56,2 | 11 | 45,8 | 20 | 50,0 |
| <i>OS</i> | 7 | 43,8 | 13 | 54,2 | 20 | 50,0 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| Diabetes p=1,000 | | | | | | |
| <i>Yes</i> | 1 | 6,2 | 3 | 12,5 | 4 | 10 |
| <i>No</i> | 15 | 93,8 | 21 | 87,5 | 36 | 90 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| Lens status p=0,101 | | | | | | |
| <i>Phakic</i> | 13 | 81,2 | 13 | 54,1 | 26 | 65 |
| <i>Pseudophakic</i> | 3 | 18,8 | 11 | 45,9 | 14 | 45 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| Final VMA | | | | | | |
| <i>Positive</i> | 15 | 93,7 | 0 | 0,0 | 15 | 37,5 |
| <i>Negative</i> | 1 | 6,3 | 24 | 100,0 | 25 | 62,5 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| VMA release | | | | | | |
| <i>Yes</i> | 1 | 6,2 | 0 | 0,0 | 1 | 2,5 |
| <i>No</i> | 15 | 93,8 | 24 | 100,0 | 39 | 97,5 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| Anti VEGF used | | | | | | |
| p=0,884 | | | | | | |
| <i>Aflibercept</i> | 12 | 75 | 19 | 79,1 | 31 | 77,5 |
| <i>Ranibizumab</i> | 3 | 18,7 | 3 | 12,5 | 6 | 15 |
| <i>Bevacizumab</i> | 1 | 6,3 | 2 | 8,4 | 3 | 7,5 |
| TOTAL | 16 | 100,0 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |
| Number of anti VEGF injections p=0,814 | | | | | | |
| <i>One</i> | 1 | 6,2 | 2 | 8,5 | 3 | 7,5 |
| <i>Two</i> | 1 | 6,2 | 2 | 8,5 | 3 | 7,5 |
| <i>Three</i> | 14 | 87,5 | 20 | 83 | 34 | 85 |
| TOTAL | 16 | 100 | 24 | 100,0 | 40 | 100,0 |

The two groups showed significant statistical improvement in BCVA when comparing data obtained at 1 and 3 months with baseline, in VMA+ group ($p=0,024$) and in VMA- group ($p=0,013$). However, BCVA had no statistical difference between month 1 and 3. (Table 4)

TABLE 4
BCVA at baseline, 1 month and 3 months in VMA + and VMA - groups

| VMA | | n | | | | | |
|---|-----------------|----|-----------------|----------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | P ₁₀ | Q ₁ | Median | Q ₃ | P ₉₀ |
| | <i>Baseline</i> | 16 | 0,00 | 0,10 | 0,40 | 1,90 | 1,90 |
| <i>Positive</i> | <i>1 month</i> | 16 | 0,00 | 0,00 | 0,10 | 0,59 | 1,80 |
| | <i>3 months</i> | 15 | 0,00 | 0,00 | 0,10 | 0,59 | 1,80 |
| p = 0,024 → <i>Pre > (1 month after = 3 months later)</i> | | | | | | | |
| | <i>Baseline</i> | 24 | 0,13 | 0,40 | 1,00 | 1,72 | 1,90 |
| <i>Negative</i> | <i>1 month</i> | 24 | 0,10 | 0,35 | 0,52 | 1,40 | 1,84 |
| | <i>3 months</i> | 25 | 0,03 | 0,27 | 0,55 | 1,22 | 1,84 |
| p = 0,013 → <i>Pre > (1 month after = 3 months later)</i> | | | | | | | |

When comparing BCVA improvement between groups, VMA+ group showed greater BCVA improvement at month 1 than VMA- group ($p=0,019$); this difference was statistically significant. At month 3 VMA+ group still had a greater BCVA improvement than VMA- group. Although this difference was not statistically significant it might show a tendency ($p=0,069$). (Table 5 and graphic 1)

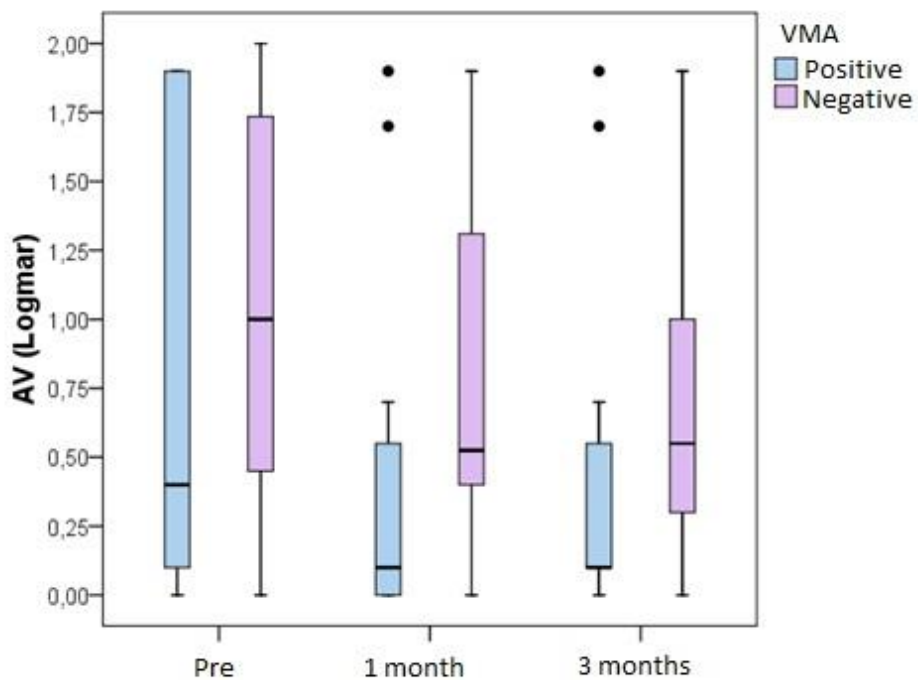
TABLE 5

BCVA improvement from baseline to 1 month and 3 months in VMA + and VMA - groups

| | VMA | n | | | | | |
|-----------|----------|----|-----------------|----------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | P ₁₀ | Q ₁ | Median | Q ₃ | P ₉₀ |
| Baseline | Positive | 16 | 0,00 | 0,10 | 0,40 | 1,90 | 1,90 |
| | Negative | 24 | 0,21 | 0,43 | 1,00 | 1,75 | 1,90 |
| p = 0,125 | | | | | | | |
| 1 month | Positive | 16 | 0,00 | 0,00 | 0,10 | 0,59 | 1,80 |
| | Negative | 24 | 0,10 | 0,40 | 0,52 | 1,50 | 1,88 |
| p = 0,019 | | | | | | | |
| 3 months | Positive | 15 | 0,00 | 0,05 | 0,10 | 0,62 | 1,82 |
| | Negative | 25 | 0,00 | 0,25 | 0,55 | 1,15 | 1,86 |
| p = 0,069 | | | | | | | |

Graphic 1

BCVA at baseline, 1 month and 3 months in VMA + and VMA - groups



Both groups showed improvement in CRT from baseline to month 1 and baseline month 3, and there was no statistical difference between month 1 and 3.(Table 6)

TABLE 6
CRT at baseline, 1 month and 3 months in VMA + and VMA - groups

| VMA | | n | | | | | |
|--|-----------------|----|-----------------|----------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | P ₁₀ | Q ₁ | Median | Q ₃ | P ₉₀ |
| | <i>Baseline</i> | 16 | 249 | 317 | 392 | 620 | 1.098 |
| <i>Positive</i> | <i>1 month</i> | 16 | 250 | 256 | 274 | 334 | 483 |
| | <i>3 month</i> | 15 | 249 | 255 | 311 | 412 | 581 |
| p = 0,013 → <i>Pre > (1 month after = 3 months later)</i> | | | | | | | |
| | <i>Baseline</i> | 24 | 257 | 343 | 507 | 751 | 1.019 |
| <i>Negative</i> | <i>1 month</i> | 24 | 245 | 270 | 337 | 387 | 574 |
| | <i>3 months</i> | 25 | 235 | 251 | 325 | 391 | 595 |
| p < 0,001 → <i>Pre > (1 month after = 3 months later)</i> | | | | | | | |

There was no statistical difference between VMA+ or VMA- groups when comparing CRT reduction from baseline to month 1 and from baseline to month 3. (Table 7)

TABLE 7

Comparative measurements for CRT between VMA + and VMA – groups at baseline, 1 month and 3 months

| | VMA | n | | | | | |
|---------------------------------|----------|----|-----------------|----------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | P ₁₀ | Q ₁ | Median | Q ₃ | P ₉₀ |
| Baseline | Positive | 16 | 249 | 317 | 392 | 620 | 1.098 |
| | Negative | 24 | 257 | 343 | 507 | 751 | 1.019 |
| p = 0,600 → Positive = Negative | | | | | | | |
| 1 month | Positive | 16 | 250 | 256 | 274 | 334 | 483 |
| | Negative | 24 | 245 | 270 | 337 | 387 | 574 |
| p = 0,156 → Positive = Negative | | | | | | | |
| 3 months | Positive | 15 | 249 | 254 | 315 | 415 | 593 |
| | Negative | 25 | 235 | 251 | 324 | 386 | 588 |
| p = 0,736 → Positive = Negative | | | | | | | |

Subfoveal Choroidal Thickness analysis –

Forty eyes had SCT measured at baseline, 1 month and 3 months subsequently. The median SCT in the VMA+ was significantly thicker than that of the VMA- group at baseline, months 1 and 3.

When considering both groups together there was a slight SCT decrease, during the three month follow-up. The median SCT decreased significantly during the follow-up period in VMA+ group, from 281 µm at baseline to 261 µm at month 1 and 258 µm at month 3. The VMA- group showed a decrease in SCT median at baseline, from 213 µm to 195 µm at month 1 and then to 193 µm at month 3. (Table 8).

TABLE 8

Descriptive and comparative measurements between VMA + and VMA – groups and SCT

| | VMA | n | | | | | |
|-----------------|-----|----|------------------|----------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | P ₁₀ | Q ₁ | Median | Q ₃ | P ₉₀ |
| <i>Baseline</i> | + | 16 | 215 | 234 | 281 | 355 | 388 |
| | - | 24 | 149 | 179 | 213 | 276 | 342 |
| | | | p = 0,013 | | | | |
| <i>1 month</i> | + | 16 | 208 | 252 | 261 | 315 | 364 |
| | - | 24 | 135 | 173 | 195 | 243 | 364 |
| | | | p = 0,005 | | | | |
| <i>3 months</i> | + | 15 | 209 | 240 | 258 | 309 | 347 |
| | - | 25 | 137 | 176 | 193 | 242 | 364 |
| | | | p = 0,010 | | | | |

VMA, Vitreomacular interface; SCT, Subfoveal choroidal thickness

p → Probability of significance in Mann-Whitney test

Both groups had no statistical difference between the percentage of SCT reduction from baseline to month 1 and 3. (Table9).

TABLE 9

Descriptive and comparative measurements between VMA + and VMA – groups and percentage of SCT reduction

| | VMA | n | Descriptive measures (%) | | | | |
|------------------|-----|----|--------------------------|----------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | P ₁₀ | Q ₁ | Median | Q ₃ | P ₉₀ |
| 1 month | + | 16 | -17,3 | 0,0 | 4,8 | 8,2 | 27,3 |
| | - | 24 | -8,1 | -0,9 | 3,5 | 13,6 | 20,3 |
| p = 0,873 | | | | | | | |
| 3 months | + | 15 | -15,3 | 0,3 | 5,5 | 14,8 | 31,3 |
| | - | 25 | -10,5 | -3,2 | 7,4 | 9,3 | 26,1 |
| p = 0,492 | | | | | | | |

VMA, Vitreomacular interface; SCT, Subfoveal choroidal thickness

p → Probability of significance in Mann-Whitney test

There was no correlation between pre SCT and BCVA at baseline, month 1 and month 3. There was not also any statistically significant correlation between post treatment SCT and BCVA at month 3. (Table 10)

TABELA 10

Correlation between BCVA and SCT

| Relation | n | | |
|---|----|-------|-------|
| | | r | p |
| SCT - pre × BCVA (Logmar) - pre | 40 | 0,25 | 0,157 |
| SCT - pre × BCVA (Logmar) – 1 month | 40 | 0,02 | 0,920 |
| SCT - pre × BCVA (Logmar) – 3 months | 40 | 0,04 | 0,804 |
| SCT – 3 months × BCVA (Logmar) – 3 months | 40 | -0,04 | 0,812 |

BCVA, Best Corrected Visual Acuity; SCT, Subfoveal Choroidal Thickness

p → Probability of significance in Spearman correlation analysis

r → Spearman coefficient of correlation

Correlation between age and BCVA, CRT and SCT –

A significant positive correlation was found between age and BCVA at month 3., Although at month 1 we observed the same tendency there was no statistically significant correlation. Changes in CRT and SCT at 1 and 3 months had no correlation with age. (Table 11).

TABLE 11
Correlation between age and BCVA, CRT and SCT

| | Relation | n | | |
|-----------------|------------|----|-------------|--------------|
| | | | r | p |
| <i>Baseline</i> | Age × BCVA | 40 | 0,23 | 0,154 |
| | Age × CRT | 40 | 0,05 | 0,777 |
| | Age × SCT | 40 | -0,25 | 0,152 |
| <i>1 month</i> | Age × BCVA | 40 | 0,32 | 0,051 |
| | Age × CRT | 40 | 0,21 | 0,191 |
| | Age × SCT | 40 | -0,32 | 0,054 |
| <i>3 months</i> | Age × BCVA | 40 | 0,41 | 0,015 |
| | Age × CRT | 40 | 0,16 | 0,353 |
| | Age × SCT | 40 | -0,23 | 0,186 |

BCVA, Best Corrected Visual Acuity; CRT, Central retina thickness; SCT, Subfoveal Choroidal Thickness

p → Probability of significance in Spearman correlation analysis

r → Spearman coefficient of correlation

Discussion –

Anti-VEGF therapy is now an established treatment for macular edema caused by RVO. Studies like CRUISE¹⁹ and BRAVO²⁰ showed that patients BCVA improvement and CRT reduction were significantly greater in the anti-VEGF group than in the sham group^{12,13}. However, some patients presented poor response even though receiving appropriate treatment.

Previous studies have suggested an association between VMA and poor response to anti-VEGF treatment for retina diseases such as neovascular AMD⁵. Therefore, VMA might influence the response to anti VEGF therapy in different ways in distinct pathologies. Some authors have suggested that the extent of macular edema caused by BRVO is less affected by VMA than it is by exudative changes in AMD. One of the causes may be that macular edema in BRVO has an acute onset, whereas the exudative change in wet AMD is chronic. Nevertheless, some reports point out that eyes with VMA are more responsive to anti-VEGF therapy for RVO than eyes without VMA⁶. Singh et al found no association between vitreomacular interface and treatment outcomes with anti-VEGF agents for ME secondary to RVO⁸. Sadiq et al reported that diabetic ME patients with VMA had considerably greater gains in BCVA and improvement in OCT compared with VMA-negative patients¹⁷.

In this study there was no statistical difference when comparing BCVA in VMA+ and VMA- groups at baseline. Both groups showed BCVA improvement at months 1 and 3 when compared to baseline. Still, there was no statistically marked improvement when comparing BCVA at month 1 and 3. The results of this study, involving a Brazilian population in a real life treatment schedule, are similar to those found in multicenter randomized studies as CRUISE and BRAVO,

which also showed remarkable BCVA improvement at the beginning of the anti VEGF treatment, with less significant improvement in the following months. A possible explanation for the slight BCVA improvement between month 1 and 3 in this study could be due to the small number of patients, which may have been insufficient to identify subtle BCVA variations. Although both groups have shown improvement in BCVA from baseline to month 1 and 3, when comparing the two groups, VMA+ had a greater BCVA improvement at month 1 than VMA- group. At month 3 VMA+ group still had greater improvement, but was not statistically significant. It is possible that the state of the vitreous could affect the diffusion of intravitreal anti-VEGF molecules, because clearance in liquefied vitreous is faster than in normal viscous vitreous gel, as suggested by others authors.^{6, 14, 15, 16}

Both groups had similar CRT at baseline and after treatment. There was a reduction in CRT from baseline to month 1 and from baseline to month 3, but there was no statistically marked reduction between month 1 and 3. Regarding the reduction in CRT, there was no difference between the two groups. Previous studies as BRAVO and CRUISE showed that most of the CRT reduction occurs in the first month after the beginning of treatment, with a smaller reduction in the following months. In our study, we found a significant CRT reduction in 1 month and then no substantial difference between month 1 and month 3. Again, a possible explanation for these observations relates to the small number of patients, insufficient for detecting less important changes.

In this study, we found no correlation between SCT and BCVA at baseline, 1 month or 3 months. Therefore, SCT was not a predictive factor for functional outcomes in short term follow-up. These findings are similar to recent literature

studies that showed SCT as a poor predictive factor for BCVA after anti-VEGF treatment for retinal diseases. Kanadani et al, from our group, showed that the decrease in SCT after 12 months of anti-VEGF treatment was not associated with the number of injections taken by patients, also, there was no correlation between baseline SCT and visual acuity in patients with wet AMD.⁹

We also found that patients in VMA+ group had a higher SCT at baseline, 1 month and 3 months after treatment, when compared with patients in VMA - group. SCT decreased after treatment in both groups, with no statistical difference in percentage of SCT reduction between the two groups. Although we noticed a small SCT reduction after treatment, it would be necessary to include a larger number of patients and longer follow-up to ascertain that intravitreal anti-VEGF could have any influence on SCT, in eyes with RVO. Considering age might be a confounding variable, as younger patients tend to have a thicker SCT, hence our looking further at the association between age and SCT. We found that there was no correlation between these factors at baseline, 1 month and 3 months after treatment. It is possible that age was not correlated with SCT because most of the patients were old with a mean age over 60 years^{6,8}.

Chung et al reported that SCT decreased substantially at month 1 after a single anti-VEGF injection measured by SD-OCT in patients with RVO¹⁸. Okamoto et al found that SCT was thicker in patients with recurrent ME secondary to BRVO when compared with patients of the no significant recurrence group. He suggested that this might happen because anti-VEGF could inhibit the activity of VEGF-A isoforms in both the retina and choroid. As blood vessels are abundant in the choroid, effects of anti-VEGF are more likely to be detected in the choroid, due to its sensitivity, than it is in the retina.¹⁰

The present study showed a better BCVA in younger patients, after 3 months of treatment, which confirms the results of previously published studies.^{21, 22}

There were some limitations in the present study. Firstly, the number of patients with RVO was small, therefore, patients with CVRO and BRVO could not be analyzed separately. Secondly, BCVA and CRT were very different amongst some of the patients, even though the two groups (VMA+ and VMA-) did not display statistical difference at baseline. Other confounding factors such as ischemic retinal areas and laser photocoagulation were not analyzed in the present study. Future studies encompassing a larger number of patients as well as a more homogeneous group would be desirable.

In conclusion, the results of this study indicate that VMA+ may be a short term positive predictive factor for patients undergoing anti VEGF injections for RVO. We also found that the VMA+ group had a thicker SCT than the VMA- group. Although age could be a confounding factor, in this sample, which predominantly included old patients with retinal vein occlusions, there was no correlation between age and SCT. We did not find any statistically significant correlation between SCT and BCVA, thus, SCT was not a predictive factor for visual gain in anti VEGF therapy for RVO in this study.

CONCLUSÕES DO TRABALHO

PRINCIPAIS:

- Em nosso trabalho a adesão vitreomacular (AVM) foi um fator preditivo positivo para a resposta ao tratamento anti-VEGF em pacientes com oclusões venosas retinianas (OVR)
- Pacientes brasileiros, em um estudo de vida real, apresentaram resposta semelhante a observada em estudos internacionais para o tratamento com anti-VEGF para OVR

SECUNDÁRIOS:

- Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos AVM+ e AVM- em relação a sexo, estado do cristalino e tratamentos prévios. O grupo VMA+ era estatisticamente mais jovem.
- Não foi encontrada qualquer relação entre a SCT e o número de injeções.
- Não foi encontrada qualquer relação entre a SCT e a acuidade visual inicial ou final dos pacientes tratados neste estudo.

REFERENCES

01. Glanville J, Patterson J, McCool R, Ferreira A, Gairy K, Pearce I. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol.* 2014.
02. Eadie JA, IP MS, Kulkarni AD, et al. Response to Aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with Bevacizumab or Ranibizumab. *Retina (Philadelphia, PA.)* v. 34/number 12, p. 2439-2443, 2014.
03. Borwn DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retina vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology (Rochester, Minn),* v. 117, p. 1124-1133, 2010.
04. Spaide R, Chang L, Klancnik J, et al. Prospective study of intravitreal Ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retina vein occlusion. *AM J Ophthalmol* vol 147, p 298-306, 2009.
05. Veloso, CE, KANADANI, TM, PEREIRA, FB, NEHEMY,MB. Vitreomacular Interface after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology (Rochester, Minn.),* v. 122, p. 1569-1572, 2015.
06. Terao R, Yuda K, Kure K, Inoue T, Ohtsu H, Yanagi Y. Effect of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthal.* Vol. 58, p. 139-145, 2015.

07. A retrospective study of the influence of the vitreomacular interface on macular oedema secondary to retinal vein occlusion Hikichi T1, Yoshida A, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996 Jan; 100(1):63-8.
08. Singh RP, et al. *Br J Ophthalmol* 2017; 0:1-6. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309747.
09. Kanadani TCM, Veloso CE, Nehemy MB. Subfoveal Choroidal Thickness in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmologica*. 2018 May 16:1-8.
10. Okamoto M, Yamashita M, Sakamoto T, Ogata N. Choroidal blood flow and thickness as predictors for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion retina: March 2018 - Volume 38 - Issue 3 - p 550-558.
11. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 2010;363:2135–44.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041–2049.
13. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594–1602.
14. Tan LE, Orilla W, Hugbes PM, Tsai S, Burke JA, Wilson CG. Effects of vitreous liquefaction on the intravitreal distribution of sodium fluorescein,

fluorescein dextran, and fluorescent microparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1111–8.

15. Kondo M, Ito Y, Terasaki H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent macular edema in vitrectomized eyes: limited effect and early recurrence. *Retinal Cases Brief Rep.* 2007;1:195–7.

16. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:124–6.

17. Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S, et al. Effect of vitreomacular adhesion on treatment outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) study. *Ophthalmology* 2016;123:324–9.

18. Chung YK, Shin JA, Park YH. Choroidal volume in branch retinal vein occlusion before and after intravitreal anti-VEGF injection. *Retina* 2015;35:1234–1239.

19. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124-1133.

20. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102-1112.

21. Brynskov T, Kemp H, Sorensen TL. Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice. *Retina*. 2014;34(8):1637–43.

22. Vaz-Pereira, S., Marques, I. P., Matias, J., Mira, F., Ribeiro, L., & Flores, R. (2017). Real-world outcomes of anti-VEGF treatment for retinal vein occlusion in portugal. *European Journal Of Ophthalmology*, 27(6), 756-761.

ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA MICROESTRUTURA MACULAR, UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO SPECTRAL, EM PACIENTES COM OCLUSÕES VENOSAS RETINIANAS

Pesquisador: Márcio Bittar Nehemy

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85383318.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.638.296

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma proposta de estudo retrospectivo para avaliar pacientes que sofreram de oclusões venosas retinianas (OVR), complicação ocular de pacientes com diabetes, hipertensão, glaucoma, dentre outras condições. Essa complicação é tratada mais comumente com fotocoagulação da laser, mas o uso de drogas anti-angiogênicas vem ganhando grande importância no arsenal terapêutico da OVR. Entretanto, especula-se que o uso de drogas anti-angiogênicas na OVR sofre grande impacto da adesão vitromacular (AVM) e a presente proposta pretende verificar essa relação. Os autores irão fazer uma revisão de casuística num serviço de referência não especificado dos casos de OVR tratados com anti-angiogênicos verificando a presença de AVM tanto no pré- quanto no pós-tratamento e o desfecho do tratamento para acuidade visual.

Critério de Inclusão:

Pacientes que apresentaram OVR atendidos em um departamento de Retina e Vítreo em serviço de oftalmologia de referência em Belo Horizonte. Além disso, os autores relatam na metodologia que serão incluídos "pacientes cujos prontuários contenham os dados clínicos pré e pós terapia anti-angiogênica, incluindo idade, sexo, olho acometido, duração dos sintomas, morbidade associada e acuidade visual corrigida, que tenham sido submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.638.295

refração, tonometria de aplanção, fundoscopia e exames complementares de tomografia de coerência óptica (OCT) de domínio spectral, retinografia e angiofluoresceinografia.”

Critério de Exclusão:

Pacientes que apresentaram OVR atendidos em um departamento de Retina e Vítreo em serviço de oftalmologia de referência em Belo Horizonte.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os autores:

Hipótese:

A presença de adesão vitreomacular (AVM) influencia na resposta ao tratamento com drogas intra vitreas de oclusões venosas retinianas.

Objetivo Primário:

Avaliar a importância da AVM na resposta terapêutica de olhos com OVR aos agentes anti angiogênicos

Objetivo Secundário:

Avaliar a prevalência de adesão vitreomacular (AVM) em pacientes com OVR

Avaliar a eventual relação entre AVM, acuidade visual e espessura retiniana no momento de diagnóstico das OVR

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por existir o risco de quebra de confidencialidade durante o acesso aos prontuários serão tomadas medidas para garantir a confidencialidade de todas as informações coletadas. Os prontuários serão acessados através de programa médico especializado, tal acesso somente é possível através de senha pessoal, utilizada apenas pelos pesquisadores. Os dados coletados serão colocados em tabela com seu respectivo número do prontuário, não sendo tabelados dados que não são pertinentes ao trabalho. Tal tabela será acessada apenas nos computadores dos pesquisadores,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.638.296

que possuem senha para o acesso. Os prontuários dos pacientes serão arquivados pelo menos por 20 (vinte) anos após o último registro, conforme resolução número 1821/07 do CFM.

Benefícios:

O presente estudo pode nos ajudar a entender melhor a resposta dos pacientes a terapia anti angiogênica para oclusões venosas retinianas (OVR), sendo importante para otimizar o tratamento de tal patologia no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto havia sido colocado em diligência para que os autores apresentassem folha de rosto assinada, carta de anuência da instituição assistencial onde os prontuários seriam consultados e esclarecessem os riscos associados. As demandas que geraram a pendência foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto completo – demasiadamente conciso, mas suficiente para análise

Folha de rosto – Baixa qualidade de resolução, mas adequada

Carta de anuência do Instituto Visão assinada pelo próprio pesquisador responsável

Parecer consubstanciado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FM-UFMG

Currículo do investigador principal

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável smj pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|---------|----------|-------|----------|
|----------------|---------|----------|-------|----------|

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.638.296

| | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_992517.pdf | 29/04/2018 14:57:26 | | Aceito |
| Outros | cartaanue.jpg | 29/04/2018 14:57:06 | Flávio Tepedino Aguiar Oliveira | Aceito |
| Outros | Cartaresposta.docx | 29/04/2018 14:56:27 | Flávio Tepedino Aguiar Oliveira | Aceito |
| Outros | 1.jpg | 14/03/2018 20:25:53 | Flávio Tepedino Aguiar Oliveira | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | final.docx | 16/01/2018 14:28:21 | Flávio Tepedino Aguiar Oliveira | Aceito |
| Folha de Rosto | folha.pdf | 16/01/2018 14:18:43 | Flávio Tepedino Aguiar Oliveira | Aceito |
| Outros | 853833181aprovacaoassinada.pdf | 07/05/2018 09:56:42 | Vivian Resende | Aceito |
| Outros | 853833181parecerassinado.pdf | 07/05/2018 09:56:51 | Vivian Resende | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 07 de Maio de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO
PROJETO DE PESQUISA**

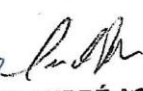
TÍTULO: ANÁLISE DA MICROESTRUTURA MACULAR, UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO SPECTRAL, EM PACIENTES COM OCLUSÕES VENOSAS RETINIANAS

INTERESSADO: FLÁVIO TEPEDINO AGUIAR OLIVEIRA

HISTÓRICO: Oclusões venosas da retina são uma das principais doenças da retina sendo importante causa de baixa acuidade visual, principalmente após a sexta década de vida. Recentemente o tratamento do edema macular causado por essa patologia tem sido tratado frequentemente com injeções de antiangiogênicos. Paralelamente diversos estudos demonstraram a importância da adesão vitreomacular no efeito dos antiangiogênicos em doenças tais como a degeneração macular relacionada à idade e o edema macular diabético. Por outro lado, pouca informação é encontrada na literatura da relação entre a adesão vitreomacular e a apresentação clínica ou a resposta terapêutica nas oclusões venosas.

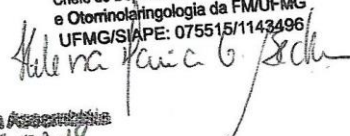
MÉRITO: O referido projeto pretende estudar objetivamente a correlação entre a adesão vitreomacular e a apresentação clínica e a resposta terapêutica aos antiangiogênicos nas oclusões venosas. O estudo poderá contribuir para a melhor compreensão dos mecanismos da baixa acuidade visual causada por essa patologia assim como otimizar seu tratamento.

PARECER: Favorável. Solicitamos, sem perda de aprovação do projeto, que sejam seguidas as normas da carta circular nº 11 CONEP/CSN/MS de 20 de abril de 2006.


PROFESSOR ANDRÉ AGUIAR OLIVEIRA

RELATOR

Prof.^a Helena Maria Gonçalves Becker
Chefe do Departamento de Oftalmologia
e Otorrinolaringologia da FM/UFMG
UFMG/SIAPE: 075515/1143496



Aprovado em Reunião da Assessoria
Departamental no dia 06/02/18

CARTÓRIO DO 1º OFÍCIO DE NOTAS
RUA GOÍAS, 187 - SÍL - B. RTE. - MG - TEL.: 3222-4076
TABELIA INTERINA MARIA TERESA ALVES DINIZ

21 MAR 2018

CONFERIDO E ACHADO CONFORME
MARIANA TERESA ALVES DINIZ
CAROLUCCI FERREIRA
MELIA OLIVEIRA FERREIRA
TERESA CRISTINA FERREIRA

Selo de Fiscalização
AUTENTICAÇÃO
DVD-10623



CARTA DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Aceito que os pesquisadores Flávio Tepedino Aguiar Oliveira e Márcio Bittar Nehemy pertencentes à Universidade Federal de Minas Gerais desenvolvam sua pesquisa intitulada ANÁLISE DA MICROESTRUTURA MACULAR, UTILIZANDO TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO SPECTRAL, EM PACIENTES COM OCLUSÕES VENOSAS RETINIANAS tal como foi submetida à Plataforma Brasil.

Ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, concordo em fornecer todos os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução CNS nº 466/2012;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

A coleta dos dados para o projeto será realizado no Instituto da Visão e poderá ocorrer somente a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte, 23 de abril de 2018

Dr. Márcio Bittar Nehemy

Diretor Clínico



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO FLAVIO TEPEDINO AGUIAR OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 04 de dezembro de 2019, às 14:00 horas, Sala 526 - Faculdade de medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Avaliação da microestrutura macular, utilizando tomografia de coerência óptica de domínio spectral (SD-OCT), em pacientes com oclusões venosas retinianas*, apresentada por FLAVIO TEPEDINO AGUIAR OLIVEIRA, número de registro 2017655117, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Marcio Bittar Nehemy - Orientador (UFMG), Prof(a). Frederico Braga Pereira (FCMMG), Prof(a). Maria Da Conceição Frasson Corrêa Da Silva (HC - UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 04 de dezembro de 2019.


Prof(a). Marcio Bittar Nehemy (Doutor)


Prof(a). Frederico Braga Pereira (Doutor)


Prof(a). Maria Da Conceição Frasson Corrêa Da Silva (Doutora)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

UFMG

Declaração

Declaramos, para os devidos fins, que FLAVIO TEPEDINO AGUIAR OLIVEIRA, número de registro 2017655117, cumpriu os requisitos regulamentares para obtenção do grau de mestre no Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, tendo defendido sua dissertação intitulada "*Avaliação da microestrutura macular, utilizando tomografia de coerência óptica de domínio spectral (SD-OCT), em pacientes com oclusões venosas retinianas*", no dia 04/12/2019.

Belo Horizonte, 3 de março de 2020.

Prof(a). Vivian Resende
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.ª Vivian Resende
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Faculdade de Medicina - UFMG