



GUIDELINES DAS OCLUSÕES VENOSAS DA RETINA

Belmira Beltrán, Filomena Silva, José Roque, Rita Flores, Rufino Silva

As “Guidelines” das Oclusões Venosas da Retina foram elaboradas e revistas por um grupo de especialistas de Retina, experientes, que na sua prática clínica diária tratam regularmente doentes com esta patologia. Resulta não só de uma revisão bibliográfica atualizada mas também do conhecimento que provém da prática clínica.

Estão baseadas nos melhores dados científicos obtidos e interpretados por este grupo de trabalho.

Alguns dados expressos são provenientes de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados. Outros resultam, por exemplo, apenas de publicações científicas de séries de doentes tratados. O grau de evidência científica que é referido, repetidamente, no texto, permite-nos fazer um juízo crítico de afirmações produzidas. Estas “Guidelines” das Oclusões Venosas da Retina não pretendem, pois, ser um guia absoluto de como tratar estas patologias, nem de como atuar em cada situação concreta. Cabe a cada um avaliar as características particulares de cada doente e atuar de acordo com o seu conhecimento e a sua avaliação pessoal. As “Guidelines” poderão apenas ajudar a encontrar a melhor resposta.

O conhecimento científico está em permanente mudança e novos estudos, novas evidências, poderão surgir e tornar incompletas ou inadequadas verdades até hoje assumidas como relevantes.

A consulta desta “Guidelines” deve, pois, ter em consideração estes pressupostos.

CONSIDERÁAMOS OS SEGUINTE NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA:

Nível I - Metanálise ou ensaio clínico randomizado.

Nível II - Estudo controlado, bem desenhado, não aleatório; estudo experimental bem desenhado; estudo descritivo não experimental bem desenhado; estudo comparativo ou estudo de correlação.

Nível III - Documentos ou opiniões de autoridades de prestígio ou estudos de séries de casos.

1. INTRODUÇÃO

A oclusão venosa da retina (OV) é a 2ª causa mais comum de doença vascular retiniana no mundo, afetando cerca de 16 milhões de pessoas nos EUA, na Europa, na Ásia e na Austrália.^(1,2,3)

A obstrução do sistema venoso retiniano promove o ingurgitamento e a dilatação das veias da retina, com hemorragias retinianas, isquemia da retina e edema macular, causando uma diminuição progressiva ou mesmo súbita da acuidade visual, quando a área macular é afetada.

2. EPIDEMIOLOGIA

A oclusão venosa de ramo (OVR) é mais frequente que a oclusão da veia central da retina (OVCR), correspondendo a 80% do total de casos.^(3,4,5) Estudos populacionais (EUA, Europa, Ásia, Austrália) descreveram uma incidência de 5.20/1000 novos casos de OV, dos quais 4.42 se devem a OVR e 0.80 a OVCR.⁽³⁾

A incidência da OV varia com a idade: ocorre muito raramente na infância e aumenta exponencialmente a partir dos 60 anos de idade. Está descrita uma incidência de 0,7% no grupo etário dos 49-60 anos e de 4,6% depois dos 80 anos.

O sexo masculino e feminino é afectado de igual forma.

Existe uma variação entre os vários grupos étnicos, com menor prevalência nos caucasianos (0,37%) e maior entre os asiáticos (0,57%) e hispânicos (0,69%).⁽³⁾

3. CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA

As OV classificam-se de acordo com a localização anatômica do evento trombogénico.

Tabela 1. Classificação das OV

Oclusão da Veia Central da Retina	Não Isquémica	Isquémica
Oclusão Venosa Hemi-central	Não Isquémica	Isquémica
Oclusão Venosa de Ramo	Major	Não isquémica
	Macular	Isquémica

3.1. OCCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA (OVCR)

Quando a oclusão venosa ocorre ao nível da lâmina criovosa, ou posteriormente, todo o sistema venoso retiniano é envolvido.

O *Central Vein Occlusion Study* (CVOS) subdivide as OVCR de acordo com o estado de perfusão retiniana⁽¹⁾:

- Não isquémica ou perfundida - ocorre em 80% de todos os quadros de OVCR, na qual a isquemia retiniana é inferior a 10 áreas de disco.
- Isquémica ou não perfundida - ocorre em cerca de 20% dos casos, com extensão da área de não perfusão retiniana superior a 10 áreas de disco.

O **diagnóstico diferencial** entre a forma não isquémica e a forma isquémica é importante porque a evolução, o prognóstico e o tratamento é diferente em cada uma das situações.

3.2. OCCLUSÃO VENOSA HEMICENTRAL DA RETINA

Durante a vida embrionária a veia central da retina é constituída por 2 troncos venosos, um de cada lado da artéria central da retina e que a acompanham na sua porção intra-nervo óptico. Com o normal desenvolvimento, um dos troncos normalmente encerra, sendo a veia central da retina constituída por um tronco único em 80% dos casos. Nos outros 20%, há persistência de ambos os troncos venosos na vida adulta. A oclusão de um destes troncos leva a um quadro conhecido como oclusão venosa hemicentral da retina. Este tipo de oclusão é considerado uma variante da OVCR, pois tem uma evolução clínica e prognóstica similar e a abordagem terapêutica é comparável à da OVCR. De modo semelhante, subdivide-se em:

- Não Isquémica;
- Isquémica.

3.3. OCCLUSÃO VENOSA DE RAMO (OVR)

Surge quando a obstrução é mais distal e envolve um dos ramos do sistema venoso. A OVR localizada no quadrante temporal é a mais frequentemente diagnosticada (retina temporal em 90-98% vs retina nasal e quadrante temporal superior em 63% dos casos).^(5,6)

Consoante a localização da obstrução classifica-se em:

- Major;
- Macular: Quando apenas o ramo macular é afetado.

4. ETIOPATOGENIA

A etiologia da OV é multifactorial.

O primeiro evento é a formação de um trombo ao nível da veia central da retina ou de um dos seus ramos e secundariamente ocorre uma proliferação endotelial e uma reação inflamatória.^(2,4)

4.1. OCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA (OVCR)

Admite-se que ocorre uma compressão externa da parede da veia central, pela artéria e tecido fibroso envolvente, dentro do canal óptico.

Doenças inflamatórias e degenerativas da parede vascular, fatores hemodinâmicos gerais (hipotensão e discrasias sanguíneas) e locais (diminuição do fluxo de sangue na veia) são precursores da trombogénese.

Estudos histopatológicos demonstraram a formação do trombo surge na lâmina crivosa ou junto dela.^(4,7)

A gravidade da retinopatia e a ocorrência de isquémia vai depender da localização da oclusão: quanto mais posterior menor é a sua gravidade. A forma não isquémica da OVCR ocorre assim quando a oclusão surge posteriormente à lâmina crivosa uma vez que, pela presença de colaterais, resulta numa melhor perfusão. Na forma isquémica da OVCR a oclusão surge a jusante da lâmina crivosa, não sendo possível, nesta localização, a formação de colaterais.^(2,4)

4.2. OCLUSÃO VENOSA DE RAMO (OVR)

Na maioria dos casos, este tipo de oclusão ocorre ao nível dos cruzamentos arterio-venosos, em que a artéria e a veia partilham uma adventícia comum; a rigidez da artéria condiciona um estrangulamento da veia que se encontra por debaixo desta, conduzindo a um fluxo turbulento de sangue, com lesão endotelial, formação de trombo e subsequente oclusão. A arteriosclerose exacerba este evento ao potenciar a rigidez vascular.^(2,5,6,7)

5. FACTORES DE RISCO

5.1. FACTORES DE RISCO OCULARES

O glaucoma de ângulo aberto (GAA) é o principal fator de risco ocular predisponente para as OV. Cerca de 40% dos doentes com OVCR têm também GAA. Esta associação

também foi descrita nos doentes com OVR. Nível de Evidência II

5.2. FACTORES DE RISCO SISTÉMICOS

Os fatores de risco sistémicos com evidência científica comprovada para oclusão retiniana são a hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus, síndromes de hiperviscosidade sanguínea, dislipidémia e as trombofilias. Estas associações estão presentes tanto na OVCR como na OVR.

5.2.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HTA é o fator de risco mais importante sobretudo em indivíduos com mais de 60 anos de idade. Esta associação está presente em 64% dos casos e tem maior prevalência nos doentes com OVR. A HTA não controlada está associada a uma recorrência do evento oclusivo (88%) ou ao envolvimento do olho adelfo.^(2,7) Nível de Evidência II

5.2.2. DISLIPIDÉMIAS

A dislipidémia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) é um importante fator de risco para a OV em doentes com menos de 50 anos de idade. Está presente em até 50% dos doentes com idade superior a 50 anos.^(2,4) Nível de Evidência II

5.2.3. DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus, em si, não é um fator de risco independente, mas pela associação com outros fatores de risco cardiovasculares.⁽⁷⁾ Nível de Evidência II

5.2.4. TROMBOFILIAS

As trombofilias são associadas como uma maior predisposição à trombose venosa devido a alterações hematológicas indutoras de hipercoagulabilidade sanguínea.⁽⁹⁾ Das várias trombofilias hereditárias, a que comprovadamente está associada a um risco aumentado de OV (50 a 60%) é a mutação do Fator V Leiden. Todas as outras, tais como a deficiência em antitrombina III, deficiência em proteína C ou S e mutação G20210A, não apresentam associação a aumento de risco para OV. Nas trombofilias adquiridas, como a síndrome do anticorpo antifosfolípido, o seu papel não está bem esclarecido, porém as alterações na reatividade plaquetária presentes neste síndrome podem ter um papel importante na génese das OV.⁽⁹⁾ A hiper-homocisteinémia (homocisteinémia > 15 µmol/L), que pode ser hereditária ou adquirida, está associada a um risco mais elevado de OV. Os défices vitamínicos B6, B12 e ácido fólico, podem induzir

uma hiper-homocisteinemia secundária.⁽¹⁰⁾ Nível de Evidência II

5.2.5. OUTRAS ASSOCIAÇÕES

Relativamente aos anticoncepcionais orais e a terapêutica hormonal de substituição, a associação com um maior risco de OV não foi totalmente esclarecida.

As doenças mieloproliferativas, como a leucemia, linfoma, mieloma múltiplo estão presentes em 1% dos doentes com OVR.

Outras associações raras prendem-se com a doença inflamatória ocular que cursa com vasculite, tais como: sarcoidose, tuberculose, doença de Behçet's, lupus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture. Mais recentemente, estabeleceu-se uma associação com a apneia do sono.⁽²⁾ Nível de Evidência II

Tabela 2. Associações predominantes para a OV⁽⁷⁾

Grupo de doentes	HTA	Hiperlipidemia	Diabetes	Sem causa óbvia
Idade inferior a 50 anos	25%	35%	3%	40%
Idade superior a 50 anos	64%	34%	4-15%	21%

IDENTIFICAÇÃO E CONTROLE DOS FACTORES DE RISCO SISTÊMICOS

O objetivo da investigação sistêmica nas OV é a identificação e controle dos principais fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e hiperviscosidade).⁽⁷⁾

Nesse sentido recomenda-se a todos os doentes:

- Realização de história clínica;
- Medição de tensão arterial;
- Controle laboratorial: hemograma, velocidade de sedimentação, glicemia e HgA1c.

Nos indivíduos jovens com OV a pesquisa de trombofilias deverá ser considerada. Nestes casos, bem como em situações bilaterais, recomenda-se a pesquisa/doseamento de:

- Fator V Leiden;
- Anticorpo anticardiolipina;
- Anticoagulante lúpico;

- Defeitos protrombóticos (proteína C, proteína S, antitrombina III);
- Anticorpos ANA, anti-DNA, ANCA;
- Enzima de conversão da angiotensina;
- Homocisteinemia.

6. QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

6.1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação inicial é a diminuição súbita e indolor da acuidade visual, com defeito campimétrico extenso no caso das OVCR, associado a defeito pupilar aferente (na forma isquêmica) e escotomas ou defeito campimétrico sectorial nas OVR. Os doentes podem referir episódios prévios de *amaurosis fugax*.

Na oftalmoscopia é visível a estase venosa com hemorragias retinianas superficiais e profundas, dilatação e tortuosidade aumentada, correspondente ao território de drenagem da veia. Na forma isquêmica, as hemorragias são mais profundas e extensas. Podem observar-se manchas algodonoas, subsequentes à isquemia das camadas mais internas da retina, edema do disco óptico, edema da mácula (que é a causa mais comum de perda da acuidade visual) e, mais raramente, hemovítreo.

6.2. EXAMES COMPLEMENTARES

6.2.1. ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA

A angiografia fluoresceínica tem a utilidade de documentar a não perfusão dos capilares retinianos e diferencia a forma isquêmica da não isquêmica na OVCR. Tem também valor prognóstico na recuperação da acuidade visual, ao evidenciar a isquemia macular e aumento da ZAC (zona avascular central), que confere pior pronóstico.

Este exame tem porém as suas limitações, sobretudo na presença de hemorragias extensas.

6.2.2. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT)

Este exame é fundamental para avaliar quantitativa e qualitativamente a presença de edema macular e avaliar a resposta ao tratamento. É útil na caracterização do edema macular, com quantificação da espessura macular, presença ou não de espaços quísticos, alteração da depressão foveo-

lar, presença de descolamento foveolar e análise da integridade da elipsoide e das camadas externas da retina, e na análise da interface vítreo-macular.

6.2.3. OCT-ANGIOGRAFIA

Este exame tem-se revelado muito útil para avaliar, de uma forma não invasiva e sem necessidade de injeção de corante, a perfusão macular, bem como as alterações capilares associadas ao fenómeno oclusivo. Pode desempenhar um papel importante em doentes com OV e que, após tratamento e resolução do edema, não apresentam melhoria da acuidade visual, podendo nestes casos evidenciar isquémia macular.

7. HISTÓRIA NATURAL

As OV são uma causa importante de baixa da visão, a mais frequente a seguir à retinopatia diabética, sendo que a OVR é cerca de 2-3 vezes mais frequente que a OVCR.^(11,12)

A história natural das OV varia de acordo com o diagnóstico de base, conforme se trata de uma OVCR ou uma OVR.

7.1. OCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA (OVCR)

O prognóstico visual da OVCR mantém-se reservado. O fator prognóstico mais importante continua a ser a acuidade visual no momento do diagnóstico.^(1,5) Sabe-se que:

- quando a acuidade visual inicial é 20/40 ou superior o prognóstico visual é melhor;
- somente 20% dos casos com acuidade visual inicial entre 20/50 e 20/200 melhoram espontaneamente para 20/50;
- 80% dos doentes cuja acuidade visual inicial é inferior a 20/200 estabiliza ou agrava;
- 90% dos casos com acuidade visual $\leq$ 20/400 têm OVCR isquémicas.

A perda de visão é geralmente mais marcada nas formas isquémicas, mas as formas não isquémicas têm igualmente um prognóstico reservado. 30% das formas não isquémicas de OVCR têm, no decurso da sua evolução clínica, uma conversão para uma forma isquémica.

Também a idade mais jovem parece conferir melhor prognóstico nestas situações.

7.2. OCLUSÃO VENOSA DE RAMO (OVR)

A OVR ocorre tipicamente acima dos 50 anos, e tem distribuição igual em ambos os sexos.

Na altura do diagnóstico a acuidade visual situa-se, geralmente, abaixo dos 20/40.

Embora, por regra aconteça uma melhoria (pode ir de 1 letra às 6 semanas até 28 letras aos 2 anos), a melhoria significativa acima dos 20/40 é rara.⁽¹³⁾

O *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) reporta que apenas cerca de 20% dos olhos não tratados apresentam deterioração marcada da acuidade visual com o tempo. 50% deles mantêm acuidade visual de 20/40 ou melhor, enquanto que em 25% a visão final é inferior a 20/200.^(6,8)

8. COMPLICAÇÕES

Para além da história natural, também a evolução e as complicações possíveis são diferentes consoante o tipo de OV.

8.1. COMPLICAÇÕES DA OCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA (OVCR)

As principais complicações da OVCR isquémica são:

- Neovascularização: do segmento anterior (glaucoma neovascular) do segmento posterior
- Edema macular
- Envolvimento do olho adelfo

As principais complicações da OVCR não isquémica são:

- Edema macular
- Conversão isquémica
- Envolvimento do olho adelfo

8.1.1. NEOVASCULARIZAÇÃO

A incidência de neovascularização secundária a OVCR varia consoante estamos perante uma forma isquémica ou não isquémica. No CVOS, 35% dos casos inicialmente considerados como formas isquémicas desenvolveram neovascularização da íris ou do ângulo, comparativamente a 10% dos olhos inicialmente considerados como formas não isquémicas. Esta incidência varia entre 0 a 33 % entre os 12 e os 15 meses, nas formas não isquémicas iniciais.⁽²⁾

O indicador mais fidedigno do risco de desenvolvimento de neovascularização da íris ou do ângulo parece ser

a acuidade visual e a extensão das áreas de não perfusão, diagnosticada pela angiografia fluoresceínica.

A OVCR isquêmica está igualmente associada a um maior risco de glaucoma neovascular. Tradicionalmente o risco de glaucoma neovascular nas OVCR isquêmicas surge nos primeiros três meses após o episódio oclusivo (glaucoma dos 100 dias). No entanto, a neovascularização do segmento anterior e as suas complicações pode surgir mais tardiamente, sobretudo nos doentes submetidos a terapêutica antiangiogénica. Esta noção é muito importante salientar.

A neovascularização do segmento posterior (neovasos papilares ou periféricos) pode ocorrer isolada ou em associação com a neovascularização do segmento anterior.

8.1.2. EDEMA MACULAR

O edema macular é uma complicação frequente nas formas isquémicas e não isquémicas. Pode dizer-se mesmo que é a complicação mais frequente da OVCR.

O edema macular crónico está associado a um prognóstico visual reservado e sabe-se que quanto maior for a duração do edema macular, maiores são os danos estruturais e funcionais da mácula.

O OCT é um exame fundamental para quantificação e classificação do edema macular. Fornece igualmente dados sobre o prognóstico, nomeadamente a nível da integridade da elipsoide e das camadas externas da retina.

8.1.3. CONVERSÃO ISQUÊMICA

Sabe-se que 30% dos casos de OVCR não isquêmica desenvolvem transformação isquêmica ou evoluem para uma forma isquêmica.⁽²⁾ O CVOS revelou que nos primeiros 4 meses de *follow-up* 15% dos olhos com boa perfusão convertem para uma forma isquêmica. Durante os próximos 32 meses de *follow-up* 19% dos olhos sofrem igualmente essa transformação, o que perfaz um total de 34% de casos com conversão isquêmica após 3 anos de diagnóstico inicial. Esta complicação é mais frequente nos primeiros 4 meses mas pode surgir em qualquer fase posteriormente.

8.1.4. ENVOLVIMENTO DO OLHO ADELFO

O risco de envolvimento do olho adelfo depende da existência e manutenção dos fatores de risco. Aproximadamente 5 a 10% dos casos de OVCR desenvolvem doença oclusiva no olho adelfo.

8.2. COMPLICAÇÕES DA OCLUSÃO VENOSA DE RAMO (OVR)

As principais complicações da OVR são:

- Edema Macular
- Neovascularização
- Envolvimento do olho adelfo

8.2.1. EDEMA MACULAR

A incidência de edema macular nas OVR é variável (5-15% dos olhos em 1 ano.⁽³⁾ ou 15% em 7,5 meses).⁽¹⁴⁾

Tal como na OVCR o edema macular crónico está associado a um prognóstico visual reservado e sabe-se que quanto maior for a duração do edema macular, maiores são os danos estruturais e funcionais da mácula.

8.2.2. NEOVASCULARIZAÇÃO

A incidência de neovascularização secundária a OVR é relativamente baixa (e dependente da extensão da isquemia retiniana), mas não existem estudos significativos que comprovem a incidência real de neovascularização neste tipo de oclusão vascular.⁽³⁾ O aparecimento de hemovítreo inaugural em doente não diabético deve, entre outros diagnósticos, colocar-nos a possibilidade de oclusão venosa prévia.

8.2.3. ENVOLVIMENTO DO OLHO ADELFO

Sabe-se que o envolvimento do olho adelfo, de acordo com o recrutamento para diversos estudos, é de cerca de 4,5-6,5%.^(15,16)

O BVOS reporta uma incidência de cerca de 9% de envolvimento bilateral, embora não seja claro que este valor ocorra na altura do diagnóstico.^(6,8)

Michels e Gass reportam uma possibilidade de aparecimento de OVR no olho adelfo de cerca de 10%.⁽¹⁷⁾

9. TRATAMENTO SISTÊMICO DAS OV

A identificação dos fatores de risco sistêmicos, discutidos anteriormente (Tabela 2) e seu controle é pertinente para prevenir as recorrências de OV e o envolvimento do olho adelfo. As OV estão associadas a um aumento da morbidade e mortalidade pela ocorrência de eventos sistêmicos como o acidente vascular cerebral ou o enfarte agudo do miocárdio.⁽²⁾

Porém não existem estudos que comprovem que o controle da HTA, ou da pressão intraocular no glaucoma conduza a melhoria da função visual posterior à OV.^(2,7)

9.1. TERAPÊUTICA ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA, ANTIANGREGANTES E FIBRINOLÍTICOS

Os estudos usando heparina, estreptoquinase e varfina não demonstraram benefício na morbidade, nem tão pouco na recuperação da acuidade visual. Não existe evidência clínica comprovada do benefício do ácido acetilsalicílico na OV.^(2,7) Nível de Evidência II

9.2. HEMODILUIÇÃO

Um estudo recente multicêntrico, que utiliza a eritrocitaferese como forma de hemodiluição tem dado resultados positivos nos quadros de OV (formas não isquêmicas). Não existem, no entanto, estudos a longo prazo que permitam recomendar a hemodiluição como forma de tratamento das OV.^(7,14,18) Nível de Evidência II

10. TRATAMENTO OFTALMOLÓGICO DAS OV

10.1. TRATAMENTO OFTALMOLÓGICO DAS OVCR

Perante um caso de OVCR, o primeiro passo é saber diferenciar corretamente as formas não isquêmicas das formas isquêmicas.

Esta diferenciação deve sempre ser realizada e apoiada em dados clínicos e angiográficos.

Dados clínicos que sugerem OVCR isquêmica:

- Baixa acuidade visual
- Defeito pupilar aferente
- Presença de múltiplas hemorragias profundas
- Presença de múltiplas manchas algodonsas

Dados angiográficos que sugerem OVCR isquêmica:

- Extensas áreas de não perfusão retiniana – extensão > 10 áreas de disco
- Sinais de isquemia macular - alargamento da ZAC

Esta distinção é fundamental pois dela dependem as atitudes e terapêuticas futuras.

10.1.1. OVCR - FORMA NÃO ISQUÊMICA

As principais complicações da OVCR não isquêmica são:

- Edema macular
- Conversão isquêmica

O tratamento da OVCR não isquêmica visa fundamentalmente o tratamento do edema macular.

O reconhecimento da conversão isquêmica deve estar presente e, nessa eventualidade, passar-se-á a tratar como uma OVCR isquêmica.

A conduta terapêutica depende da acuidade visual inicial. De uma forma geral a presença de edema macular acompanha-se de diminuição da acuidade visual, que poderá ser mais ou menos significativa.

Se a acuidade visual inicial não está comprometida significativamente, o prognóstico visual é melhor e a **MONITORIZAÇÃO** poderá estar indicada, pelo menos numa primeira fase.

Aconselha-se um controle dos fatores de risco e uma monitorização mensal nos primeiros 3 meses e bimensal no primeiro ano.

As consultas devem compreender a análise da acuidade visual, biomicroscopia e fundoscopia, OCT e angiografia fluoresceínica (se necessário).

Esta monitorização é necessária para detetar a possibilidade de agravamento da acuidade visual e do edema macular ou conversão para forma isquêmica.

Se a acuidade visual inicial está comprometida de forma significativa a causa mais provável é a existência de edema

macular. Sabe-se atualmente que o prognóstico destes doentes é melhor quando são tratados.

Ensaio clínico randomizados realizados no passado, revelaram que a fotocoagulação em grelha macular não confere benefício visual no tratamento do edema macular pós OVCR (exceção feita para os doentes jovens).

As atuais opções terapêuticas mais indicadas são a administração intravítrea de fármacos **ANTI-VEGF** e de **CORTICÓIDES**.

Após iniciado o tratamento, a monitorização é igualmente necessária pelo menos até aos 2 a 4 anos.⁽¹⁹⁾

A possibilidade de agravamento do edema macular e de uma conversão isquémica deve sempre ser considerada.

A resolução do edema e a formação de circulação colateral no disco óptico são sinais que permitem espaçar as visitas, mas o doente deve ser avisado para a possibilidade de uma conversão isquémica.

A acuidade visual também poderá estar comprometida devido a fenómenos de isquémia macular. Nestes casos o tratamento estará também indicado, devendo ser proposto se existir edema macular associado. O prognóstico visual é, nestes casos, pior.

ANTI-VEGF

Os fármacos anti-VEGF disponíveis atualmente são o **RANIBIZUMAB**, **AFLIBERCEPT** e **BEVACIZUMAB**.

O **RANIBIZUMAB** intravítreo na dose de 0,5 mg foi investigado e aprovado no tratamento do edema macular pós OVCR.

Dispomos de ensaios clínicos randomizados que comprovam a eficácia do ranibizumab intravítreo a curto/médio prazo (Estudo CRUISE e CRYSTAL) e a longo prazo (Estudos HORIZON e RETAIN). Nível de Evidência I

Estudo CRUISE⁽²⁰⁾

Ensaio clínico randomizado.

Ranibizumab intravítreo nas doses de 0,3 e 0,5 mg, administrado mensalmente durante 6 meses e comparado com o grupo controle.

O ganho médio visual foi de 12,7 para 0,3 mg e 14,9 letras para 0,5 mg comparativamente ao grupo controle.

Posteriormente foi realizada uma extensão do estudo por mais 6 meses, com tratamentos PRN (pro re nata) e manteve-se o ganho visual observado anteriormente (50,8% dos doentes tratados com ranibizumab 0,5 mg obtiveram ganhos ≥ 15 letras).

O tratamento precoce parece conduzir a maior benefício funcional.

Estudo CRYSTAL⁽²¹⁾

Ensaio clínico randomizado.

Ranibizumab intravítreo 0,5 mg, em regime PRN, com monitorização mensal, do dia 1 até ao mês 12. Extensão até aos 24 meses com tratamento PRN e redução da frequência de monitorização se alcançada a estabilização da acuidade visual.

Ao mês 12 a melhoria da acuidade visual foi de 12,3 letras com uma média de 8,1 injeções. Aos 24 meses esse ganho foi mantido com 12,1 letras com um total de 13 injeções aos 2 anos.

Estudos HORIZON e RETAIN^(22,23)

HORIZON - Extensão do estudo CRUISE 2 anos

RETAIN - 4 anos de follow-up

Os doentes no primeiro ano do HORIZON apresentavam avaliações mensais que passavam, posteriormente, a trimestrais no 3º ano.

No final de 4 anos de follow-up do estudo RETAIN o ganho médio foi de 14 letras.

O **AFLIBERCEPT** é outro fármaco anti-VEGF, sobre o qual surgiram dados sobre a sua eficácia e segurança no tratamento do edema macular secundário a OVCR.

O aflibercept intravítreo 2 mg foi aprovado para o tratamento do edema macular secundário a OVCR. Nível de Evidência I

Estudos COPERNICUS e GALILEU^(24,25)

Desenhos semelhantes, estudos de fase 3, multicêntricos e randomizados, com 6 meses de follow-up e posterior prolongamento até às 76 semanas no estudo GALILEU e até as 100 semanas no estudo COPERNICUS. Nível de evidência I

Doentes com edema macular secundário a OVCR, randomizados em 2 grupos e tratados com injeções mensais de 2 mg de aflibercept versus injeções simuladas durante 24 semanas. Após este período iniciaram-se injeções em regime PRN até às 76 semanas no estudo GALILEU e até às 100 semanas no estudo COPERNICUS, com injeções simuladas até às 52 semanas e com injeções de aflibercept a partir da semana 52.

A diferença entre estes dois estudos reside na localização geográfica dos centros envolvidos e na possibilidade

de, no estudo *COPERNICUS*, doentes incluídos no braço sham entraram em regime PRN no 2º período (das 24 às 52 semanas).

No estudo *COPERNICUS*, aos 24 meses, 55,3% dos doentes tratados com aflibercept apresentavam ganhos superiores a 15 letras ETDRS (ganho médio de 16,2 letras) contra 30,1% dos doentes tratados com injeções simuladas (perda média de 3,8 letras).

No estudo *GALILEU*, aos 24 meses, 60,2% dos doentes tratados com aflibercept apresentavam ganhos superiores a 18 letras ETDRS (ganho médio 16,9 letras) contra 32,4% dos doentes tratados com injeções simuladas (ganho médio de 3,8 letras).

A manutenção dos ganhos superiores a 13 letras ETDRS foram alcançados na semana 76 no estudo *GALILEU* e na semana 100 no estudo *COPERNICUS* e este ganho foi independente do estado de perfusão retiniana.

Os doentes resgatados do grupo sham nunca atingiram acuidade visual igual aos tratados inicialmente, o que reforça o benefício do tratamento precoce.

O **BEVACIZUMAB** tem sido utilizado no tratamento do edema macular pós OVCR, apesar de não ter indicação aprovada para uso intraocular. Não dispomos de dados comprovados para avaliar a sua eficácia ou segurança. Admite-se que 50% dos doentes tratados com bevacizumab intravítreo, melhoram duas ou mais linhas e 90% deles revelam estabilização aos 12 meses.⁽⁸⁾ Nível de Evidência III

TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR COM ANTI-VEGF NAS OVCR-FORMAS NÃO ISQUÉMICAS

Apesar de não haver um regime terapêutico ideal e universal para todas as situações de OVCR não isquémica, poderemos propor:

1. Tratar com anti-VEGF em regime fixo mensal durante 3 a 6 meses ou até obter estabilização da acuidade visual (2 injeções consecutivas sem ganho suplementar);
2. Converter posteriormente em regime PRN e retratar se a acuidade visual diminuir mais do que 5 letras ETDRS (ou o edema macular agravar);

3. Considerar possibilidade de regime “treat and extend” para casos de edema recorrente e para tratamentos a longo prazo;
4. Considerar possibilidade de tratamentos combinados em casos especiais (anti-VEGF e corticóides)
5. Salientar o benefício do tratamento precoce.

CORTICÓIDES

Os corticóides são usados no tratamento do edema macular devido à sua capacidade de reduzirem a permeabilidade capilar e os mediadores inflamatórios envolvidos na gênese do edema.

Várias formulações têm sido usadas mas a **DEXAMETASONA** e a **TRIAMCINOLONA** merecem especial destaque. Também o implante de **FLUOCINOLONA** poderá merecer uma referência.

DEXAMETASONA

A **DEXAMETASONA** é altamente solúvel no vítreo pelo que a sua vida média é curta após injeção intravítrea. Necessita associar-se a um implante biodegradável de libertação lenta para ter um efeito terapêutico mais duradouro.

Estudo GENEVA⁽¹⁸⁾

Ensaio clínico randomizado com follow-up de 6 meses. Extensão por mais 6 meses em regime open label.

0,7 mg de dexametasona num dispositivo de libertação lenta.

Efeito máximo aos 2 meses com ganho visual de 10 letras, e declínio posterior até aos 6 meses.

Melhoria da acuidade visual pode ser obtida numa segunda injeção.

Para além do benefício funcional foi também documentado um benefício anatómico com redução da espessura central da retina.

A probabilidade de melhoria é maior se o edema macular fôr tratado nos primeiros 90 dias.

Baixa incidência de complicações, nomeadamente catarata secundária e hipertensão ocular.

No grupo tratado com implante de dexametasona ocorreram subidas de tensão ocular > 10 mmHg em 12,6 % dos doentes com 1 injeção e em 15,4% dos doentes com 2 injeções. Estas subidas de tensão ocular foram transitórias e facilmente controladas com terapêutica tópica.

Neste estudo, somente 1,3% dos doentes que receberam 2 implantes de dexametasona foram submetidos a cirurgia

de catarata no decurso de 1 ano de follow-up (6 meses + extensão de 6 meses).

O implante de dexametasona foi aprovado no tratamento do edema macular secundário a OVCR. Estes resultados sugerem que o implante de dexametasona de libertação prolongada deve ser considerado no tratamento do edema macular pós OVCR não isquémica. **Nível de Evidência I**

TRIAMCINOLONA

A **TRIAMCINOLONA** tem sido utilizada “off label” no tratamento do edema macular pós OVCR, sob a forma de acetato de triamcinolona que apresenta álcool benzílico na sua composição.

São conhecidos efeitos secundários significativos, nomeadamente catarata, hipertensão ocular e endoftalmite não infecciosa.

Estudo SCORE (26,27)

Ensaio clínico multicêntrico que utiliza uma formulação de triamcinolona sem conservantes.

Este estudo confirmou um efeito benéfico da triamcinolona no tratamento do edema macular pós OVCR não isquémica.

Foram utilizadas doses de 1 mg e 4 mg, com intervalos de quatro meses, com critérios de retratamento específicos, e os resultados comparados com um grupo placebo.

A percentagem de doentes com ganhos de acuidade visual de 15 letras aos 12 meses foi 6,8%, 26,5%, e 25,6%, para os grupos placebo, 1 mg e 4 mg, respetivamente.

Ambas as doses de triamcinolona revelaram-se eficazes na melhoria anatômica e funcional do edema macular, com menores efeitos secundários (catarata e hipertensão ocular) na dose de 1 mg.

Foi necessário iniciar terapêutica tópica hipotensora, ao longo de 1 ano, em 20% dos doentes tratados com triamcinolona 1 mg e em 35% dos tratados com triamcinolona 4 mg.

33% dos doentes tratados com triamcinolona 4 mg desenvolveram catarata no primeiro ano.

Apesar dos resultados deste ensaio terem sido promissores, há razões para suspeitar que o comportamento da triamcinolona habitualmente disponível na Europa (“kenalog” ou “Trigon depot”) não será sobreponível ao da formulação

utilizada neste estudo (“Trivaris”). Por este motivo as conclusões não deverão ser extensíveis à nossa prática clínica. **Nível de Evidência I**

FLUOCINOLONA

A **FLUOCINOLONA** está disponível sob a forma de implante intravítreo, aprovado para tratamento de edema macular diabético crónico, e poderá vir a ter, no futuro, um papel no tratamento da OVCR, nomeadamente nas formas refractárias e/ou recorrentes.

TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR COM CORTICÓIDES NAS OVCR - FORMAS NÃO ISQUÉMICAS

Também nestas situações não há um regime terapêutico único recomendável.

Propõe-se tratamento com corticóides de libertação prolongada (implante de dexametasona) em casos de OVCR (forma não isquémica) em:

1. Doentes pseudofáquicos;
2. Doentes vitrectomizados;
3. Doentes refractários aos fármacos anti-VEGF ou com edema macular crónico ou recorrente;
4. Doentes com contraindicações para terapêutica anti-VEGF.

Recomenda-se monitorização bimensal (da acuidade visual, da tensão ocular e do edema macular) e reinjeção aos 4/6 meses, se necessário.

Em casos recorrentes, considerar tratamentos combinados (fármacos anti-VEGF e corticóides).

Salienta-se o benefício do tratamento precoce.

10.1.2. OVCR- FORMA ISQUÉMICA

O tratamento oftalmológico dos doentes com OVCR forma isquémica é muitas vezes dirigido às suas complicações mais temíveis, nomeadamente às complicações neovasculares. Por esse motivo, os doentes com OVCR forma isquémica devem ser monitorizados mensalmente, com observação sistemática da íris e do ângulo irido-corneano.

As principais complicações da OVCR isquémica são:

- Neovascularização: do segmento anterior (glaucoma neovascular) e do segmento posterior;
- Edema macular.

NEOVASCULARIZAÇÃO DO SEGMENTO ANTERIOR (GLAUCOMA NEOVASCULAR)

Os doentes com OVCR forma isquêmica devem ser monitorizados mensalmente, com observação sistemática da íris e do ângulo iridocorneano.

A **FOTOCOAGULAÇÃO PANRETINIANA (PRP)** é o tratamento recomendado nos casos de neovascularização do segmento anterior (íris ou ângulo), desde que a transparência dos meios o permita. *Nível de Evidência I*

A PRP profilática pode estar indicada, na ausência de neovascularização, quando a extensão das áreas de não perfusão periférica é grande e em doentes com fraco cumprimento do plano de visitas.

Apesar de não dispormos de ensaios clínicos randomizados, os **ANTI-VEGF** intravítreos têm sido usados em associação com a PRP e parecem ter um efeito sinérgico na regressão dos neovasos e no controle da isquemia retiniana.⁽⁷⁾ *Nível de Evidência II*

No caso de um olho cego por glaucoma neovascular pós OVCR isquêmica, o objetivo terapêutico resume-se ao alívio da sintomatologia dolorosa com tratamento médico.

Se houver ainda visão residual propõe-se reforço da terapêutica antiglaucomatosa, cicloablação e cirurgia do glaucoma.

Os anti-VEGF intravítreos, têm sido utilizados nestas situações, geralmente em associação com PRP ou como adjuvante à cirurgia filtrante.⁽⁷⁾

NEOVASCULARIZAÇÃO DO SEGMENTO POSTERIOR

Os neovasos papilares ou periféricos podem ocorrer isoladamente ou em associação com a neovascularização do segmento anterior. A ocorrência de neovascularização do segmento posterior isolada após uma OVCR isquêmica é pouco frequente.⁽⁷⁾

A PRP está indicada nestas situações e pode ser combinada com fármacos anti-VEGF.

Não há dados randomizados sobre a utilização de fármacos anti-VEGF no tratamento da neovascularização do segmento posterior após OVCR isquêmica. Parecem ser necessárias múltiplas injeções e devem ser realizadas em associação com PRP.⁽⁷⁾ *Nível de Evidência II*

EDEMA MACULAR

O edema macular que surge na OVCR isquêmica pode, ou não, ser associado a isquemia macular.

O tratamento do edema macular na OVCR isquêmica com boa perfusão macular é o mesmo da forma não isquêmica.⁽⁷⁾

A presença de isquemia macular reduz as possibilidades de melhoria visual, apesar da terapêutica instituída.

TRATAMENTO DAS OVCR – FORMAS ISQUÊMICAS

Nestas situações, para além do edema macular, a isquemia retiniana e suas complicações nunca devem ser esquecidas.

1. Deveremos tratar o edema macular como nas OVCR não isquêmicas, sabendo que a presença de isquemia macular condiciona negativamente o prognóstico visual final.
2. A utilização de fármacos anti-VEGF tem, nestas situações, um duplo benefício: o tratamento do edema macular e o controle de isquemia retiniana e das suas complicações.

Recomendamos atenção especial à isquemia periférica quando a frequência das injeções se reduz, nomeadamente após o controle do edema macular. Nestas circunstâncias, a neovascularização do segmento anterior e suas complicações podem surgir de forma abrupta, fora do período de risco (100 dias) classicamente descrito.

10.2. TRATAMENTO OFTALMOLÓGICO DAS OVR

Embora a investigação etiológica, a identificação de fatores de risco sistêmicos e o tratamento geral sejam idênticos para todos os tipos de OV (OVCR e OVR), existem algumas especificidades na abordagem terapêutica oftalmológica das OVR.

Este tipo de OV apresenta uma evolução clínica muito mais favorável, com um risco menor de conversão para formas isquêmicas e de evolução para neovascularização. É importante fazer uma classificação precisa para avaliar se nos encontramos perante uma oclusão de um ramo major ou de um ramo tributário (especialmente da área macular).

Tal como na OVCR, a conduta terapêutica depende da acuidade visual inicial, o que leva à criação de subtipos específicos de OVR.

10.2.1. OVR COM ACUIDADE VISUAL NORMAL E RETINA PERFUNDIDA

Se se confirma a existência de OVR com acuidade visual mantida, sem sinais de isquemia periférica e perfil macular normal, o prognóstico é favorável sendo apenas necessário fazer monitorização da acuidade visual e do edema macular.

10.2.2. OVR COM DIMINUIÇÃO DA ACUIDADE VISUAL

Na presença de diminuição significativa da acuidade visual, deve ser feita a avaliação da existência de edema macular e/ou isquemia macular, ponderando depois a abordagem terapêutica:

ANTI-VEGF

O VEGF é um potente fator indutor de permeabilidade vascular e neovascularização intraocular. Os fármacos anti-VEGF disponíveis atualmente são o **RANIBIZUMAB**, **AFLIBERCEPT** e o **BEVACIZUMAB**.

RANIBIZUMAB

Tal como para a OVCR, o **RANIBIZUMAB** tem sido investigado para o tratamento do edema macular pós OVR. O **RANIBIZUMAB** intravítreo na dose de 0,5 mg foi aprovado para o tratamento do edema macular pós OVR. Nível de Evidência I

Estudo BRAVO⁽¹¹⁾

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, de fase III, para o edema macular pós OVR. Ranibizumab intravítreo nas doses de 0,3 e 0,5 mg, administrado mensalmente durante 6 meses e comparado com o grupo controle.

Aos 6 meses houve um ganho de pelo menos 15 letras em 55% com 0,3 mg de ranibizumab, 61% com 0,5 mg de ranibizumab e 29% com placebo e grelha macular. O ganho médio visual foi de 16,6 letras para 0,3 mg e 18,3 letras para 0,5 mg, comparativamente ao grupo controle (7,7 letras). Aos 12 meses os resultados mantiveram o mesmo ganho visual.

De referir que mais de metade dos olhos apresentavam edema macular de curta duração (51,5-53,8%), sendo que o tratamento precoce parece conduzir a maior benefício funcional.

Estudo BRIGHTER⁽²⁸⁾

Ensaio clínico randomizado, fase IIIb, para tratamento do edema macular pós OVR. Três braços de tratamento: ranibizumab 0,5 mg, ranibizumab 0,5 mg e laser adjuvante e laser macular em monoterapia.

Tratamentos mensais de ranibizumab nos primeiros 6 meses e monitorização mensal e injeções PRN até ao mês 12. A partir do mês 12 mantém regime PRN mas o intervalo das monitorizações pode ser alargado, se alcançada estabilização da acuidade visual.

A superioridade dos resultados dos tratamentos com ranibizumab foi atingida desde os 6 meses, com ganhos da acuidade visual de 14,8 letras para ranibizumab em monoterapia ou em associação (com uma média de injeções de 4,8 e 4,3, respetivamente), comparativamente a 6 letras de melhoria no braço do laser isolado.

Estes resultados mantiveram-se aos 24 meses. No braço do laser em monoterapia foi permitida terapêutica de resgate aos 6 meses. No final do período de follow-up assistiu-se a uma recuperação considerável da acuidade visual (ganhos de 11,6 letras), ainda que inferior ao abraço do ranibizumab desde o início.

Estudos HORIZON e RETAIN^(22,23)

HORIZON - Extensão do estudo CRUISE 2 anos

RETAIN - 4 anos de follow-up

Os doentes no primeiro ano do HORIZON apresentavam avaliações mensais que passavam, posteriormente, a trimestrais no 3º ano.

No final de 4 anos de follow-up do estudo RETAIN o ganho médio foi de 20,1 letras.

AFLIBERCEPT

Aprovado para tratamento do edema macular secundário à OVR na dose de 2 mg intravítreo. Nível de Evidência I

Estudo VIBRANT^(29,30)

Ensaio clínico multicêntrico e randomizado, de fase 3, que compara a eficácia do aflibercept intravítreo 2 mg, mensal, durante 24 semanas, com a fotocoagulação em grelha macular (tratamento aprovado até ao momento para tratamento do edema macular secundário a OVR). Posterior extensão até 52 semanas.

No grupo dos doentes sob aflibercept, o ganho foi de 17 letras ETDRS em 52,7% dos doentes, comparando com um ganho de 7 letras em 26,7% dos doentes sob fotocoagulação laser macular. Às 24 semanas, é possível o resgate do

grupo do laser, sendo que o braço aflibercept mantém um ganho de 17 letras e o braço do laser após resgate apresenta um ganho de 12,2 letras.

BEVACIZUMAB

Tal como para a OVCR, o **BEVACIZUMAB**, apesar de não aprovado para uso intraocular, tem sido utilizado largamente para o tratamento do edema macular pós OVR, incluindo aqueles que não melhoraram com tratamento laser prévio.⁽⁷⁾

No entanto, existem apenas pequenos ensaios de curto prazo que suportam este facto, não existindo ainda comprovação clínica da sua eficácia ou segurança. O regime mais comum de tratamento consiste em 2-3 injeções de **BEVACIZUMAB** em 5-6 meses.⁽⁷⁾ Nível de Evidência III

FOTOCOAGULAÇÃO

Ensaio clínico randomizados realizados no passado (em especial o BVOS) revelaram que a fotocoagulação em grelha macular pode conferir benefício visual no tratamento do edema macular pós OVR, tendo sido considerado durante muito tempo o seu tratamento *standard*, se:

- Acuidade visual $\leq 20/40$;
- Edema macular persistente > 4 meses;
- Reabsorção completa das hemorragias maculares.^(6,8)

Mais recentemente o estudo SCORE comparou os resultados da grelha macular *versus* triamcinolona.

Estudo SCORE^(26,27)

Ensaio clínico randomizado, duplamente cego com follow-up de 12 meses.

Comparação da eficácia e segurança entre tratamento por fotocoagulação em grelha para o edema macular secundário a OVR, comparativamente a injeção intravítrea de triamcinolona sem conservantes nas doses de 1 mg e 4 mg. Apresenta resultados semelhantes na acuidade visual aos 12 meses com menor percentagem de efeitos secundários no grupo tratado com laser.

Posteriormente o estudo VIBRANT, já anteriormente referido, revelou uma mais valia significativa da terapêutica anti-VEGF no tratamento do edema macular em casos de OVR, comparativamente aos resultados da fotocoagulação em grelha macular. Devemos ter em consideração igualmente a qualidade da visão obtida e os efeitos secundários induzidos pelo laser.

CORTICÓIDES

Tal como já foi dito anteriormente para a terapêutica da OVCR, os corticóides são usados no tratamento do edema macular devido à sua capacidade de reduzirem a permeabilidade capilar e os mediadores inflamatórios envolvidos na génese do edema.

DEXAMETASONA

A **DEXAMETASONA** tem sido amplamente usada ao longo dos anos pela sua óptima capacidade anti-inflamatória na resolução do edema macular pós OV. Nível de Evidência I

Estudo Ozurdex GENEVA⁽¹⁸⁾

Ensaio clínico randomizado com follow-up de 6 meses. Extensão em regime open label de mais 6 meses. Utilização de 0,7 mg de dexametasona num dispositivo de libertação lenta.

Ganho de pelo menos 15 letras aos 30 a 90 dias (máximo aos 2 meses) comparativamente com o grupo controle. Baixa incidência de complicações, nomeadamente catarata secundária e hipertensão ocular.

Análises mais recentes do estudo GENEVA sugerem que o tratamento do edema de menor duração tem mais probabilidade de melhoria; a probabilidade de não se atingir um ganho de 15 letras é de 57% dos olhos tratados aos 6 meses, 34% aos 3 meses e 12% a 1 mês. Admite-se que 83,1% dos doentes com OVR incluídos neste ensaio tinham uma duração do edema macular superior a 3 meses, o que influenciou certamente os resultados finais.

Estes resultados sugerem que o implante de dexametasona de 0,7 mg de libertação prolongada deve ser considerado no tratamento do edema macular pós OVR. Esta terapêutica recebeu aprovação pela FDA e EMA para o tratamento do edema macular secundário a OVR.

TRIAMCINOLONA

Devido ao seu efeito anti-inflamatório e antiangiogénico, a **TRIAMCINOLONA** intravítrea tem vindo a ser utilizada e testada em numerosos estudos para o tratamento do edema macular pós OV (OVCR e OVR).

São conhecidos efeitos secundários significativos, nomeadamente catarata e hipertensão ocular. Nível de Evidência I

Estudo SCORE^(26,27)

Já referido anteriormente. Ensaio clínico randomizado com follow-up de 12 meses. Comparação entre grelha macular versus triamcinolona IV sem conservantes nas doses de 1 mg e 4 mg para o tratamento do edema macular pós OVR.

Ao fim de 12 meses o estudo conclui não haver diferença significativa na acuidade visual entre os dois grupos, embora se verificasse um aumento de efeitos secundários (catarata e hipertensão ocular) na dose de 4 mg. 41% dos doentes tratados com triamcinolona 4 mg necessitaram de terapêutica tópica antihipertensiva.

Numa análise de subgrupos, o mesmo ensaio conclui que o prognóstico visual no edema macular < 3 meses é mais favorável.

TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DAS OVR – FORMAS NÃO ISQUÉMICAS

Deveremos nestas situações tratar o edema macular sempre que haja compromisso significativo da acuidade visual.

1. Recomendamos tratamento anti-VEGF com dose de carga de 3 a 6 injeções ou até que ocorra estabilização da acuidade visual (2 injeções consecutivas sem ganho suplementar).
2. Posteriormente, regime PRN com retratamentos se acuidade visual diminuir (> 5 letras ETDRS) ou se edema macular aumentar.
3. Considerar regimes “treat and extend” em casos de edema recorrente ou follow-up prolongado.
4. Tratamentos combinados (com laser e/ou corticóides) em casos especiais.

10.2.3. OVR COM ISQUÉMIA PERIFÉRICA E/OU NEOVASCULARIZAÇÃO

Tal como já foi referido anteriormente na terapêutica da forma isquémica da OVCR, para a OVR que cursa com isquémia periférica podemos optar pela **PRP profilática**, embora não afete o resultado visual final.⁽⁷⁾

O BVOS demonstrou que a PRP profilática reduz a incidência de neovascularização em cerca de 20 a 40%.⁽⁸⁾

No entanto, existe evidência que a neovascularização retiniana ou do disco surja apenas quando exista um quadrante ou mais de isquémia retiniana. Esta surge habitualmente ao fim de 6 meses de oclusão.^(7,16,17,31)

Nos casos de OVR com neovascularização periférica ou do disco evidentes pode ser equacionada terapêutica intravítrea com fármacos anti-VEGF, seguida de PRP.⁽²⁾

Nos casos mistos (ou seja com isquémia periférica e edema macular associado) devemos tratar, de forma prioritária, o edema macular com antiangiogénicos. Depois deste estar controlado, se persistir isquémia periférica significativa, realizar então a fotocoagulação. Caso contrário será mais difícil o controle e o tratamento do edema macular.

TRATAMENTO DAS OVR – FORMAS ISQUÉMICAS

Nestes casos não só o edema macular merece atenção mas também a isquémia retiniana e suas complicações.

1. Iniciar o tratamento com fármacos anti-VEGF e posteriormente complementar, se necessário, ou após controle do edema macular, com fotocoagulação sectorial.
2. Em casos de edema macular recorrente ou refractário, considerar a associação com corticóides intravítreos, sobretudo nos doentes já submetidas a fotocoagulação.

11. TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS OV

A abordagem cirúrgica na OV tem como objetivo a re-permeabilização do vaso obstruído ou a abordagem das complicações. Na tentativa de re-permeabilização várias técnicas cirúrgicas foram empregues mas sem evidência clínica comprovada sobre o seu benefício. Como tal, são consideradas experimentais, uma vez que não existem estudos clínicos randomizados e prospetivos que atestem o seu benefício.

11.1. NEUROTOMIA RADIÁRIA

Foi empregue na OVCR, na qual uma incisão radiária no anel escleral iria descomprimir a pressão na veia central da retina. Esta técnica é considerada experimental, e só nesse âmbito poderá ser utilizada.^(2,7)

11.2. ANASTOMOSE CORIORETINIANA

É criado um *shunt* entre a veia e a circulação coroideia por laser ou cirurgicamente, para melhorar a perfusão e diminuir a estase venosa.⁽¹³⁾

Esta técnica foi abandonada pelos efeitos colaterais adversos incluindo a neovascularização coroideia, fibrose retiniana ou subretiniana, hemovítreo e descolamento de retina.

11.3. SEPARAÇÃO DA ADVENTÍCIA NOS CRUZAMENTOS ARTERIOVENOSOS

Os estudos referentes à dissecação da adventícia comum (artéria e veia) não comprovaram a recuperação da acuidade visual nas OVR, sendo duvidoso o benefício quando comparado com o risco associado a este tipo de intervenção.

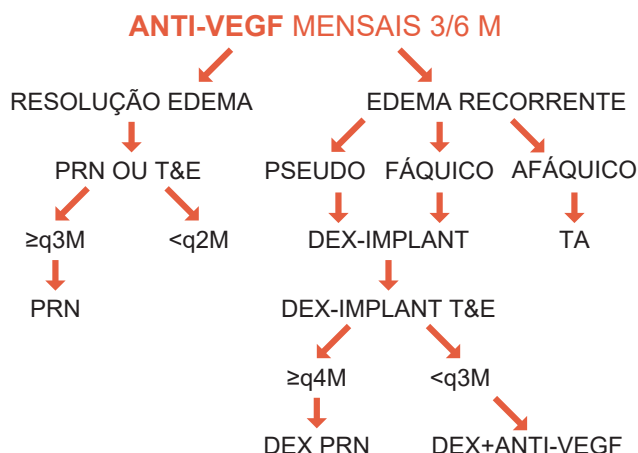
11.4. ABORDAGEM CIRÚRGICA DAS COMPLICAÇÕES

A vitrectomia posterior pode estar indicada na presença de complicações associadas às OV, nomeadamente hemovítreo persistente, tração macular ou descolamento da retina.

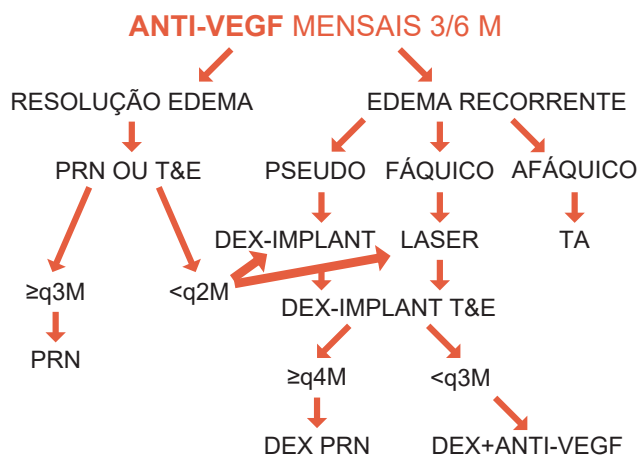
12. ALGORITMOS DO TRATAMENTO

12.1. OVCR

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO OVCR



RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO OVR



DEX-IMPLANT - Implante de dexametasona

DEX - dexametasona

PRN - *pro re nata*

TA - triamcinolona

T&E - *treat and extend*

13. BIBLIOGRAFIA

1. Central Retinal Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmology 1997; 115:486-491.
2. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Parodi M, Lanzetta MP, Monés J, Smet M, Soubrane G, Staurengi: Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document. Ophthalmologica 2011; 226:4-28.
3. Rogers SL, McIntosh R, Cheung Ning, et al: The prevalence of Retinal Vein Occlusions: Pooled Data from Population Studies from USA, Europe, Asia and Australia. Ophthalmology 2010;117:313-319.
4. Kearns TP: Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. Ophthalmology 1983; 90: 475-480.
5. Rogers SL, McIntosh R, Lim L, et al: Natural history of branch retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review. Ophthalmology 2010;117: 1094-1101.

6. The Branch Retinal Vein Occlusion Study Group: Argon LASER photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmology* 1984; 98: 271-82.
7. Royal College of Ophthalmologists: Retinal vein occlusion Guidelines: July 2015. Available at: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf> (Accessed on 17 Mar 2017).
8. The Branch Retinal Vein Occlusion Study Group: Argon LASER scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 34-41.
9. Prithvi Mruthyunjaya, Sharon Fezkrat: Central Retinal Vein Occlusion. In: Rhyans, ed. *Medical Retina*. Baltimore: Mosby, 2001.
10. Fonseca AG, Amaro M: Trombofilias importância do seu estudo na patologia tromboembólica. *Medicina Interna* 2009; 15:285-290.
11. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1102-1112.
12. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA: Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1993; 100: 423-428.
13. Christoffersen NL, Larsen M: Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999; 106: 2054-2062.
14. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM: Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 162-167.
15. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D: Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 2008; 28: 261-268.
16. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF: Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. 3. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90: 488-506.
17. Michels RG, Gass JD: The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78: 166-177.
18. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM, Ozurdex GENEVA Study Group: randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117:1134-1146.
19. Farinha C, Marques JP, Almeida E, Baltar A, Santos AR, Melo P, Costa M, Figueira J, Cachulo ML, Pires I, Silva R: Treatment of Retinal Vein Occlusion with Ranibizumab in Clinical Practice: Longer-Term Results and Predictive Factors of Functional Outcome. *Ophthalmic Res* 2015;55(1):10-8.
20. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY, CRUISE Investigators: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion:six month primary end point results of phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-1133el.
21. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Monés J, Tadayoni R, Priglinger S, Wenzel A, Barnes E, Pilz S, Stubbings W, Pearce I; CRYSTAL Study Group: Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology* 2016;123(5):1101-11.

22. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-9.
23. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, Marcus DM, Feiner L, Patel A; RETAIN Study Group: Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014; 121(1):209-19.
24. Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group: Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014;158(5):1032-8.
25. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA: Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPENICUS study. *Ophthalmology* 2014;121(7):1414-1420.e1.
26. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, Figueiroa M, SCORE Study Investigator Group: SCORE Study Report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009; 116:504-512.
27. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M, SCORE Study Research Group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1115-1128, erratum 1655.
28. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Pearce I, Priglinger S, Wenzel A, Barnes E, Gekkieva M, Pilz S, Monés J; BRIGHTER study group: Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1332-44.
29. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS: Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015; 122(3):538-44.
30. Clark WL, Boyer DS, Heier JS. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016; 123(2):330-6.
31. Clemett RS, Kohner EM, Hamilton AM: The visual prognosis in retinal branch vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1973; 93:523-535.