

Maria Cecília de Aguiar Remígio



**AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MACULAR E DA CAMADA DE
FIBRAS NERVOSAS DA RETINA EM PORTADORES DE
CARDIOPATIA CONGÊNITA CIANÓTICA**

Recife/PE
2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Maria Cecília de Aguiar Remígio

Avaliação da espessura macular e da camada de fibras nervosas da retina em portadores de cardiopatia congênita cianótica

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Orientador interno

Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do
Departamento de Cirurgia, CCS - UFPE

Linha de Pesquisa

Malformações congênitas

RECIFE/PE
2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

R387a Remígio, Maria Cecília de Aguiar.
 Avaliação da espessura macular e da camada de fibras nervosas da
 retina em portadores de cardiopatia congênita cianótica / Maria Cecília de
 Aguiar Remígio. – Recife: O autor, 2014.
 97 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientador: Carlos Teixeira Brandt.
 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2014.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Tomografia de coerência óptica. 2. Retina. 3. Células ganglionares da
 retina. 4. Cardiopatias congênitas. I. Brandt, Carlos Teixeira
 (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2014-068)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Relatório da Defesa de Tese da Dr^a. **MARIA CECILIA DE AGUIAR REMIGIO**, Aluna do Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Às oito horas do dia oito de Janeiro do ano de dois mil e quatorze, no Auditório Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de Tese da Dr^a. **MARIA CECILIA DE AGUIAR REMIGIO**, para obtenção do grau de **Doutor** em Cirurgia. A comissão Julgadora – eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-graduação – foi integrada pelos professores: Prof^o. Dr^o. **SALVADOR VILAR CORREIA DE LIMA**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE, (Presidente da Banca Examinadora); Dr^o **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. **FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO** Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr^o **TIAGO EUGÊNIO FARIA E ARANTES**, Doutor de investigação Científica da Fundação Altino Ventura; Dr^a. **LIANA MARIA VIEIRA DE OLIVEIRA VENTURA**, Doutora em Oftalmologia Pediátrica do Hospital de Olhos de Pernambuco (HOPE); Para suplentes: Interno: Dr^o **JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e, finalmente, Externo, Dr^o **EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; tendo, como orientador interno, Prof^o. Dr^o. **CARLOS TEIXEIRA BRANDT**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. A Tese apresentada pela Dr^a. **MARIA CECILIA DE AGUIAR REMIGIO** versou sobre: **“AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MACULAR E DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA EM PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA CIANÓTICA”**. Após a explanação de 30 (Trinta) minutos pela candidata, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com data show, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Prof^o. Dr^o. **SALVADOR VILAR CORREIA DE LIMA** (Presidente da Banca Examinadora), Prof^o. Dr^o. **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**, Prof^o. Dr^o. **FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO**, Prof^o. Dr^o. **TIAGO EUGÊNIO FARIA E ARANTES**, Prof^o. Dr^a. **LIANA MARIA VIEIRA DE OLIVEIRA VENTURA**. Todas as arguições foram feitas no tempo regulamentar e respondidas pelo candidato. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof^o. Dr^o. **SALVADOR VILAR CORREIA DE LIMA** (Presidente da Banca Examinadora), menção Aprovado, Prof. Dr^o. **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**, menção Aprovado, Prof^o. Dr^o. **FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO**, menção Aprovado, Prof^o. Dr^o. **TIAGO EUGÊNIO FARIA E ARANTES** menção Aprovado, Prof^o. Dr^a. **LIANA MARIA VIEIRA DE OLIVEIRA VENTURA**, menção Reprovado. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos e, para constar, elaborei o presente relatório que vai por mim, Isabela Nogueira Pimentel, Técnica em assuntos Educacionais, assinado depois do Senhor Presidente e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 08 de Janeiro de 2014.

Prof^o. Dr^o. **SALVADOR VILAR CORREIA DE LIMA** (~~Prof~~ **PRESIDENTE**)
Prof^o. Dr^o. **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**
Prof^o. Dr^o. **FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO**
Prof^o. Dr^o. **TIAGO EUGÊNIO FARIA E ARANTES**
Prof^o. Dr^a. **LIANA MARIA VIEIRA DE OLIVEIRA VENTURA**.
Sr^a. **ISABELA NOGUEIRA PIMENTEL** (Técnica em assuntos educacionais)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. Frederico Jorge Ribeiro

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Saulo Monteiro dos Santos

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Fábio de Oliveira Vilar

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profª. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

A minha filha: **Camila**,
minha razão de existir.

Ao meu pai: **José Remígio Neto**,
pela dedicação à medicina.

A minha mãe: **Brena Lúcia de Aguiar Remígio**,
por tudo que sou.

Ao meu esposo: **Frederick**,
pelo amor e carinho.

Aos meus irmãos: **Maria Inês e José**,
meu elo familiar.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt, meu orientador, sempre presente na minha trilha da pesquisa científica desde o meu mestrado.

À Prof. Dra Cleusa Lapa Santos, minha orientadora, pela imprescindível ajuda na elaboração desta tese e, principalmente, pela paciência com as infindáveis revisões.

Aos médicos do Departamento de Cardiologia Pediátrica do IMIP, pelo apoio na realização da pesquisa.

À Dr Tiago Arantes, pela inestimável ajuda na confecção da tese.

À Dra. Liana Ventura, grande incentivadora da atividade científica na Fundação Altino Ventura, minha escola de oftalmologia.

Aos tecnólogos e funcionários do Setor de Exames da Fundação Altino Ventura, pelo carinho e cuidado com os pacientes na realização dos exames de imagem.

Aos colegas da pós-graduação em Cirurgia pela enriquecedora convivência, trabalho em conjunto e sugestões.

À Isabela Pimentel, secretária da pós-graduação em cirurgia, pelo auxílio e empenho no cumprimento dos trâmites formais do processo da tese.

À Márcia e Mércia Virginio, pelo auxílio na formatação e editoração gráfica.

A todos, que de alguma forma, colaboraram com a realização desta tese.



A criança doente- Gabriel Metsu(1666)

“A medicina raramente cura, muitas vezes alivia, mas sempre consola”

Carl Nothnagel.

RESUMO

Avaliar a espessura da mácula e da camada de fibras nervosas da retina em pacientes com cardiopatia congênita cianótica com a tomografia de coerência óptica de domínio espectral. Realizou-se estudo analítico e de corte transversal. Trinta pacientes com cardiopatia congênita cianótica (18 do gênero feminino e 12 do masculino; média de idade 10,9 anos) e 60 controles (35 do gênero feminino e 25 do masculino; média de idade 11,2 anos) foram submetidos a exame oftalmológico completo e obtidas, pela tomografia de coerência óptica (RTVue, Optovue Inc., Fremont, CA, USA), as medidas de espessura da região macular e peripapilar da camada de fibras nervosas da retina em todos os pacientes. O estudo demonstrou redução significativa da espessura central da mácula, assim como das espessuras dos setores parafoveais e perifoveais no grupo dos cardiopatas congênitos cianóticos em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na medida da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar entre ambos os grupos, com exceção do quadrante superior cuja espessura foi maior em pacientes com cardiopatia ($p = 0,021$). Pacientes com cardiopatia congênita cianótica apresentaram uma diminuição significativa da espessura macular e um aumento da espessura no quadrante superior da região peripapilar quando comparados com pacientes saudáveis. Isto pode representar o dano provocado pela hipóxia.

Palavras-chave: Tomografia de coerência óptica. Retina. Células ganglionares da retina. Cardiopatias congênitas.

ABSTRACT

To evaluate macular and retinal nerve fibre layer (RNFL) measurements in patients with cyanotic congenital heart disease (cCHD) using spectral domain optical coherence tomography. It was performed an analytic and cross-sectional study. Thirty patients with cCHD (18 females and 12 males, mean age 10.9 years) and sixty healthy controls (35 female and 25 male, mean age 11.2 years) underwent complete ophthalmologic examination and optical coherence tomography (RTVue, Optvue Inc., Fremont, CA, USA) measurements of macular and peripapillary RNFL thickness. Patients with cCHD had significantly thinner measurements in all macular subfields compared with healthy controls ($p < 0.001$). There was no significant difference in peripapillary RNFL thickness between the two groups, with the exception of the upper quadrant, for which thickness measurements were higher in patients with cCHD ($p = 0.021$). Patients with cCHD showed a significant decrease in macular thickness and a thickened superior quadrant RNFL thickness when compared with healthy controls. This may represent the damage caused by the effect of hypoxia.

Keywords: Optical coherence tomography. Retina. Retinal ganglion cells. Congenital heart defect.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	artéria central da retina
AVL	acuidade visual para longe
CFNR	camada de fibras nervosas da retina
CIV	comunicação interventricular
CO ₂	dióxido de carbono
D	dioptrias
DMRI	degeneração macular relacionada à idade
DP	desvio padrão
DSA	defeito de septo atrial
DSV	defeito de septo ventricular
EE	equivalente esférico
EPM	erro padrão da média
EPR	epitélio pigmentar da retina
GEE	generalized estimating equations
HAP	hipertensão arterial pulmonar
HAS	hipertensão arterial sistêmica
mmHg	milímetro de mercúrio
μm	micrômetro
n	tamanho da amostra
NA	não aplicável
O ₂	oxigênio
OAH	osteoartropatia hipertrófica
OCT	optical coherence tomography

OD	olho direito
OE	olho esquerdo
ON	Óxido nítrico
p	probabilidade de erro
PCA	persistência do canal arterial
pH	potencial hidrogeniônico
PIO	pressão intraocular
pO ₂	pressão parcial de oxigênio
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VCR	veia central da retina
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VEGF	vascular endothelial growth factor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fisiopatologia da disfunção vascular na doença cardíaca congênita cianótica	25
Figura 2.	Tortuosidade arterial retiniana e hipoplasia do nervo óptico	29
Figura 3.	Estrutura da retina. (A) Camadas da retina. (B) Diagrama do circuito básico da retina	30
Figura 4.	Imagem da retina com demonstração da fóvea e do nervo óptico	31
Figura 5.	Representação esquemática das fibras nervosas na CFNR em direção ao nervo óptico.	33
Figura 6.	Anatomia da circulação ocular. (A) suprimento vascular da retina e coroide. (B) vasculatura da retina e coroide.	33
Figura 7.	Diagrama demonstrando barreira hemato-retiniana interna e externa	35
Figura 8.	Mediadores envolvidos na hipoxemia retiniana	39
Figura 9.	Imagem de tomografia de coerência óptica da retina	41
Figura 10.	Princípio da interferometria de baixa coerência.	42
Figure 11.	Realização das imagens da tomografia computadorizada ocular (A)Região macular dividida em 9 regiões segundo o ETDRS. (B) Região peripapilar	50
Figura 12.	Exemplo de imagem do protocolo EMM5	50
Figura 13.	Exemplo de imagem do protocolo <i>RNFL Thickness</i> (3.45)	51
Figura 14.	Gráfico da frequência de emetropia e dos erros refrativos nos grupos	53
Figura 15.	Hiperemia da conjuntiva bulbar em uma criança com tetralogia de Fallot	54
Figura 16.	Gráfico da espessura foveal nos 2 grupos	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição das cardiopatias congênitas cianóticas	55
Tabela 2.	Distribuição das médias das espessuras da camada de fibras nervosas da retina nos respectivos grupos	56

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Justificativa	18
1.2 Objetivos	19
1.2.1 Geral	19
1.2.2 Específicos	19
2. LITERATURA	20
2.1 Classificação	21
2.2 Manifestações clínicas das cardiopatias congênitas	22
2.2.1 Cianose	22
2.2.2 Estado oxidativo nos pacientes com cardiopatia congênita	23
2.2.3 Remodelação vascular	24
2.3 Cardiopatias congênitas e suas repercussões sistêmicas	26
2.3.1 Alterações hematológicas	26
2.3.2 Alterações neurológicas	26
2.3.3 Alterações renais	27
2.3.4 Alterações ósseas	27
2.3.5 Alterações oftalmológicas	28
2.4 Retina	30
2.4.1 Fluxo sanguíneo da retina e sua regulação	33
2.4.2 Barreira hemato-retiniana	35
2.4.3 Mediadores	36
2.4.4 Hipoxemia e olho	37

2.5 Tomografia de coerência óptica	40
2.5.1 Princípios físicos e técnica	41
2.5.2 Tomografia de coerência óptica de domínio espectral	42
2.5.3 Aplicações clínicas	43
3. MATERIAL E MÉTODOS	46
3.1 Seleção dos grupos	46
3.1.1 Critérios de inclusão	46
3.1.2 Critérios de exclusão	47
3.2 Procedimentos técnicos	48
3.2.1 Diagnóstico das lesões cardíacas	48
3.2.2 Exame oftalmológico	48
3.2.3 Tomografia de coerência óptica	49
3.3 Procedimentos analíticos	52
3.4 Procedimentos éticos	52
4. RESULTADOS	53
4.1 Resultados obtidos da tomografia de coerência óptica	54
5. DISCUSSÃO	57
5.1 Delineamento do estudo	57
5.2 Tamanho da amostra	58
5.3 Características da amostra	59
5.4 Alterações oftalmológicas	59
5.5 Resultados da Tomografia de Coerência Óptica	61
5.6 Limitações do estudo	65
5.7 Considerações finais	66
6. CONCLUSÃO	67

REFERÊNCIAS	68
APÊNDICES	86
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido	86
APÊNDICE B - Artigo submetido em dezembro de 2013 ao <i>EYE</i> - em processo de análise.	87
ANEXO	95
ANEXO A - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).	95



1. INTRODUÇÃO

As doenças congênitas do coração e dos grandes vasos são as mais frequentes dentre as malformações presentes ao nascimento. Apresenta uma prevalência de cerca de 5 a 8 casos para cada 1000 nascidos vivos, podendo vir associadas a alterações genéticas e cromossômicas⁽¹⁻⁵⁾.

Caracterizam-se por anomalias estruturais intracardíacas, vasculares extracardíacas e das artérias coronárias. As manifestações clínicas dependem do grau de repercussão hemodinâmica, geralmente exteriorizando-se no primeiro ano de vida. Possuem amplo espectro de apresentação, compreendendo desde defeitos que evoluem de forma assintomática, até aqueles que acarretam sintomas relevantes, resultando em alta taxa de morbimortalidade⁽⁴⁻⁶⁾.

As cardiopatias que cursam com cianose podem ser secundárias a situações de mistura comum de sangue (drenagem anômala total das veias pulmonares), *shunt* intracardíaco direita-esquerda (tetralogia de Fallot) e circulações em paralelo (transposição completa das grandes artérias)^(1,7,8). A hipóxia crônica, resultado destas alterações, pode acarretar complicações sistêmicas hematológicas, neurológicas, renais, osteoarticulares e oftálmicas^(9,10).

Estudos oftalmológicos em pacientes com cardiopatias congênitas são escassos, concentrando-se em uma única anomalia cardíaca, sendo geralmente séries de casos ou revisão de literatura⁽¹¹⁻³⁷⁾. Foram descritos estrabismo, hipoplasia do nervo óptico, ambliopia, ptose e catarata congênita⁽¹¹⁻¹³⁾. A presença destes achados pode estar relacionada a alta frequência de síndromes associadas, estabelecendo uma possível relação embriológica entre defeito cardíaco e ocular^(14,22-27).

Há estudos que associam as alterações vasculares retinianas com altos níveis de hematócrito e baixa saturação arterial de oxigênio⁽¹⁵⁻²⁰⁾, como na descrição de oclusão da veia central da retina com evolução para isquemia retiniana e glaucoma neovascular⁽²¹⁾. Em pacientes com doença cardíaca cianótica e eritrocitose foi observada vasculatura retiniana tortuosa e dilatada, relacionada à policitemia e hipóxia, implicando, portanto, em uma etiologia hemodinâmica^(35,36).

O nervo óptico e a retina apresentam fluxo sanguíneo que se altera de acordo com as necessidades metabólicas locais. Sabe-se que existe estreita relação entre atividade neural e níveis de perfusão capilar com perda de células ganglionares e adelgaçamento da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) como observado após estudo experimental em ratos⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Os padrões de suprimento arterial e de drenagem venosa parecem ter implicações no dano às células retinianas. Há evidências que a neuropatia óptica glaucomatosa, caracterizada pela perda das células ganglionares e seus axônios, esteja relacionada com alterações na homeostase do fluxo sanguíneo ocular. A retina, portanto, pode sofrer isquemia quando a capacidade de autorregulação vascular for deficiente ou ultrapassada⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

A importância da avaliação da CFNR é largamente documentada no diagnóstico precoce de dano ocular. Em diversos estudos já se observou a eficácia e a reprodutibilidade de métodos propedêuticos, entre eles a tomografia de coerência óptica, no diagnóstico e seguimento de doenças isquêmicas retinianas⁽⁴⁵⁾.

A tomografia de coerência óptica permite a avaliação das estruturas oculares com resolução microscópica, possibilitando maior conhecimento nas diversas doenças sistêmicas com repercussão ao nível da retina^(46,47).

1.1 Justificativa

Os avanços diagnósticos e terapêuticos têm possibilitado ao cardiopata congênito alcançar a idade adulta com frequência cada vez maior, mesmo nos casos de malformações complexas^(48,49). Consequentemente, o paciente com lesão cardíaca continua a necessitar não apenas dos cuidados da Cardiologia ao longo da vida, mas também de uma abordagem multidisciplinar, a fim de aprimorar o conhecimento adquirido nas diversas situações fisiopatológicas.

Para melhor compreensão do assunto, é importante a avaliação da Oftalmologia na condução das alterações oculares nesta população crescente. A ênfase deve ser dada à análise da retina, pelo provável efeito deletério resultante do estado de hipóxia crônica o qual estes pacientes estão submetidos.

Justifica-se, então, avaliar os achados oculares, em especial, dano à região macular e à camada de fibras nervosas da retina, em portadores de cardiopatia congênita cianótica.

1.2 Objetivos

Seguem os objetivos abaixo:

1.2.1 Geral

- ❖ Avaliar as espessuras da mácula e da camada de fibras nervosas da região peripapilar em portadores de cardiopatia congênita cianótica obtidas pela tomografia de coerência óptica.

1.2.2 Específicos

- ❖ Descrever os achados do exame oftalmológico em portadores de cardiopatia congênita cianótica;
- ❖ Comparar as mensurações obtidas nos portadores de cardiopatia congênita cianótica com as do grupo controle.



2. LITERATURA

As doenças cardíacas congênitas correspondem a um grupo de anormalidades do coração e dos grandes vasos presentes ao nascimento. A etiologia desses defeitos é complexa, sendo que 90% dos casos ocorrem de forma isolada sem associação com síndromes ou outras malformações^(50–52).

Entretanto, podem estar associadas a agentes infecciosos, como na rubéola materna, e a fatores ambientais, como uso de álcool e talidomida na gestação. Os fatores genéticos também desempenham um papel importante conforme evidenciado pela ocorrência de malformações familiares e por associações com desordens cromossômicas como a trissomia do 21 (síndrome de Down), microdeleções (síndrome de DiGeorge) e anomalias de via metabólica e estrutural (doença de Pompe)⁽⁵²⁾.

Algumas destas malformações podem ser incompatíveis com a sobrevivência intrauterina, embora a maioria esteja associada a nascimentos vivos. Podem tanto produzir manifestações logo após o nascimento, como evoluir de forma assintomática até a idade adulta⁽⁵³⁾.

Dois estudos brasileiros avaliaram a prevalência de cardiopatias congênitas, identificando a presença de 5,5:1.000 nascidos vivos entre os anos de 1989 e 1998⁽⁵⁴⁾ e 9,58:1.000 nascidos vivos entre os anos de 1990 e 2003⁽⁵⁵⁾. Ainda há poucos trabalhos publicados na América Latina que estudaram o perfil destes pacientes, sendo a maioria relacionados ao Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas – ECLAMC⁽⁵⁶⁾. Correspondem às malformações de maior impacto na morbimortalidade de crianças e nos custos com serviços de saúde^(57,58).

O tratamento precoce tende a diminuir internações recorrentes, proporcionando melhor qualidade de vida. Sabe-se que 50% têm indicação de procedimento cirúrgico no primeiro ano de vida. A necessidade média de cirurgia cardiovascular em congênitos no Brasil é da ordem de 23.077 procedimentos/ano, sendo a situação mais crítica nas regiões Norte e Nordeste⁽⁵⁸⁾.

Nos últimos 50 anos, observou-se um progresso importante no diagnóstico e manejo das malformações cardiovasculares, permitindo que a maioria dos nascidos

com cardiopatia sobreviva, seja através de procedimentos cirúrgicos paliativos, ou de “reparos” completos⁽⁴⁹⁾.

2.1 Classificação

Na atualidade, o diagnóstico das cardiopatias congênicas é baseado na análise segmentar sequencial do coração, dado que tanto o coração normal como o patológico são constituídos por três segmentos (átrios, massa ventricular e troncos arteriais). Tal abordagem permite uma descrição de anomalias complexas de uma maneira direta e simplificada^(51,59,60).

De um ponto de vista clínico e didático, as cardiopatias congênicas podem ser divididas, conforme o grau de saturação arterial de oxigênio, em acianóticas (saturação arterial normal de oxigênio) e cianóticas (insaturação arterial de oxigênio). Conforme o volume do fluxo pulmonar, ainda podem ser subdivididas em hipofluxo e hiperfluxo pulmonar^(59,60).

O hipofluxo pulmonar decorre da presença de defeito obstrutivo pulmonar ou de regurgitação de sangue em nível valvar tricúspide e/ou pulmonar^(59,60).

A hipóxia, de intensidade proporcional ao desvio de sangue da direita à esquerda, torna-se responsável pelo aparecimento das complicações representadas principalmente pela hiperviscosidade sanguínea, trombose arterial e venosa, embolia sistêmica, abscessos cerebrais e acidose metabólica^(10,61).

Figuram como principais exemplos associados à estenose/atresia valvar pulmonar: a tetralogia de Fallot, a atresia pulmonar com septo ventricular íntegro e a atresia tricúspide. Nos casos de regurgitação de sangue em nível valvar tricúspide e/ou pulmonar, mencionam-se a anomalia de Ebstein e a agenesia da valva pulmonar, respectivamente⁽⁶⁰⁾.

Nas cardiopatias com hiperfluxo pulmonar, salientam-se os defeitos nos quais o fluxo sanguíneo é mais dirigido à árvore pulmonar, dada a menor resistência vascular oferecida. Em tais quadros, a circulação pulmonar pós-natal, normalmente de baixa pressão e resistência, torna-se exposta a elevação pressórica e volumétrica. São representadas pelo tronco arterial comum, transposição das grandes artérias, hipoplasia do coração esquerdo, drenagem anômala total das veias pulmonares, ventrículo único sem estenose pulmonar^(51,59,60).

As artérias pulmonares respondem inicialmente à pressão aumentada através de hipertrofia e vasoconstrição. Entretanto, a vasoconstrição arterial pulmonar prolongada estimula o desenvolvimento de lesões obstrutivas da camada íntima dos vasos^(7,62,63).

A longo prazo, uma cardiopatia acianótica com hiperfluxo pulmonar pode evoluir com hipertensão pulmonar irreversível. Isto decorre do aumento da resistência vascular pulmonar para níveis sistêmicos, revertendo o *shunt* no sentido da direita para a esquerda, situação denominada de Síndrome de Eisenmenger⁽⁶⁴⁾.

2.2 Manifestações clínicas das cardiopatias congênitas

As cardiopatias congênitas apresentam comprometimento clínico e necessitam de reconhecimento precoce e tratamento adequado.

2.2.1 Cianose

Nas cardiopatias congênitas cianóticas, a principal consequência fisiopatológica é a hipóxia^(59,60).

A cianose pode ser classificada como central ou periférica. Na primeira forma há mistura do sangue venoso ao arterial na circulação sistêmica. Na segunda, também denominada cianose periférica ou acrocianose, ocorre quando o fluxo sanguíneo normal é impedido ou lentificado por alguma razão ou então o coração não pode enviar a quantidade adequada de sangue para os tecidos periféricos⁽⁶⁵⁾.

A cianose envolvida neste grupo de pacientes é central, evidenciada ao exame clínico na língua, boca, mucosas centrais e no leito capilar periférico. Corresponde a coloração azul-arroxeadas destas áreas e, dependendo da raça e da cor da pele, em geral não é visível até que se atinja saturação de oxigênio de aproximadamente 80-85%⁽⁵⁹⁾.

Em condições normais, a hemoglobina, ao percorrer os tecidos periféricos, libera parte do oxigênio (O₂) tornando-se reduzida. Considerando que nos capilares habitualmente já se encontram 2g/dL de hemoglobina reduzida, a cianose somente será detectada nas situações em que for acrescentada ao sangue arterial 3g/dL desta hemoglobina insaturada, portanto, um valor acima de 5g/dl na rede de capilares sanguíneos cutâneos⁽⁶⁶⁾.

Existem situações que podem mascarar a cianose em pacientes com cardiopatia congênita como, por exemplo, a presença concomitante de anemia, uma vez que não há quantidade suficiente de hemoglobina insaturada na corrente sanguínea para produzir a coloração azulada da pele⁽⁵⁹⁾.

Mais raramente, a cianose pode ser consequente à presença de hemoglobina anormal na circulação como ocorre nos casos de metahemoglobinemia, geralmente relacionada à ingestão de drogas e utilização de azul-de-metileno. Nesses casos, a pressão parcial de oxigênio é normal, mas sua saturação é baixa⁽⁶⁶⁾.

O diagnóstico diferencial se faz principalmente com:

- ❖ doenças pulmonares (taquipneia transitória do neonato, aspiração de mecônio, doença de membrana hialina, hipóxia perinatal);
- ❖ distúrbios metabólicos (hipoglicemia e hipocalcemia);
- ❖ doenças neurológicas (síndromes convulsivas e hemorragia intracraniana);
- ❖ doenças infecciosas (septicemia neonatal e meningite);
- ❖ choque de qualquer etiologia.

2.2.2 Estado oxidativo nos pacientes com cardiopatia congênita

A produção de energia, pela queima de hidratos de carbono e gordura, normalmente resulta na formação de radicais livres de oxigênio que desempenham um papel importante na defesa contra substâncias estranhas e agentes infecciosos. O corpo mantém o equilíbrio entre os vários fatores pré-oxidativos e o sistema antioxidante criado para neutralizar estes. Quando há estresse oxidativo excessivo, o organismo responde tentando restaurar a estabilidade⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Com isquemia e hipóxia crônica, doentes com cardiopatia congênita não podem satisfazer adequadamente as necessidades biológicas dos tecidos e são expostos a radicais de oxigênio em excesso o que causa deterioração na sua condição clínica. Fenômenos como a peroxidação lipídica ocorrem nas membranas celulares, especialmente as dos eritrócitos^(70,71).

O aumento dos radicais livres de oxigênio, que depende do grau de hipóxia crônica, está envolvido no desenvolvimento de várias doenças. A oxidação dos lipídios no sangue agride as paredes das artérias e veias, facilitando o seu acúmulo com

consequente aterosclerose, podendo causar trombose, infarto ou acidente vascular cerebral^(72,73).

Estudos sobre os efeitos do estresse oxidativo durante a gravidez têm sugerido uma relação com a doença cardíaca congênita - efeito teratogênico^(71,74). Já foi observado que o nível de estresse oxidativo em pacientes com doença cardíaca congênita cianótica foi significativamente maior do que naquelas com cardiopatias congênitas acianóticas e pacientes saudáveis⁽⁷⁵⁾.

A hipóxia, dependente dos defeitos anatômicos subjacentes desses pacientes, aumenta os radicais livres de oxigênio que desempenham um papel importante no dano tecidual e estabelecem as bases para várias doenças⁽⁷⁵⁾.

2.2.3 Remodelação vascular

A cianose resulta em alterações na estrutura e função dos vasos. Causa impacto principalmente na camada celular mais interna, o endotélio, reconhecida como complexo regulatório que media o tônus vascular, angiogênese e a hemostasia. As propriedades anticoagulantes são diminuídas, permeabilidade e leucadesividade aumentadas e as características pró-inflamatórias prevalecem no ambiente vascular. A disfunção endotelial, portanto, vai ser responsável pela patogênese de inúmeras condições^(67,76).

Nas células do endotélio vascular, a L-arginina produz o radical livre gasoso óxido nítrico (ON) que atua na permeabilidade vascular e na síndrome de isquemia e reperfusão. Citotóxico e vasodilatador, modula reações inflamatórias ou anti-inflamatórias, dependendo do tipo celular e do estímulo^(77,78).

O aumento da viscosidade do sangue, eritrocitose secundária e uma maior tensão de cisalhamento causa alterações no metabolismo do ON. Um crescimento de sua produção basal leva à disfunção endotelial nas cardiopatias congênitas cianóticas⁽⁷³⁾.

Já é bem documentada a presença de neovascularização cuja angiogênese parece estar associada a uma resposta compensatória à hipóxia sistêmica e à elevada tensão de cisalhamento. Vasos dilatados, tortuosos e mesmo aneurismáticos, resultados da remodelação vascular, foram observados nos leitos vasculares pulmonares, coronarianos e retinianos^(14,78).

Estudos de necropsia têm demonstrado que as artérias coronárias de pacientes com cardiopatia congênita cianótica mostram uma perda de células musculares lisas, aumento de colágeno e matriz extracelular e displasia fibromuscular da íntima. Além disso, na microcirculação, arteríolas coronárias encontram-se dilatadas resultando num aumento do fluxo basal, na tentativa de manter a oxigenação cardíaca adequada⁽⁷⁹⁾.

Outro importante agente pró-angiogênico é o fator de crescimento do endotélio vascular “*vascular endothelial growth factor*” (VEGF), com efeito mitótico sobre células do endotélio e potente indutor do aumento da permeabilidade dos vasos⁽⁷⁸⁾.

Produzido por macrófagos, linfócitos T, células tumorais e pelas células do epitélio pigmentar da retina (EPR). O aumento na sua produção ocorre principalmente em condições de hipóxia, seu principal indutor. A sua concentração foi também avaliada em pacientes cardiopatas congênitos cianóticos demonstrando um aumento sérico em paralelo com o grau de cianose^(80,81).

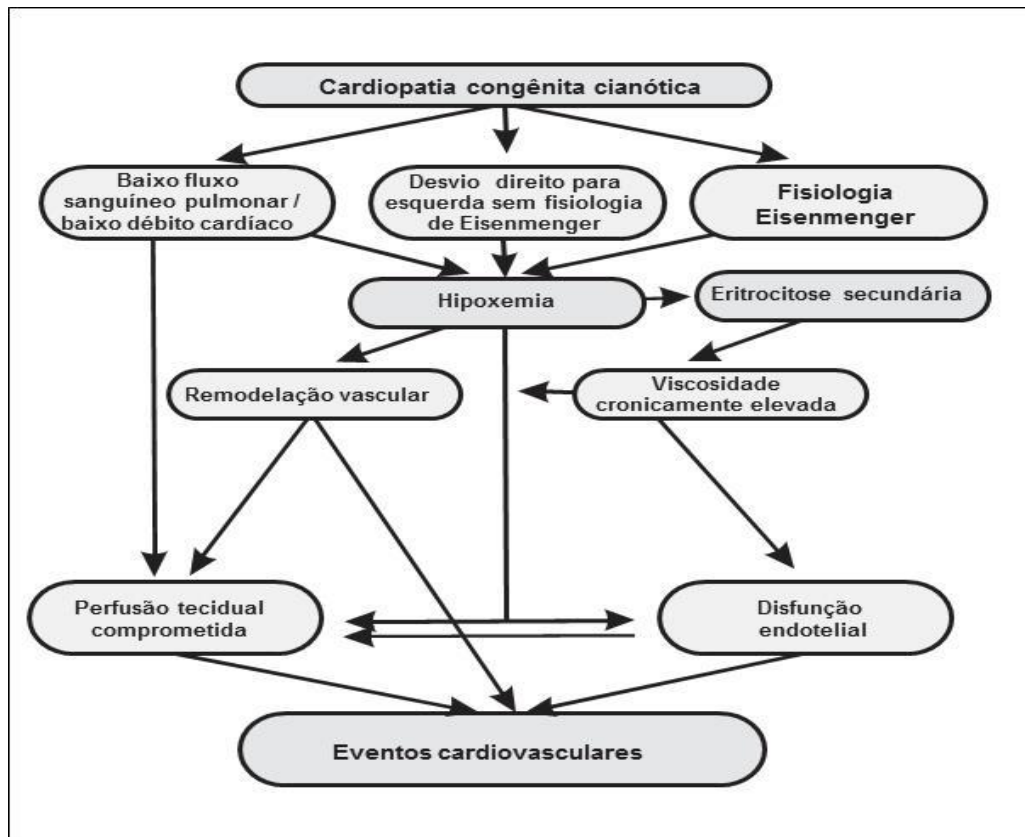


Figura 1. Fisiopatologia da disfunção vascular na doença cardíaca congênita cianótica⁽⁶⁷⁾.

2.3 Cardiopatias congênitas e suas repercussões sistêmicas

Os pacientes com cardiopatia congênita cianótica sofrem com os efeitos da hipoxemia crônica tendo como decorrência uma ampla variedade de desordens: hematológicas e no sistema de coagulação, circulação pulmonar e sistêmica (endotélio), sistema nervoso, função renal, metabolismo do ácido úrico, etc. Estas sequelas, a longo prazo, refletem a natureza multissistêmica da doença^(10,82,83).

2.3.1 Alterações hematológicas

A elevação do nível de eritropoetina no soro, estimulando a eritropoiese na medula óssea causa um aumento na massa de glóbulos vermelhos, hematócrito, e viscosidade sanguínea. A eritrocitose compensatória corresponde a uma resposta fisiológica à hipóxia do tecido podendo se tornar danosa⁽⁶¹⁾.

Com aumento da viscosidade, há redução do fluxo de sangue e perfusão tecidual, resultando em diminuição da entrega total de oxigênio e aumento do risco de síndrome veno-oclusiva⁽⁸⁴⁾.

Em relação à hemostasia, as alterações tem sido atribuídas a diversos fatores envolvendo plaquetas e outros mecanismos de coagulação, com implicações clínicas^(82,84,85).

2.3.2 Alterações neurológicas

Pacientes com cardiopatia congênita cianótica podem apresentar alterações hemostáticas ou de trombose associadas a eritrocitose secundária. Há relatos que até 14% deste grupo já tiveram um evento cerebrovascular com impacto na qualidade de vida⁽⁸⁶⁾.

As cardiopatias podem representar até 1/3 de todos os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos agudos em crianças e as formas cianóticas têm as taxas mais altas de complicação podendo evoluir para isquemia cerebral em até 4% dos casos. Apresentam maior risco de pressão arterial comprometida e hipoperfusão devido à reduzida perfusão cerebral causada pelo baixo índice cardíaco, arritmias ou persistência do canal arterial⁽⁸⁷⁾.

Embora possam não desenvolver acidente vascular cerebral aparente, alterações isquêmicas subclínicas no cérebro foram demonstráveis em ressonância nuclear magnética^(86,88).

A estase venosa, anóxia cerebral, poliglobulia compensatória, acidose metabólica e diminuição do fluxo circulatório levam à trombose cerebral e, por extensão, às áreas de microinfartos e encefalomalácia^(87,89).

Este grupo de pacientes também tendem a desenvolver abscessos cerebrais metastáticos, porque o desvio direita-esquerda intracardíaco ou intrapulmonar ignora a ação fagocítica filtrante do pulmão permitindo a entrada direta de micro-organismos para a circulação cerebral. O cérebro também apresenta condições predisponentes, como áreas de baixa perfusão por causa da hipoxemia severa e acidose metabólica associada ao aumento da viscosidade do sangue, preparando um sítio receptivo para a infecção⁽⁹⁰⁾.

2.3.3 Alterações renais

Nefropatia tem sido reconhecida como uma complicação potencial com o desenvolvimento de significativa proteinúria glomerular. A principal característica estrutural da lesão seria uma glomerulomegalia, dilatação e espessamento das paredes dos capilares, proliferação focal e difusa das células mesangiais com glomeruloesclerose segmentar ou global^(91,92).

Alguns mecanismos foram associados com a patogênese da lesão glomerular como o aumento da viscosidade sanguínea, podendo ser responsável pelo seu desenvolvimento e progressão. Também tem sido postulado que o aumento da tensão de cisalhamento ao induzir a liberação de óxido nítrico, contribuiria na dilatação vascular e glomerulopatia^(91,92).

Há relatos também de níveis elevados de ácido úrico no plasma secundário à inapropriada baixa excreção⁽⁹³⁾.

2.3.4 Alterações ósseas

A osteoartropatia hipertrófica (OAH) é caracterizada por periostite de ossos longos, baqueteamento digital das mãos e pés com oligo ou poliartrite. Divide-se em primária (3 a 5%) e secundária (95 a 97%). A forma secundária nas crianças é mais

frequentemente devida a infecções, cardiopatias congênitas e osteossarcoma metastático para os pulmões^(94,95).

A frequência da OAH na doença cardíaca congênita cianótica tem sido previamente relatada. O seu desenvolvimento estaria relacionado com o grau de desvio do pulmão como resultado de mediadores na circulação venosa sistêmica que escapam da inativação do leito capilar pulmonar. Em estudos recentes, atribui-se importância ao VEGF e à ativação de células endoteliais, o envolvimento de megacariócitos e do fator de crescimento derivado das plaquetas⁽⁹⁵⁾.

Caracteriza-se, histologicamente, por hiperplasia vascular, edema e excessiva proliferação fibroblástica e osteoblástica. No baqueteamento digital, há proliferação do tecido conjuntivo no leito ungueal e coxim volar dos dedos, com vasos sanguíneos dilatados e de paredes espessas⁽⁹⁵⁾.

2.3.5 Alterações oftalmológicas

Papiledema, dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos são observadas em pacientes com cardiopatia congênita cianótica. Como a retina é um dos tecidos de maior atividade metabólica do organismo, acredita-se que, sob condições resultantes de hipóxia severa, esta pode ser bastante afetada^(14-17,19,20).

Em 1972, foi descrito em um grupo de pacientes com cardiopatia congênita cianótica alguma forma de retinopatia (quadros mais severos quando a saturação era inferior a 86%) e papiledema. Estes efeitos foram relacionados à hipóxia e policitemia que podem estar presentes em até 50% de pacientes com doença coronariana complexa⁽¹⁶⁾.

Numerosos estudos da circulação ocular têm mostrado que as desordens cardíacas congênitas podem ter efeitos na vasculatura retiniana^(15-17,19). Na maioria das vezes, estes pacientes têm tortuosidade vascular e dilatação venosa⁽¹⁹⁾.

Na avaliação da retina em dois pacientes com síndrome Eisenmenger observaram-se microaneurismas e múltiplas hemorragias na periferia temporal. A angiografia fluoresceínica revelou dilatação capilar e venosa, tortuosidade e microaneurismas⁽⁹⁶⁾. Em outro estudo, foi sugerido que as alterações vasculares retinianas em pacientes com coarctação da aorta poderiam ser secundárias a mudanças hemodinâmicas⁽¹⁷⁾.

VanderVeen *et al* relataram caso de uma criança de cinco meses com dupla via de saída do ventrículo direito com oclusão da veia central da retina e o desenvolvimento subsequente de glaucoma neovascular⁽²¹⁾. Em uma criança com cardiopatia congênita foram descritas várias alterações fibrovasculares à fundoscopia, achado compatível com retinopatia proliferativa⁽³⁶⁾.

Em quatro pacientes adultos com cardiopatia congênita cianótica foi observado um aumento da tortuosidade vascular da retina por provável resposta a hipoxemia e eritrocitose. Neste grupo, observou-se a normalização dos padrões de vascularização da retina após o procedimento cirúrgico de correção de cianose⁽²⁰⁾.

Em estudo envolvendo 240 pacientes cardiopatas congênitos, dos quais 87 eram cianóticos, foi observado tortuosidade vascular retiniana relacionada com a saturação de oxigênio. Em 55% dos pacientes foram descritos achados oculares como hipoplasia e coloboma do nervo óptico, nistagmo, megalopapila, glaucoma congênito e subluxação do cristalino⁽¹⁴⁾.



Figura 2. Tortuosidade arterial retiniana e hipoplasia do nervo óptico⁽¹⁴⁾.

A associação com ptose congênita foi descrita, assim como catarata congênita e estrabismo; muitos destes achados em pacientes com síndromes como Down, Noonan e Velocardiofacial^(13,14,36). Outros grupos reportaram quadros similares^(17,20).

Presença de hipertelorismo, coloboma ocular e microftalmia já foram demonstrados em associação com ducto patente arterioso, assim como também em estenose pulmonar. A presença de glaucoma associado com tetralogia de Fallot já foi relatada em três irmãs de uma mãe com glaucoma sugerindo um desenvolvimento anormal concomitante durante a embriogênese^(11,33,34).

Em estudo recente, com cardiopatas congênitos cianóticos, foi observado uma diminuição da amplitude da pulsabilidade retiniana. Acredita-se que tenha ocorrido pelo aumento da pressão venosa central presente neste grupo de pacientes, uma vez que se sabe que há uma relação entre pressão venosa central e periférica^(35,37).

2.4 Retina

A retina é a camada mais interna do globo ocular, correspondendo do ponto de vista de desenvolvimento como funcionalmente uma parte do sistema nervoso central. Corresponde a uma estrutura constituída por uma camada sensorial e uma epitelial pigmentar fortemente aderida à coroide, estrutura intermediária entre a retina e a esclera, rica em vasos sanguíneos⁽⁹⁸⁾.

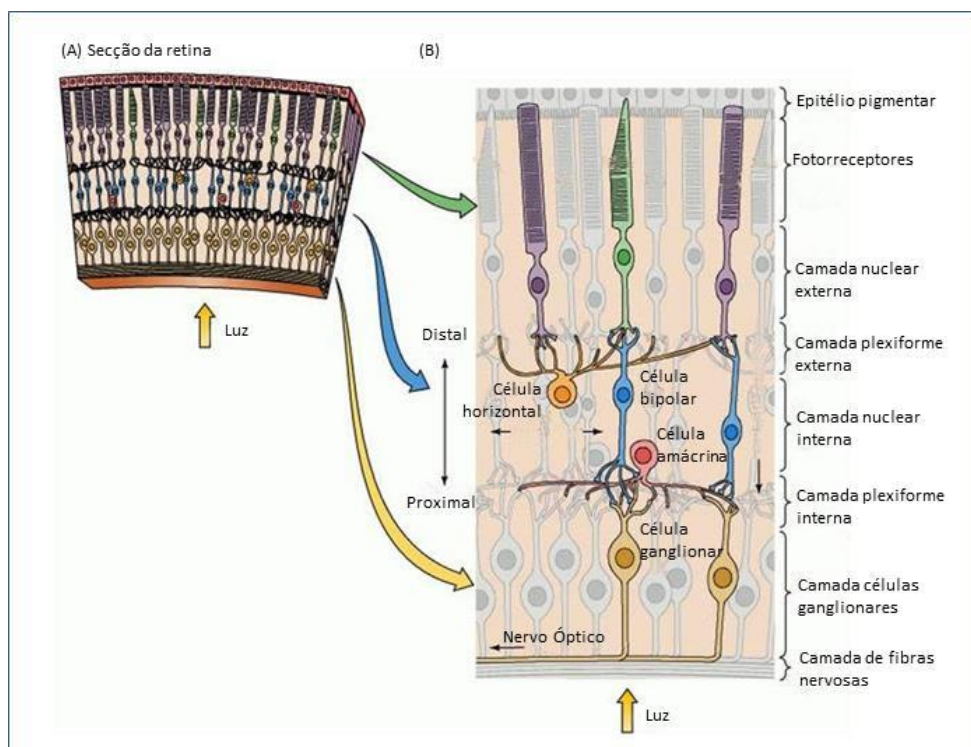


Figura 3. Estrutura da retina. (A) Camadas da retina. (B) Diagrama do circuito básico da retina⁽⁹⁷⁾.

O processamento da informação inicia-se quando a luz atravessa toda a retina e estimula o segmento externo dos fotorreceptores. Nessa região ocorre então a transdução do sinal luminoso em sinal elétrico. Ao final, há ativação das células

ganglionares cujos axônios formam o nervo óptico, sendo responsável pelo envio da informação visual a outras partes do sistema nervoso central^(99,100).

Em secção transversa, da parte interna à externa, as camadas da retina são: membrana limitante interna, camada de fibras nervosas da retina (CFNR), camada ganglionar, camada plexiforme interna (local de sinapse dos prolongamentos das demais células neuronais), camada nuclear interna (corpos das células horizontais, bipolares, amácrinas e Müller), camada plexiforme externa (local de sinapse dos prolongamentos de fotorreceptores, células bipolares e horizontais), camada nuclear externa (corpos celulares dos fotorreceptores), membrana limitante externa, camada de cones e bastonetes (fotorreceptores), epitélio pigmentar da retina (EPR)^(98,99).



Figura 4. Imagem da retina com demonstração da fóvea e do nervo óptico (NO)⁽¹⁰¹⁾.

O EPR constitui uma monocamada de células cubóides adjacente a membrana de Bruch. Possui funções altamente especializadas, incluindo transporte direcional de nutrientes e remoção de resíduos de células fotorreceptoras, otimização de concentrações de íons nos tecidos circundantes, eliminação de líquido, transporte e regeneração dos pigmentos visuais, essenciais para a homeostase da retina⁽¹⁰⁰⁾.

A coróide corresponde a um leito vascular abaixo do EPR, fonte de oxigênio e nutrientes para a retina externa. Composta por uma rede capilar única (coriocapilar) com o maior fluxo de sangue do organismo. A integridade da vasculatura coroidal é, portanto, vital para a visão; a disfunção de sua angiogênese está associada a várias doenças oculares^(102,103).

As camadas neurais retinianas possuem alta complexidade e contêm, além dos fotorreceptores, outros tipos de neurônios: ganglionares, bipolares, horizontais, amácrinas, interplexiformes e ainda células gliais (células de Müller)^(98,99).

A camada ganglionar contém os corpos das células ganglionares e ainda os corpos das células amácrinas. As células têm o mesmo aspecto ultraestrutural do sistema nervoso central, com núcleo grande e claro e citoplasma rico em substância basófila. Seus inúmeros dendritos surgem da camada plexiforme interna e seus longos axônios se estendem ao longo da camada de fibras nervosas constituindo o nervo óptico⁽¹⁰⁴⁾.

Mais de 30% do total de células ganglionares encontram-se na mácula, área circular ao redor do centro da fóvea (depressão central côncava 1,5 mm de diâmetro), que apesar de representar menos de 2% da área da retina é vital para a função visual. Clinicamente é definida como a área central da retina localizada dentro das arcadas vasculares e histologicamente é a região com a maior densidade de células ganglionares⁽¹⁰⁵⁾.

As fibras nervosas provenientes das células ganglionares convergem para o disco óptico mantendo a seguinte disposição: feixe papilo-macular, contem as fibras que se originam das células ganglionares do lado nasal à fóvea e seguem um curso reto ao disco; as fibras temporais à fóvea e os axônios da periferia seguem um curso arqueado em torno deste feixe; nasalmente, as fibras convergem em direção ao disco em uma distribuição radial⁽¹⁰⁵⁾.

A CFNR, portanto, é composta de axônios das células ganglionares que após formarem o nervo óptico continuam seu trajeto central e direcionam-se para o córtex occipital. Tem um sistema vascular exuberante e apresenta-se mais espessa na cabeça do nervo óptico devido ao acúmulo de fibras retinianas quando há convergência para o disco. O diâmetro de uma fibra nervosa corresponde à cerca de 1µm e estima-se a presença 1,5 milhões de células ganglionares na retina humana de um adulto, similar ao número de axônios em cada nervo óptico^(98,104,106–108).

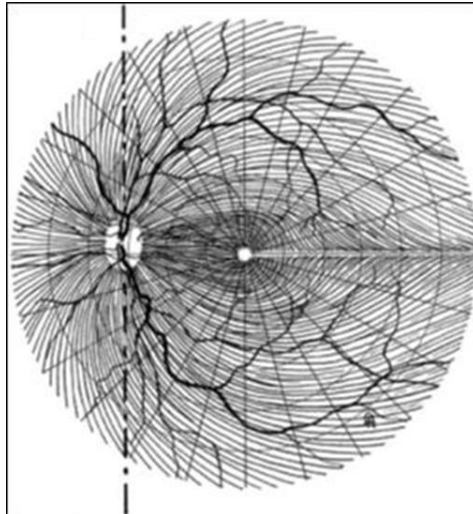


Figura 5. Desenho esquemático das fibras nervosas na camada de fibras nervosas da retina em direção ao nervo óptico⁽¹⁰⁸⁾.

Alguns estudos com uso de técnicas histológicas, histoquímicas e imunohistoquímicas já foram realizados com o intuito de estudar alterações nas camadas da retina quanto aos danos provocados por uma série de causas como glaucoma, doença macular relacionada a idade (DMRI), doenças inflamatórias e neurodegenerativas, assim como em estados de hipóxia^(102,109–111).

2.4.1 Fluxo sanguíneo da retina e sua regulação

Fluxo sanguíneo

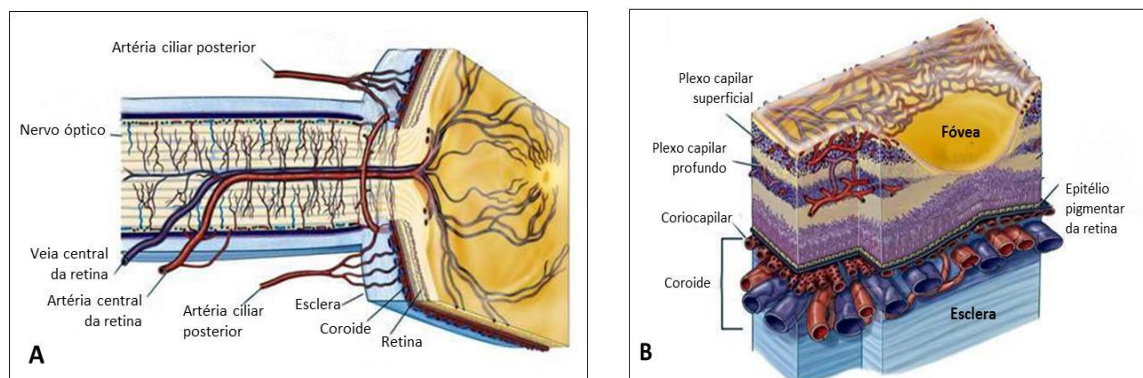


Figura 6. Anatomia da circulação ocular. (A) Suprimento vascular da retina e corioide. (B) Vasculatura da retina e corioide⁽¹¹²⁾.

O sistema vascular é composto de canais arteriais e venosos, arteríolas, capilares e vênulas. A artéria oftálmica, ramo da artéria carótida interna, é responsável pela irrigação sanguínea ocular emitindo ramos responsáveis pelo suprimento das camadas internas da retina através da artéria central da retina, assim como também se ramifica em artérias ciliares posteriores que irrigam as camadas externas, coróide, corpo ciliar e íris⁽⁹⁸⁾.

Na retina, a oxigenação efetua-se pela presença de uma dupla circulação⁽¹¹³⁾. Os vasos sanguíneos são distribuídos como dois plexos: interno ou superficial, localizado na CFNR e na camada de células ganglionares irrigadas por ramos da artéria central da retina; externo ou plexo profundo, situado na junção da nuclear interna e plexiforme externa irrigadas pela coriocapilar^(114,115).

Na área peripapilar, em torno do disco óptico, uma rede capilar adicional reside na porção superficial da CFNR, constituindo capilares radiais peripapilares. As camadas internas da retina apresentaram maior sensibilidade aos estados de hipóxia, enquanto que a retina externa foi mais resistente⁽¹¹⁶⁾.

O sistema venoso apresenta semelhança com o arranjo arteriolar. A veia central da retina deixa o olho através do nervo óptico para drenar o sangue para o seio cavernoso. Os vasos terminais, ou seja, as arteríolas pré-capilares e as vênulas pós-capilares, estão interligados através do leito capilar. Mesmo não havendo *shunt* artério-venoso na retina normal, arteríolas e veias terminais estão ligadas através de canais capilares largos em sua periferia⁽¹¹⁷⁾.

Regulação

O fluxo sanguíneo, assim como em qualquer tecido, é determinado pela pressão de perfusão (induzida por alterações na pressão arterial ou na pressão intraocular) e pela resistência ao fluxo através da rede vascular, ao longo do trajeto entre artérias e veias. Essa resistência pode ser alterada por hormônios, por necessidades metabólicas locais e sofrer influências autonômicas nos vasos^(117,118).

A autorregulação do fluxo sanguíneo é um processo fisiológico que ocorre por influência de condições sistêmicas para garantir a manutenção de uma pressão de perfusão adequada. Ela depende de interações complexas de elementos celulares vasculares, da matriz extracelular e produção de moléculas vasoativas difusíveis⁽¹¹⁹⁾.

Mudanças no tônus das paredes vasculares são realizadas com o intuito de produzir alterações na resistência ao fluxo⁽⁴⁴⁾.

2.4.2 Barreira hematorretiniana

O diâmetro dos capilares é de aproximadamente cinco a seis micrômetros; sua parede é composta por três elementos distintos: células endoteliais, uma lâmina basal e pericitos intramurais - envolvidos nos mecanismos de autorregulação e manutenção da arquitetura capilar⁽⁹⁸⁾.

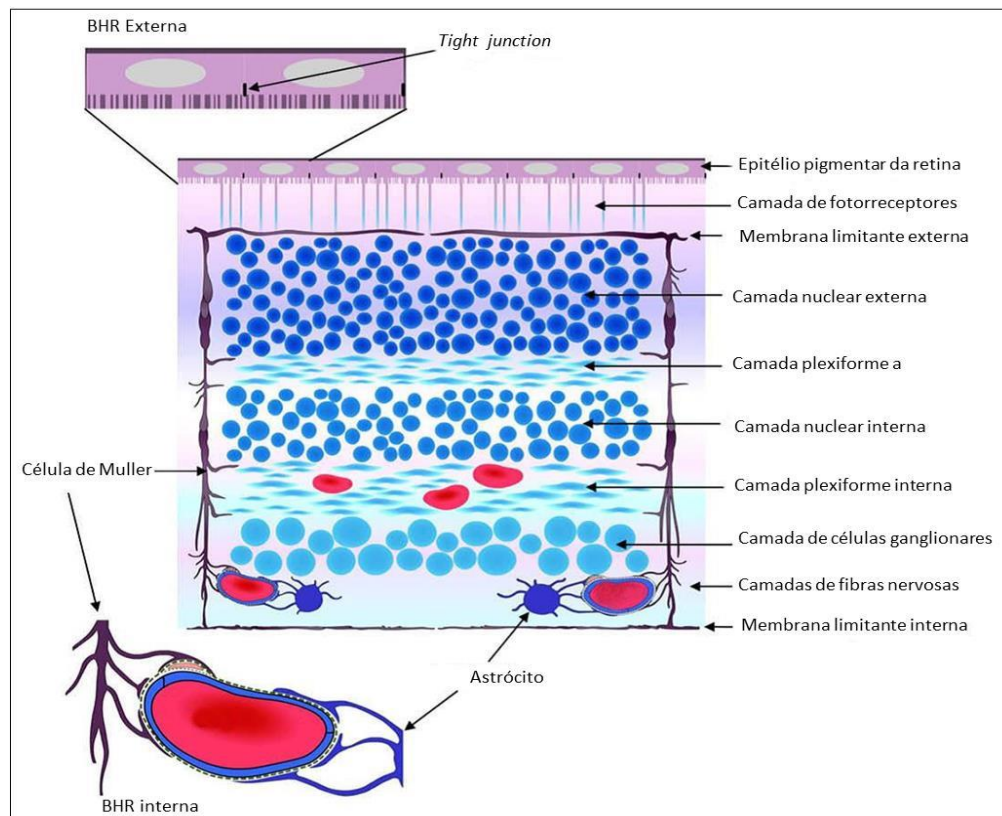


Figura 7. Diagrama demonstrando barreira hematorretiniana (BHR) interna e externa⁽¹²⁰⁾.

Os pericitos e as células musculares lisas fornecem suporte estrutural à vasculatura e representam o mecanismo miogênico de autorregulação em resposta a alterações na atividade neuronal. São capazes de regular o diâmetro capilar através da contração e relaxamento pela expressão a uma variedade de receptores de substâncias vasoativas como a endotelina-1, em contração, e óxido nítrico, relaxamento^(116,120).

Os vasos apresentam parede pouco permeável e altamente seletiva, existindo duas barreiras hematorretinianas (BHR): a externa (constituída pelo *tight junctions* entre as células do epitélio pigmentar) e a interna (formada pelas *tight junctions* entre os capilares das células endoteliais da retina). A BHR, semelhante à barreira hematoencefálica, controla o movimento molecular e de fluidos entre o leito vascular e os tecidos retinianos prevenindo vazamento de macromoléculas e outros agentes prejudiciais⁽¹²⁰⁾.

Astrócitos, células de Muller e pericitos contribuem para o bom funcionamento da barreira hematorretiniana interna. Em muitas condições clinicamente importantes, incluindo retinopatia diabética e algumas doenças respiratórias, a hipóxia retiniana resulta em quebra desta barreira que, associada com o aumento da permeabilidade vascular, resulta em edema vasogênico e dano tissular com consequentes efeitos adversos sobre a visão⁽¹²⁰⁾.

A função neuronal retiniana, portanto, para a manutenção de sua estrutura e função, necessita destas barreiras celulares e vasculares que separam os compartimentos funcionais e mantém sua homeostase⁽¹¹⁶⁾.

2.4.3 Mediadores

A interação de mecanismos miogênicos e metabólicos, através da liberação de substâncias vasoativas pelo endotélio vascular e tecido retiniano ao redor da parede arteriolar, regula o fluxo sanguíneo. Neste contexto estão envolvidos diversos fatores com ação de relaxamento (óxido nítrico, prostaciclina, fator hiperpolarizante) e contração (endotelina, tromboxano, prostaglandina). Hormônios, neurotransmissores e pressão de dióxido de carbono (CO₂) também participam destas ações^(43,118,121–124).

O óxido nítrico é um importante mediador dos processos homeostáticos no olho, tais quais: regulação da dinâmica do humor aquoso, neurotransmissão retiniana e fototransdução. Mudanças na sua produção ou nas suas ações podem contribuir para o desenvolvimento de estados patológicos como doenças inflamatórias ou degenerativas⁽¹²¹⁾. Já a endotelina, em várias doenças, como a esclerose múltipla, encontra-se elevada ocasionando diminuição do fluxo sanguíneo ocular⁽¹²²⁾.

O fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1) é um regulador central da resposta à mudanças na concentração de oxigênio e tem um papel importante nos processos fisiológicos e patológicos. Corresponde a uma proteína heterodimérica constituída por

uma subunidade HIF-1 β e uma subunidade HIF-1 α , regulada por oxigênio. Ele é expresso em condições de hipóxia, ativando genes alvos regulados por oxigênio como o óxido nítrico sintetase e o VEGF⁽¹²⁵⁾.

O VEGF estimula a angiogênese direta e indiretamente. Além de ser um potente mitógeno de células endoteliais⁽¹²⁶⁾, ele aumenta a expressão celular de metaloproteinases, degradando a matriz extracelular e facilitando a penetração de neovasos no tecido⁽¹²⁷⁾. Não desempenha papel apenas na angiogênese patológica, mas também contém toda a informação necessária para o desenvolvimento e a organização da rede vascular retiniana normal. Possui efeito pró-inflamatório neuroprotetor e é um fator importante na estabilização e remodelação vascular^(81,128–130).

Em situações patológicas os seus níveis estão elevados como em quadros de retinopatia diabética proliferativa e forma isquêmica da oclusão da veia central da retina⁽¹³¹⁾. Da mesma forma, encontram-se elevados nas células do EPR e nos vasos coroideanos de máculas com DMRI^(132–134).

A resposta angiogênica à hipóxia é tipicamente associada com edema, hemorragia e fibrose. O aumento da produção do VEGF, óxido nítrico e inflamação subjacentes podem levar, portanto, ao aumento da permeabilidade vascular e dano tissular⁽¹²⁰⁾.

2.4.4 Hipoxemia e olho

A retina consome oxigênio mais rapidamente do que qualquer outro tecido. As exigências de energia elevada do EPR e dos fotorreceptores se deve a síntese dos componentes celulares necessários para a sua renovação constante⁽¹³⁵⁾. Prestação de uma oferta adequada de oxigênio e glicose fornece uma explicação para o alto fluxo sanguíneo na coroide, considerado como o mais elevado de todos os tecidos do corpo em termos de fluxo de sangue por unidade de massa de tecido^(103,136).

Observa-se que tanto no EPR como no interior de segmentos dos fotorreceptores há um grande número de mitocôndrias indicativo do envolvimento do ciclo do ácido cítrico no fornecimento de energia. Danos a estas organelas são uma característica precoce de hipóxia na retina, mesmo após curtos períodos de isquemia⁽¹³⁷⁾.

Como a geração de energia ocasiona a produção de CO₂ e lactato, é necessário que haja uma perfeita homeostase. A utilização de lactato na retina é baixa e é de responsabilidade do EPR facilitar, através de transportadores, o seu movimento para a coróide, contribuindo, assim, para a manutenção de um pH normal^(117,136).

A hipóxia, ao favorecer vias metabólicas anaeróbicas com aumento na produção de metabólitos, ativa um certo número de mecanismos de compensação para neutralizar uma consequente redução no pH. Tal como em outros tecidos, ocorre uma mudança na curva de dissociação da hemoglobina para a direita com um aumento no fornecimento de oxigênio, favorecendo reações oxidativas^(116,138).

Distúrbio do equilíbrio celular pró-oxidante e antioxidante pelo acúmulo de radicais livres, conhecido como estresse oxidativo, encontra-se implicado no mecanismo de citotoxicidade. O excesso destas substâncias pode causar quebra da BHR, peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e do DNA, assim como pode estimular células isquêmicas a secretarem citocinas e quimiocinas. Já foi observado efeito citotóxico na camada ganglionar por dano oxidativo direto aos constituintes celulares e morte por apoptose^(139–142).

O EPR encontra-se sob estresse oxidativo crônico por causa da exposição à luz, alto consumo de oxigênio e elevada pressão parcial de oxigênio da coriocapilar subjacente. Além disso, segmentos externos de fotorreceptores fagocitados, ricos em gorduras poli-insaturadas e retinóides, são altamente susceptíveis à peroxidação lipídica e fragmentação levando a modificações protéicas^(143,144).

Além disso, a própria fagocitose resulta na geração de radicais livres de oxigênio endógenos. Este ambiente hostil pode contribuir para doenças retinianas ao afetar a função fisiológica, levando à perda focal das células do EPR - importante fator que contribui para perda visual em idosos e a DMRI^(145–147).

Há estudos que relatam aumento na concentração de íons de hidrogênio (H⁺) conduzindo à vasodilatação e elevação do fluxo sanguíneo na coróide com estímulo à produção de VEGF e óxido nítrico, ocasionando dano celular e permeabilidade vascular⁽¹⁴⁴⁾.

O glutamato, neurotransmissor excitatória, é responsável por mediar a transferência de sinais visuais da retina para o cérebro. No entanto, o seu acúmulo em situações de hipóxia, com o envolvimento na produção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral, tem sido implicado na morte neuronal. A sua

neurotoxicidade é considerada como sendo um problema subjacente em condições neurodegenerativas, tais como glaucoma⁽¹²²⁾.

Sabe-se que a CFNR é particularmente susceptível a isquemia^(44,118,148). Esta induz a ativação de canais de cálcio voltagem dependente e os receptores de glutamato, resultando em um aumento nos níveis intracelulares de cálcio e a subsequente formação de óxido nítrico. Estes eventos correspondem à causa da morte celular^(44,118).

Os padrões de suprimento arterial e de drenagem venosa entre as regiões peripapilar e a cabeça do nervo óptico parecem ter implicações no dano as células da retina. Há evidências que a neuropatia óptica glaucomatosa esteja relacionada com alteração na homeostase do fluxo sanguíneo ocular⁽¹⁴⁹⁾.

Morte das células ganglionares tem sido relatada em muitos estudos experimentais utilizando diferentes métodos para induzir isquemia retiniana^(43,150,151). A degeneração neuronal resultante do quadro de hipóxia-isquemia pode ser mediada por radicais livres de oxigênio^(152,153), a excitotoxicidade do glutamato⁽¹¹³⁾ e inflamação, bem como perturbações da barreira sanguínea da retina⁽¹⁵⁴⁾.

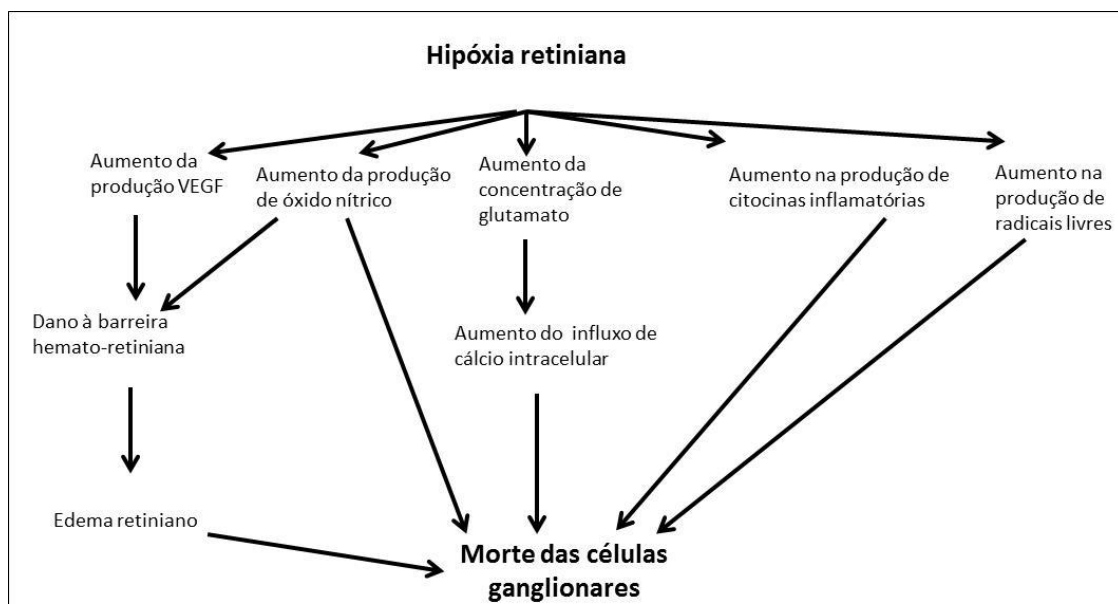


Figura 8. Mediadores envolvidos na hipoxemia retiniana⁽¹³⁹⁾.

Causas sistêmicas de hipóxia retiniana incluem os efeitos cardiovasculares da doença obstrutiva crônica das vias aéreas, síndrome isquêmica ocular associada com condições arteriais obstrutivas como estenose da artéria carótida, arterite de Takayasu, síndromes de hiperviscosidade ou trauma, retinopatia da Purtscher^(116,155).

A isquemia retiniana representa uma importante causa de deficiência visual e cegueira uma vez que existe estreita relação entre atividade neural e níveis de perfusão capilar. Desequilíbrios hemodinâmicos e na autorregulação causam dano às camadas celulares - perda de células ganglionares e adelgaçamento da camada de fibras nervosas^(149,156).

Existem técnicas para avaliação da retina desenvolvidas com finalidade de tornar mais objetiva e quantitativa a análise dessas estruturas. Dentre elas: a oftalmoscopia confocal, a polimetria de varredura a laser e, em especial, a tomografia de coerência óptica^(157,158).

2.5 Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica ou OCT (*optical coherence tomography*), representou um importante avanço no diagnóstico e tratamento de doenças oculares nos últimos anos executando imagens de alta resolução transversal e bidimensional dos diversos tecidos biológicos. Permitiu a avaliação quantitativa e qualitativa da morfologia da retina, comumente usada para doenças como degeneração macular e glaucoma^(45,47,157,158).

A OCT mede a luz com comprimento de onda infravermelho, ao invés da onda sonora, o que permite uma melhor resolução quando comparado a ecografia do segmento posterior do olho. Quando um raio de luz é dirigido ao olho, sofre dispersão diferente em tecidos com propriedades ópticas distintas. As distâncias e tamanhos das estruturas podem ser determinados através da mensuração do tempo de atraso que a luz leva pra ser refletida⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾.

O tomógrafo realiza cortes ópticos transversais da retina, gerando imagens de alta resolução que se aproximam da obtida na microscopia óptica, comparando-se a uma biópsia *in vivo*. As imagens geradas são altamente reproduíveis pois o feixe de varredura é visível na imagem fundoscópica, permitindo a localização exata da área rastreada e diferenciando em perfil as diversas camadas^(160,161).

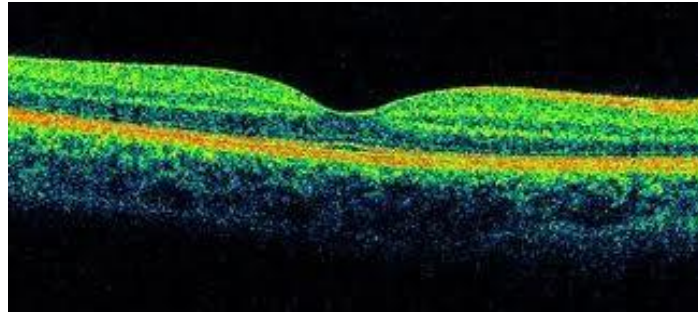


Figura 9. Imagem de tomografia de coerência óptica da retina (arquivo pessoal)

A CFNR apresenta alta refletividade, devido à estrutura das fibras serem perpendiculares à direção do feixe de luz, permitindo que seja automaticamente segmentada e medida através de algoritmos. Para quantificar com precisão a quantidade total de fibras da região peripapilar, um protocolo de varredura circular centrado na cabeça do nervo óptico com diâmetro de 3,4 mm é executado. Adicionalmente, valores médios de espessura podem ser calculados tanto a nível setorial como global^(47,163,164).

2.5.1 Princípios físicos e técnica

O funcionamento é baseado no princípio da interferometria de baixa coerência que mede o tempo de trajeto da luz refletida nas estruturas oculares⁽¹⁵⁷⁾.

O feixe de luz, produzido por uma fonte de diodo superluminescente e acoplado a uma fibra óptica de interferômetro de Michelson, é dividido em dois componentes – feixe de referência e feixe de varredura. O primeiro é direcionado a um espelho de referência situado a distância conhecida, enquanto o último é direcionado para o olho. Os feixes refletidos são então combinados e o padrão de interferência produzido fornece informações sobre a distância e as características ópticas das estruturas examinadas^(45,162).

A luz é captada pelo tomógrafo e representada em escala logarítmica, com variados graus de brilho, formando a imagem tomográfica que é construída em cores padrões baseando-se na refletividade da luz captada. Variações nas características ópticas dos tecidos interferem na refletividade da luz, podendo ocasionar diferentes intensidades e o aparecimento de imagens heterogêneas^(45,162).

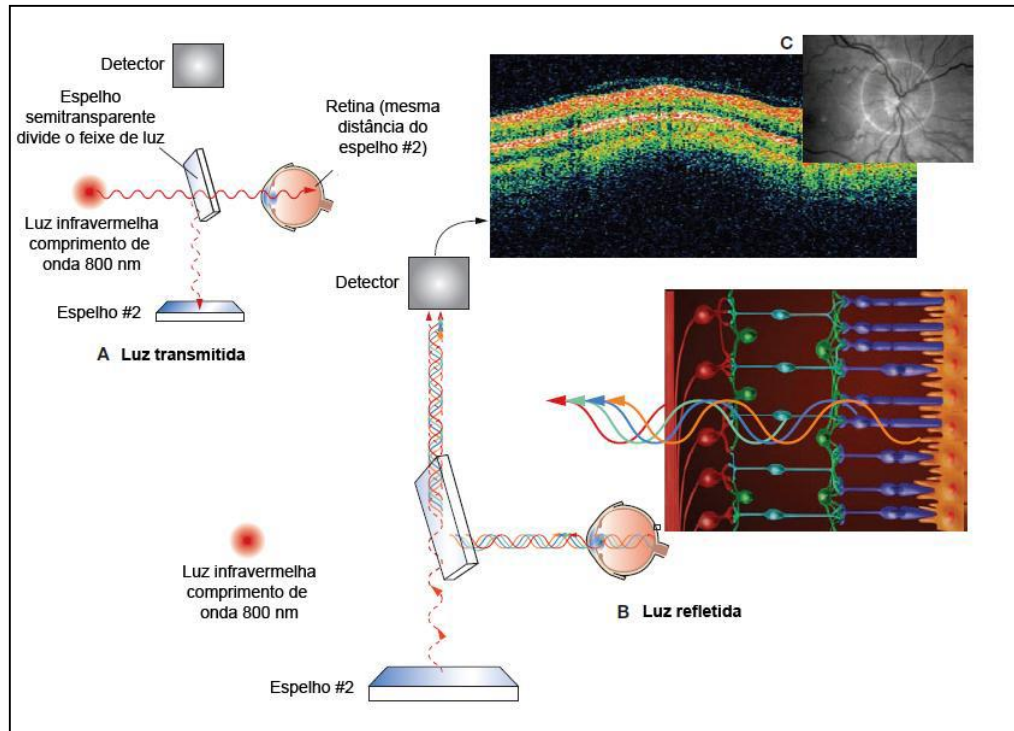


Figura 10. Princípio da interferometria de baixa coerência. **(A)** Luz infravermelha é transmitida ao olho através do uso de um interferômetro. **(B)** A luz refletida é comparada à do percurso da luz numa trajetória de referência conhecida **(C)** Imagem obtida pelo OCT⁽¹⁶⁵⁾.

O exame é rápido e o desconforto ocasionado ao paciente é mínimo. Como emprega um feixe de luz, não há contato de instrumentos com o olho do paciente^(45,162).

A OCT tem protocolos padronizados de aquisição de imagem da retina e nervo óptico elaborados a fim de fornecer dados empregados na prática clínica. As medidas das espessuras da retina são obtidas automaticamente por programas que procuram por mudanças observadas na refletividade dos limites superficiais e profundos da retina⁽⁴⁷⁾.

2.5.2 Tomografia de coerência óptica de domínio espectral

A OCT tornou-se disponível comercialmente para a oftalmologia em 1996 mas a sua adoção como ferramenta diagnóstica prosseguiu lenta. Uma segunda geração do instrumento começou a ser comercializada em 2000, porém apenas após a introdução da terceira geração (Stratus OCT) em 2002, esta tecnologia recebeu ampla aceitação^(45,47,157).

As três primeiras gerações utilizavam uma tecnologia de detecção dos ecos de luz conhecida como domínio tempo (*time domain OCT*), na qual a posição do espelho de referência era mecanicamente ajustada para produzir diferentes tempos de atraso para os raios de referência^(45,157). Entretanto, a velocidade de obtenção de imagens relativamente lenta limitava o número e a qualidade das imagens nos sistemas que a utilizavam^(166,167).

Aprimoramentos na tecnologia foram introduzidos recentemente, utilizando o princípio do domínio espectral (*spectral domain OCT*) para geração de imagens de alta definição com maior velocidade de varredura onde a posição do espelho de referência não precisa ser ajustada. Comparado com domínio tempo que faz 400 medições axiais por segundo com uma resolução axial de 10 μm , a velocidade é pelo menos de 20.000 medições axiais por segundo, com uma resolução axial de pelo menos 5 μm ^(157,168).

A imagem é adquirida usando o espectro de interferência dos atrasos dos ecos da luz, medidos por um espectrômetro e uma câmara CCD (*charge-coupled device*) de alta velocidade. Como o espectro de interferência é composto por oscilações cujas frequências são proporcionais ao tempo de atraso do eco da luz, a medição da imagem axial pode ser obtida usando o cálculo de transformação de Fourier^(47,169).

Existem vários dispositivos de domínio espectral comercialmente disponíveis neste momento, como o RTVue, o Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), o Spectralis OCT (Heidelberg Engenharia, Dossenheim, Alemanha), e Topcon 3D OCT-1000 (Topcon, Paramus, NJ). Em geral, esses sistemas incorporam programas sofisticados para aquisição e análise de dados fornecendo informações sobre a qualidade de imagem em tempo real^(47,169).

2.5.3 Aplicações clínicas

A OCT tem sido amplamente validada como um instrumento diagnóstico em oftalmologia, utilizada principalmente na avaliação de estruturas retinianas como mácula e nervo óptico. Auxilia na análise da morfologia e quantificação de alterações em diversos estados patológicos assim como no monitoramento da progressão de doenças, tais como a DMRI e edema macular de várias causas, incluindo diabetes e oclusão venosa da retina⁽¹⁷⁰⁾.

Avalia lesões do segmento posterior, como detecção de fluido no interior das camadas da retina, buracos e pseudoburacos maculares, membranas epirretinianas, tração vítreo-macular, retinosquise, descolamento de retina, parâmetros do disco óptico, bem como a análise de estruturas do segmento anterior⁽¹⁷¹⁾.

Uma das suas principais aplicações é com o glaucoma através do estudo da espessura da CFNR nas regiões peripapilar e macular cuja detecção e avaliação de progressão são baseadas na identificação de modificações nestas estruturas⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾.

Sabe-se que a avaliação da CFNR é de grande importância para o diagnóstico e acompanhamento de qualquer doença ou anormalidade do nervo óptico uma vez que as fibras que o compõem correspondem a uma continuação das fibras nervosas da retina até o gânglio geniculado lateral. As razões para possíveis danos nesta camada são múltiplas e incluem, além de neuropatia óptica glaucomatosa, retinopatia diabética, drusas do disco óptico, neuropatia óptica isquêmica anterior, tumores da glândula pituitária e outras causas^(98,102,175).

Inúmeras publicações já demonstraram as contribuições clínicas da OCT no estudo das manifestações oculares de doenças sistêmicas principalmente quando da avaliação da espessura da camada de fibras nervosas em doenças como doença de Parkinson ou esclerose múltipla⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾.

O afinamento da CFNR, da camada interna da retina e a espessura macular tem sido documentada em grupos de pacientes com doença de Parkinson. Foi proposta relação da perda de células dopaminérgicas e progressão das anormalidades funcionais visuais^(176,177).

Em pacientes com esclerose múltipla foi observada diminuição da espessura da CFNR, atribuída a degeneração axonal, o que por sua vez, poderia refletir no grau de atrofia do cérebro. Imagens sequenciais de OCT em neurite óptica inflamatória aguda revelaram que aproximadamente 75% dos pacientes, apresentavam uma redução de 10-40 micron de espessura no olho afetado dentro de seis meses, indicando degeneração axonal rápida e significativa secundária a desmielinização⁽¹⁷⁸⁾.

Foi demonstrada que a redução de perfusão ocular secundária à hipóxia e vasoespasma pode causar afinamento da CFNR como ocorre na síndrome da apnéia do sono, o que pode preceder um glaucoma clinicamente detectável⁽¹⁷⁹⁾.

A OCT vem permitindo novos conhecimentos sobre as doenças sistêmicas e seu acometimento a nível ocular, contribuindo para o diagnóstico e a evolução clínica. Portanto, pode haver grande benefício com o uso desta tecnologia para avaliação de

um grupo de pacientes cardiopatas com o intuito de revelar alterações secundárias a hipóxia crônica^(176,177).



3. MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de estudo observacional, analítico, de corte transversal em duas populações. Foi desenvolvido no serviço de oftalmologia da Fundação Altino Ventura (FAV) e no departamento de Cardiologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

3.1 Seleção dos grupos

Foram instituídos os seguintes critérios abaixo.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram constituídos dois grupos:

- ❖ **Grupo 1:** Formado por 30 portadores de cardiopatia congênita cianótica: 18 do gênero feminino e 12 do masculino; a idade média $\pm$ desvio padrão (DP) foi $10,9 \pm 5,1$ anos; 93,3% oriundos de Pernambuco. Eles foram atendidos nos ambulatórios de cardiologia pediátrica do IMIP, selecionados por busca ativa e aceitaram participar do estudo.

Os pacientes apresentaram valores de saturação que variavam de 58% a 88% com média $\pm$ desvio padrão (DP) de $73 \pm 7,6\%$; valores de hemoglobina de 15g/dl a 24,2g/dl com média de $19,7 \pm 2,2$ g/dl e valores de hematócrito de 51% a 74% com média de $61,5 \pm 6,3\%$. Doze pacientes tinham sido submetidos a cirurgia paliativa prévia porém sem resolução do quadro de cianose.

Nenhum dos pacientes cardiopatas estudados tinha algum tipo de síndrome genética associada.

No quadro 1 encontra-se a distribuição das cardiopatias congênitas cianóticas.

Quadro 1. Distribuição das cardiopatias congênitas cianóticas

	n	%
Tetralogia de Fallot	6	20,0
Ventrículo único com estenose pulmonar	4	13,3
Dupla via de saída do VD ¹ com estenose pulmonar	4	13,3
DSV ² e atresia pulmonar	4	13,3
Ventrículo único com atresia pulmonar	2	6,7
Ventrículo único com HAP ³	2	6,7
Transposição congenitamente corrigida com DSV ² e estenose pulmonar	2	6,7
Transposição congenitamente corrigida com DSV ² e atresia pulmonar	2	6,7
Dupla via de saída do VD ¹ com HAP ³	1	3,3
Anomalia de Ebstein de valva tricúspide	1	3,3
Hipoplasia de VD ¹ e defeito septal atrial	1	3,3
Defeito septal atrioventricular e estenose pulmonar	1	3,3
Total	30	100

¹VD: ventrículo direito; ²DSV: defeito septal ventricular; ³HAP: hipertensão arterial pulmonar

- ❖ **Grupo 2:** Formado por 60 indivíduos: 35 do gênero feminino e 25 do masculino; a idade média $\pm$ desvio padrão (DP) foi $11,2 \pm 2,8$ anos; 100% oriundos de Pernambuco. Correspondeu a um grupo de indivíduos que não tinham cardiopatia congênita ou outras doenças capazes de provocar hipoxemia sistêmica que acompanhavam os pacientes do grupo 1 durante o exame oftalmológico na FAV. Os grupos foram homogeneizados quanto a idade, gênero e área geográfica.

3.1.2 Critérios de exclusão**Grupo 1**

- Pacientes com idade inferior a cinco anos e maior que 18 anos;
- Presença de alterações retinianas e de nervo óptico;
- Pacientes com erros refrativos maiores que cinco dioptrias de equivalente esférico;
- Antecedente de cirurgia cardíaca com resolução do quadro de cianose;
- Pacientes com quadro clínico de etiologia diversa da cardíaca responsável por desencadear hipóxia sistêmica.

Grupo 2

- Pacientes com idade inferior a cinco anos e maior que 18 anos;
- Portadores de doenças oculares, particularmente alterações retinianas e de nervo óptico;
- Portadores de desordens sistêmicas capazes de provocar quadros de hipoxemia;
- Pacientes com erros refrativos maiores que cinco dioptrias.

3.2 Procedimentos técnicos

3.2.1 Diagnóstico das lesões cardíacas

O diagnóstico das cardiopatias congênitas foi estabelecido por história clínica, exame físico, eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma ou cateterismo cardíaco. Houve também a investigação quanto a presença de outras malformações congênitas.

A presença da cianose foi definida pelo aumento da hemoglobina reduzida no sangue capilar superior a 5g/dL (sendo padrão em torno de 2,6g/dL) e níveis sistematicamente menores que 85% de saturação arterial da hemoglobina.

Portanto, para a avaliação clínica da presença da cianose foi obtido o valor de saturação do paciente por meio da oximetria de pulso, assim como também foram obtidos os níveis séricos de hemoglobina e hematócrito.

3.2.2 Exame oftalmológico

Todos os participantes do estudo foram encaminhados à FAV para exame oftalmológico que constou:

- a) Aferição da acuidade visual com correção óptica, após refração, utilizando tabela de optotipo de Snellen, a seis metros de distância do paciente;
- b) Avaliação do reflexo fotomotor e teste de motilidade ocular;
- c) Biomicroscopia do segmento anterior do olho com lâmpada de fenda;
- d) Aferição da pressão intraocular (PIO) com tonômetro de não-contato de sopro;

- e) Biomicroscopia do segmento posterior com lâmpada de fenda para avaliação do polo posterior com lente de 90 dioptrias;
- f) Oftalmoscopia binocular indireta, através de oftalmoscópio indireto, para avaliação da retina com lente de 20 dioptrias.

O erro refrativo foi baseado no exame de refração sob cicloplegia. Miopia foi definida como equivalente esférico (EE) de pelo menos -0,50 dioptrias (D), hipermetropia como EE de +2,00D ou mais e astigmatismo com valores iguais ou maiores de 0,75 D. Foi considerado emétrepe, o paciente que tinha EE de miopia maior que -0,50 D ou EE de hipermetropia menor que +2,00 D (180).

3.2.3 Tomografia de coerência óptica

Após avaliação oftalmológica, os participantes da pesquisa foram encaminhados para realização de exame com o tomógrafo de coerência óptica RTVue-100 versão 4.0 (Optovue Inc, Fremont, California, EUA).

Os exames foram feitos sob dilatação pupilar (tropicamida 1%) por um único examinador, tendo sido escolhida a fixação interna por causa da melhor reprodutibilidade. Foram obtidos *scans* (cortes) da região macular e peridiscal utilizando os seguintes protocolos de aquisição de imagens:

- ❖ **EMM5 scan** - avalia a espessura da retina na região macular através de varreduras centradas na fóvea. Grade externa de 6×6 mm de 13 linhas horizontais e 13 verticais com 668 A-scans cada e uma grade interna de 4×4 mm de oito linhas verticais e oito horizontais com 400 A-scans cada.
- ❖ **RNFL Thickness (3.45)** - avalia a espessura média da CFNR, obtendo-se os valores de cada quadrante (superior, inferior, nasal e temporal) ao realizar quatro varreduras circulares, em 0,16 segundos, de diâmetro de 3,45mm ao redor do disco óptico.

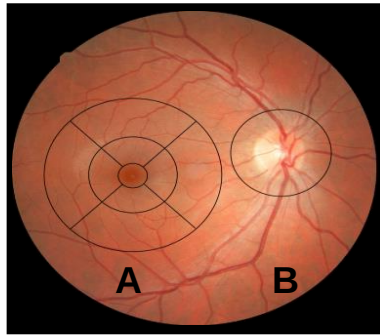


Figure 11. Realização das imagens da tomografia computadorizada ocular (A) Região macular dividida em 9 regiões segundo o ETDRS; (B) Região peripapilar.

No protocolo *EMM5* os campos da área central da retina são descritos conforme padronizado no tratamento de diabéticos - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – ETDRS⁽¹⁸¹⁾.

A espessura da mácula é composta de três círculos concêntricos: um círculo central(fóvea), um círculo interno (parafóvea) e um círculo externo(perifóvea) com raio de 1mm, 3mm e 5mm respectivamente. A espessura das áreas perifoveais e parafoveais da mácula são também analisadas automaticamente nos quatro quadrantes (nasal, temporal, superior e inferior) constituindo um total de nove medidas setoriais.

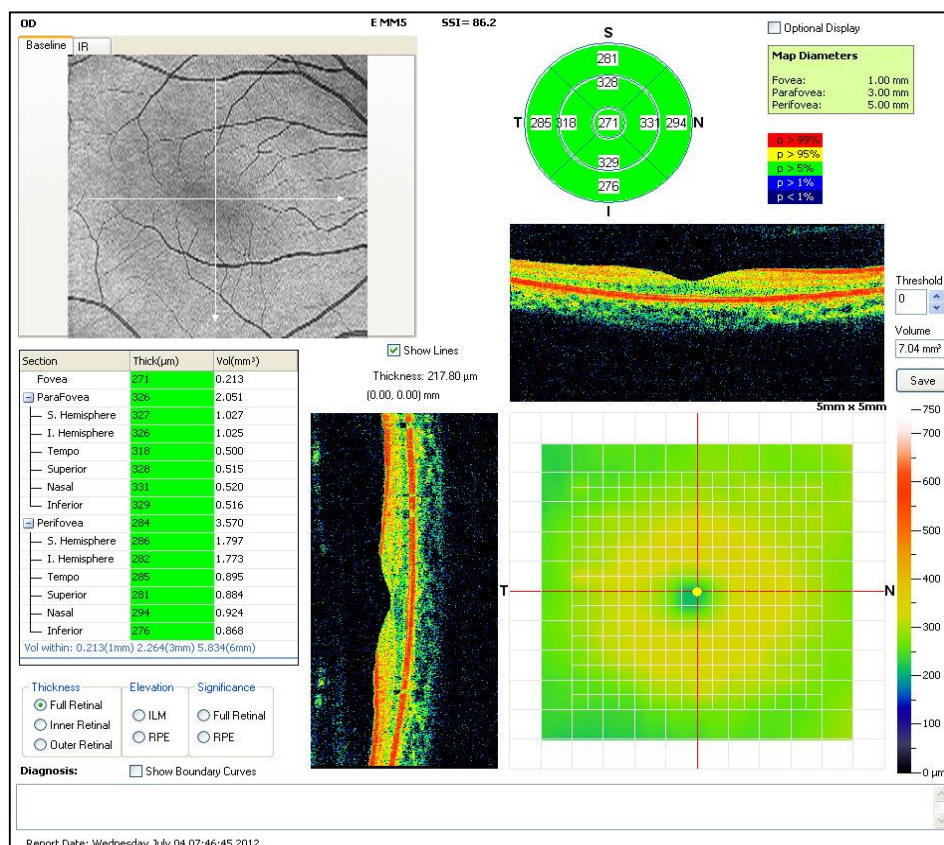


Figure 12. Imagem do protocolo *EMM5* scan

Foi realizada a avaliação da espessura total da retina medida a partir da interface vítreo-retiniana até o epitélio pigmentar da retina.

No protocolo *RNFL thickness* são realizadas quatro varreduras circulares convencionais em torno do disco de 3,45 mm de diâmetro (superior, nasal, inferior e temporal) analisando a primeira camada hiperreflexiva da retina (CFNR). A espessura de cada varredura circular (1024 A-scans) foi medida e exibida.

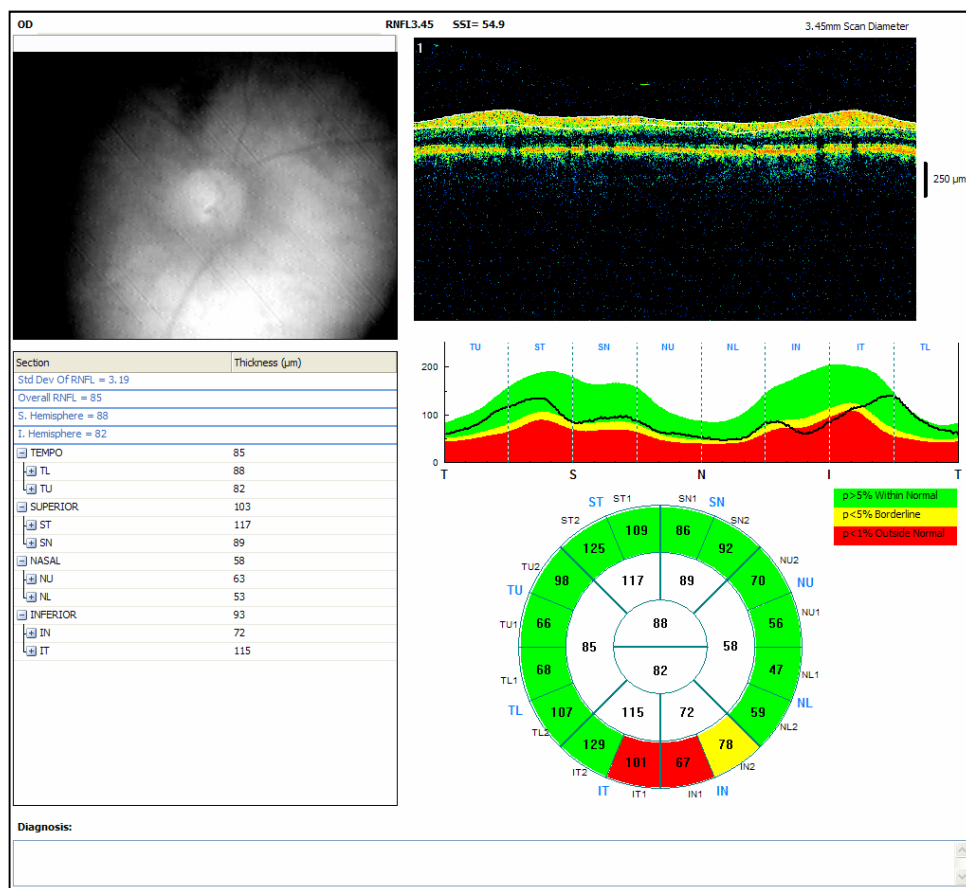


Figura 13. Imagem do protocolo *RNFL Thickness*.

Quanto à qualidade da obtenção dos scans foram avaliados: o índice de intensidade do sinal (*signal strength index* - SSI) com scans acima de 45 considerado de boa qualidade; a centralização das imagens e os limites da CFNR corretamente desenhados na seção transversal de cor.

Imagens de boa qualidade foram obtidas pela boa cooperação dos participantes do presente estudo.

3.3 Procedimentos analíticos

Os resultados dos diferentes grupos foram expressos por suas variáveis quantitativas, cujos dados são valores numéricos, através de tabelas, gráficos e medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram expressas por suas frequências absolutas e relativas.

Para a avaliação dos parâmetros de OCT, ambos os olhos de todos os participantes foram incluídos na análise estatística. Sendo assim, modelos de equações de estimação generalizadas (*Generalized Estimating Equations* – GEE) foram utilizados considerando-se as correlações entre os olhos do mesmo paciente.

Para verificação da diferença das médias das variáveis idade, acuidade visual e pressão intraocular dentro dos grupos e tendo as variáveis em análise distribuição normal ou aproximadamente normal foi utilizado o teste “t” de *Student* para o cálculo de amostras não pareadas.

Para verificar a associação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de Qui quadrado que avalia se os dados de uma amostra são compatíveis com uma distribuição hipotética.

A significância estatística foi considerada admitindo-se como índice de confiança 5% em todos os casos ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade. Os dados foram analisados através do pacote estatístico do programa SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

3.4 Procedimentos éticos

Essa pesquisa seguiu os princípios que regem o Código de Ética Médica e as normas vigentes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (ANEXO A).

Todos os responsáveis pelos participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, não tendo sido submetidos a qualquer tipo de procedimento que pudesse acarretar dano ou constrangimento (APÊNDICE A).

Foi oferecido, quando necessário, tratamento de qualquer anormalidade diagnosticada durante o exame.



4. RESULTADOS

O presente estudo incluiu o total de 90 participantes, 30 cardiopatas congênitos cianóticos no grupo 1 (60 olhos) e 60 indivíduos no grupo 2 (120 olhos), que não apresentaram diferença em relação à idade, gênero e origem.

A média da acuidade visual com correção, em decimal, e seu respectivo desvio-padrão no grupo 1 foi de $0,9 \pm 0,2$ e no grupo 2 foi de $0,9 \pm 0,1$.

A frequência dos erros refrativos (miopia, hipermetropia e astigmatismo) e de emetropia em ambos os grupos encontra-se na figura 14. No grupo 1, 14 pacientes (28 olhos) eram emétopes e no grupo 2, 30 pacientes (60 olhos) eram emétopes.

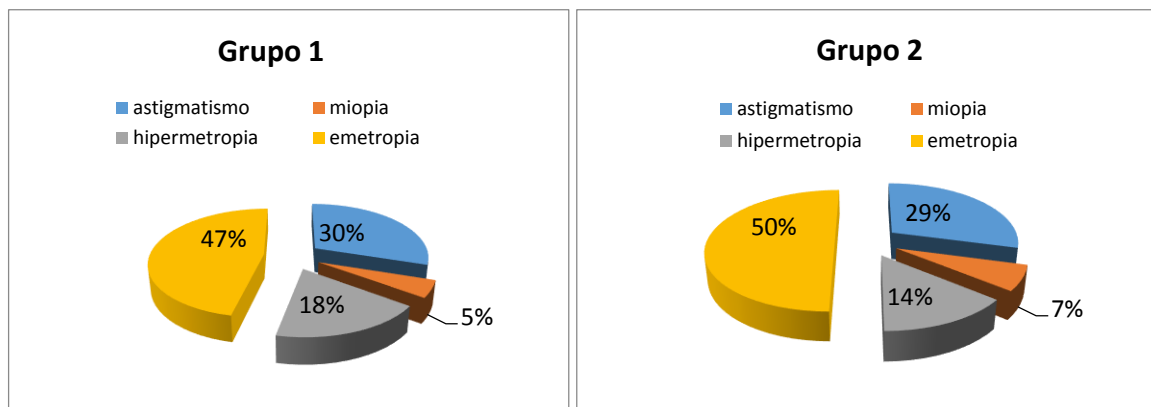


Figura 14. Gráfico da frequência de emetropia e dos erros refrativos nos grupos

Em relação à presença de heterotropias, no grupo 1 foi observado um caso de exotropia; já no grupo 2, não foram observados esotropias ou exotropias.

A medida da PIO variou de 10 a 19 mmHg em todos os olhos do grupo 1, com média de $13,7 \pm 1,8$ mmHg no olho direito (OD) e $13,4 \pm 1,7$ mmHg no olho esquerdo (OE). Portanto, as medidas de PIO nos cardiopatas estavam dentro do intervalo considerado normal, ou seja, 10 a 20 mmHg. Em relação ao grupo 2, a PIO em todos os olhos variou de 09 a 20 mmHg com média de $13,2 \pm 2,6$ mmHg no OD e $12,8 \pm 2,5$ mmHg no OE.

Analisando-se os resultados encontrados no exame biomicroscópico, à lâmpada de fenda, as principais alterações encontradas no segmento anterior do

grupo 1 foram: hiperemia da conjuntiva bulbar associada com ingurgitamento vascular em 15 pacientes, presença de catarata que não comprometia eixo visual em dois pacientes, fístula na região peripalpebral associada com obstrução das vias lacrimais em um paciente.



Figura 15. Hiperemia da conjuntiva bulbar em uma criança com tetralogia de Fallot

Em relação ao exame do segmento posterior foi observada dilatação e tortuosidade vascular em todos os olhos (100%) dos pacientes pertencentes ao grupo 1. Demais alterações, como maculopatias, cicatrizes retinianas ou glaucoma não foram observadas.

4.1 Resultados obtidos da tomografia de coerência óptica

Espessura macular

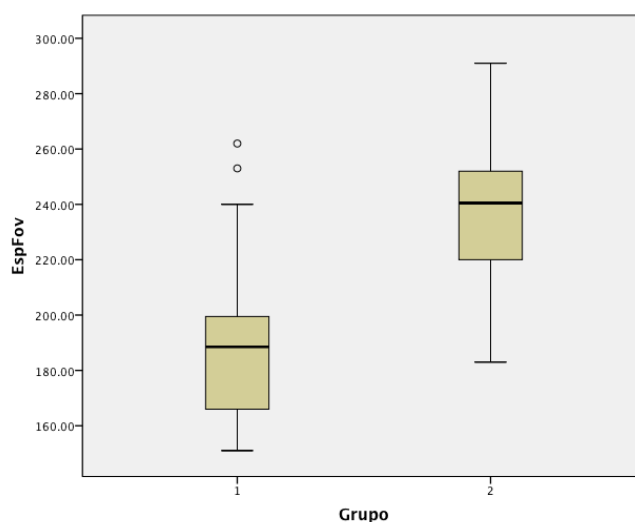
Na tabela 1 são apresentadas as medidas de espessura macular central, parafóvea e perifóvea e seus respectivos quadrantes nos olhos dos pacientes cardiopatas congênitos cianóticos (grupo 1) e nos pacientes do grupo controle (grupo 2).

A média das espessuras da mácula central foi de $187,0 \pm 4,4 \mu\text{m}$ no grupo 1 e de $236,9 \pm 2,7 \mu\text{m}$ no grupo 2.

Tabela 1. Distribuição da espessura macular regional nos respectivos grupos*

	Grupo 1 (n = 60)	Grupo 2 (n = 120)	p
Mácula central	187,0 ± 4,4	236,9 ± 2,7	<0,001
Quadrante Temporal interno	259,3 ± 2,9	304,7 ± 1,8	<0,001
Quadrante Superior interno	272,5 ± 2,8	322,5 ± 1,8	<0,001
Quadrante Nasal interno	269,6 ± 3,2	319,3 ± 2,1	<0,001
Quadrante Inferior interno	269,1 ± 2,9	316,1 ± 1,8	<0,001
Quadrante Temporal externo	227,0 ± 3,8	286,1 ± 1,7	<0,001
Quadrante Superior externo	246,1 ± 3,6	301,2 ± 2,4	<0,001
Quadrante Nasal externo	262,4 ± 2,8	313,3 ± 1,8	<0,001
Quadrante Inferior externo	236,2 ± 3,3	288,0 ± 1,5	<0,001

*Valores expressos como micrometros em média ± erro padrão da média (calculado por modelo GEE)

**Figura 16.** Box plot da espessura da mácula central(fóvea) nos 2 grupos

No grupo dos cardiopatas congênitos cianóticos a espessura central da mácula e todos os seus valores nas diversas regiões maculares foram significativamente menores em relação ao grupo controle($p < 0,001$).

Espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar

A média da espessura da CFNR foi de $117,6 \pm 2,6$ para o grupo 1 e de $115,2 \pm 1,3$ para o grupo 2.

As médias das espessuras da CFNR em ambos os grupos nas diferentes localizações peripapilares para todos os olhos são mostradas na tabela 2. A espessura da CFNR no quadrante superior revelou diferença estatisticamente significativa nos olhos dos cardiopatas em relação ao grupo 2.

Tabela 2. Distribuição das médias das espessuras da camada de fibras nervosas da retina nos respectivos grupos*

	Grupo 1 (n = 60)	Grupo 2 (n = 120)	p
CFNR média	$117,6 \pm 2,6$	$115,2 \pm 1,3$	0.430
Temporal	$80,4 \pm 2,7$	$82,1 \pm 1,4$	0.584
Superior	$153,2 \pm 3,7$	$142,9 \pm 2,4$	0,021
Nasal	$90,2 \pm 4,4$	$85,6 \pm 1,8$	0,332
Inferior	$146,3 \pm 4,7$	$148,7 \pm 2,3$	0.658

*Valores expressos como micrometros em média $\pm$ erro padrão da média (calculado por modelo GEE)



5. DISCUSSÃO

A taxa de sobrevida em 1950 para as crianças nascidas com moderada cardiopatia congênita era de cerca de 20%, enquanto que, hoje, cerca de 85% destas crianças atingem a idade adulta⁽⁴⁸⁾. Houve uma diminuição da mortalidade infantil, graças aos avanços ao longo das últimas quatro décadas em diagnóstico, cirurgia e técnicas intervencionistas. O diagnóstico já ocorre no útero ou na infância, sendo submetidas a procedimentos cirúrgicos seja para corrigir ou atenuar o seu defeito congênito⁽¹⁸²⁾.

Com uma maior expectativa de vida, muitos adolescentes e adultos com cardiopatia congênita conseguem atingir a terceira ou quarta década de vida a depender de sua base fisiopatológica e do reconhecimento da natureza multissistêmica de seu transtorno. Além da avaliação contínua e do manejo adequado dos danos cardíacos há a necessária atenção para o diagnóstico e tratamento da disfunção orgânica não-cardíaca que tem impacto na morbidade e eventual qualidade de vida deste grupo de pacientes^(48,182).

Uma grande variedade de injúrias sistêmicas que induzem mudanças na perfusão sanguínea podem também afetar o sistema visual que depende da integridade estrutural e funcional da retina. Com uma alta atividade metabólica, ela consome oxigênio mais rapidamente do que outros tecidos, tais como o cérebro, e necessita, portanto, de um fornecimento sanguíneo adequado e regular⁽¹⁸³⁾.

À medida que o grupo de cardiopatas congênitos sobrevive, o interesse em compreender e avaliar o dano na arquitetura celular da retina é fundamental para a concepção de intervenções terapêuticas racionais com o objetivo de salvaguardar a visão. Esse tipo de estudo é importante para melhor planejar o atendimento dessa população, com consequente redução da morbimortalidade.

5.1 Delineamento do estudo

Realizou-se estudo prospectivo transversal em duas amostras, um grupo constituído por cardiopatas congênitos cianóticos e um grupo controle constituído por indivíduos sem alterações sistêmicas capazes de provocar hipoxemia.

Foram submetidos a exame oftalmológico e de imagem (OCT) em um único ponto do tempo, o que possibilita a observação de uma população de modo instantâneo com base na avaliação individual do estado de saúde de cada um dos membros do grupo. Informações sobre uma variedade de características foram coletadas para posteriormente terem sido analisadas.

Constituiu interesse a investigação de potenciais relações causais entre os fatores suspeitos de serem de risco ou doença, para a transformação do estado de saúde de um dos grupos participantes, visando testar uma hipótese de causalidade. Investigou-se causa e efeito de maneira simultânea e se averiguou a associação existente entre a exposição e a doença. Neste caso, a presença da cardiopatia congênita cianótica como provável responsável pelos possíveis achados nos exames realizados.

Sendo um estudo transversal, em que os dados foram coletados em um único momento, não se poderia determinar com certeza se a doença em estudo teria precedido as alterações encontradas, entretanto como se parte de uma malformação congênita esta limitação aqui não se aplica.

5.2 Tamanho da amostra

Este estudo se propôs a avaliar pacientes com cardiopatia congênita, presente em torno de 5 a 8 em cada 1000 nascidos vivos⁽²⁾, em especial os de apresentação cianótica. Portanto, partiu-se de um grupo de estudo restrito, manifestação rara, não havendo dados disponíveis quanto à realidade local. Foi apenas possível estudá-los, aqui em Pernambuco, a partir de centros de referência de cardiologia como o IMIP.

A amostra esteve atrelada à viabilidade de realizar uma pesquisa quantitativa com amostras não probabilísticas em função de limitações de tempo e acessibilidade aos elementos da população. Pode ser justificada por ser um estudo investigatório como uma base para geração de hipóteses na tentativa de compreensão de fenômenos.

O intervalo normal de espessura da mácula e da CFNR em adultos tem sido estudado por vários pesquisadores, entretanto, são escassos os dados sobre os mesmos valores em crianças e adolescentes, em especial da nossa área geográfica e socioeconômica. Portanto, decidiu-se incluir no projeto, para uma maior segurança

na aquisição dos parâmetros, um grupo controle constituído de um maior número de indivíduos.

5.3 Características da amostra

Na tentativa de eliminar possíveis variáveis de confusão, realizou-se homogeneização das amostras por idade, gênero e origem. Todos os participantes do estudo pertenciam a áreas geográficas semelhantes, residindo em Recife ou região metropolitana e em cidades do interior de Pernambuco.

No presente estudo, os participantes do grupo 1, representados por crianças e adolescentes, apresentavam quadros diversos de cardiopatia congênita com uma variável em comum que era a cianose.

A existência de cardiopatias cianóticas de diferentes etiologias não tornou o grupo heterogêneo, uma vez que todos estavam submetidos a um importante estado de hipóxia com uma média de saturação de 73,13%. Vale ressaltar que a variável independente - que interfere no fenômeno - seria a hipoxemia sistêmica e a alteração na CFNR seria a variável dependente - resposta à intervenção da variável independente.

A opção por esta faixa etária ocorreu em virtude da possibilidade de obtenção de um tamanho amostral adequado já que todos foram oriundos do departamento de cardiologia pediátrica do IMIP que possui enfermarias e ambulatórios especializados. Locais de atendimento para pacientes que atingiram a idade adulta com cardiopatia congênita cianótica ainda são escassos e, portanto, haveria a dificuldade de se conseguir a amostra populacional.

5.4 Alterações oftalmológicas

Quanto às alterações presentes no segmento anterior destacou-se um maior ingurgitamento dos vasos com hiperemia da conjuntiva bulbar em alguns pacientes com cardiopatia. A presença da hipoxemia sistêmica poderia contribuir para uma má perfusão dos capilares conjuntivais com consequente remodelação vascular, perda do tônus normal e aumento da permeabilidade. Óxido nítrico, VEGF e citocinas inflamatórias desempenhariam um papel significativo na angiogênese e permeabilidade vascular nesta região do globo ocular.

Em estudo com pacientes diabéticos, em que foi realizada avaliação da tensão de oxigênio na conjuntiva bulbar, observou-se progressão da hipóxia conjuntival à medida em que havia uma piora do estágio da retinopatia⁽¹⁸⁴⁾. Pacientes com doença falciforme também desenvolveram o mesmo quadro durante as crises dolorosas⁽¹⁸⁵⁾. Já foram observados vasos dilatados e edema microscópico do tecido conjuntival, indicando uma permeabilidade vascular anormal, em um grupo de pacientes com diabetes juvenil⁽¹⁸⁶⁾.

Ainda em relação ao segmento anterior e anexos oculares, catarata e fístula das vias lacrimais foram os demais achados também presentes em outros estudos⁽¹¹⁻¹³⁾. Tricomegalia, mudanças na posição da pálpebra como ptose e luxação do cristalino não foram encontradas no grupo de cardiopatas congênitos. Apesar da frequente associação de malformações cardíacas com desordens cromossômicas, os pacientes incluídos neste grupo não apresentavam síndromes genéticas⁽¹¹⁻³⁶⁾.

Existem estudos em pacientes com cardiopatia congênita e anormalidades cromossômicas^(14,25,30) em que as alterações oftalmológicas observadas ocorriam em maior número e poderiam, portanto, estar mais relacionadas com as comorbidades destas associações que com o quadro de cianose apresentado.

Não houve diferença nas médias das pressões intraoculares entre os dois grupos estudados; os indivíduos apresentavam valores inferiores a 20 mmHg. A PIO é o principal fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma, sendo responsável por dano às fibras nervosas da retina. A presença de valores alterados com o desenvolvimento secundário de glaucoma poderia representar uma variável de confusão, interferindo no fenômeno estudado.

Em relação ao segmento posterior do olho, semelhante ao que já foi relatado por outros autores^(14-17,19,20), observou-se tortuosidade vascular em todos os pacientes do grupo dos cardiopatas.

A análise dos dados sugerem que indivíduos com valores alterados de saturação e hematócrito secundários ao quadro de hipóxia teriam participação no desenvolvimento da dilatação e tortuosidade vascular retiniana. O hematócrito é um dos principais determinantes de viscosidade sanguínea e existe uma forte associação entre hiperviscosidade e tortuosidade⁽⁸⁴⁾.

A hipoxemia causa um importante impacto na camada celular mais interna dos vasos, o endotélio, reconhecida como um complexo regulatório que media o tônus vascular, angiogênese e a hemostasia⁽⁷⁶⁾. Dessa forma, as alterações seriam

resultado da remodelação vascular como mecanismo adaptativo em resposta à hipoxemia e a tensão de cisalhamento cronicamente elevada.

5.5 Resultados da Tomografia de Coerência Óptica

Região macular

A OCT é uma técnica que foi introduzida no início de 1990, gerando imagens através da medição do tempo de atraso do eco de luz refletida. Métodos objetivos de quantificação anatômica da espessura da retina podem eliminar a variabilidade inerente aos exames subjetivos e detectar o dano antes mesmo que ocorra o déficit funcional visual⁽¹⁵⁷⁾.

O advento desta tecnologia permitiu estudar os tecidos quase em nível celular, com uma maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce e resposta ao tratamento em quase todos os campos da prática clínica. Contribuiu no entendimento da biologia e funcionamento da retina, além de ter proporcionado maiores esclarecimentos na patogênese de inúmeras doenças oculares primárias e secundárias a manifestações sistêmicas^(158,170,187).

No presente estudo a medida da espessura da retina foi obtida por programas cujos algoritmos avaliaram as mudanças observadas na refletividade dos limites superficiais e profundos da retina. A análise quantitativa, no caso da mácula, pôde ser realizada através do uso do protocolo de aquisição *EMM5*.

Neste estudo, pacientes com cardiopatia congênita cianótica quando comparados a pacientes do grupo controle apresentaram uma menor espessura da região macular e suas respectivas distribuições regionais, resultados estes ainda não descritos na literatura. Tais achados podem representar o dano provocado pelo efeito da baixa saturação, hipóxia, em que estes pacientes são submetidos.

A mácula é vital para a função visual, apesar de representar menos que 2% da área da retina. Por conter mais de 30% de todas as células ganglionares, representa a região ideal para detectar a perda precoce e as mudanças ao longo do tempo devido à elevada densidade celular^(105,148).

Alterações estruturais e funcionais, nas quais a retina perde a sua capacidade de autorregulação, em resposta a um ambiente vascular ou molecular cronicamente

estressante, tornam estas células progressivamente disfuncionais até que morrem e são eliminadas do *pool* neuronal⁽¹⁵⁶⁾.

O dano as células neuronais da retina, induzido por hipóxia, tem sido confirmado por histologia^(131,150). Tanto a morte celular por necrose difusa como o aparecimento de apoptose celular foram observados após quadro de oclusão de ramo de veia central da retina⁽¹⁵¹⁾.

A retina apresenta uma alta atividade metabólica, ultrapassando até mesmo o tecido cerebral na demanda por oxigênio. Portanto, trata-se de uma das regiões mais afetadas em condições que causem diminuição da pO_2 ^(44,118,148).

A hipóxia é conhecida por induzir, em muitos tecidos, a produção de VEGF e óxido nítrico implicados na citotoxicidade neuronal^(143,144), com relatos demonstrando o aumento de suas concentrações na retina isquêmica⁽¹⁵⁴⁾.

O excesso de liberação de glutamato em condições hipóxico-isquêmica provoca danos às células ganglionares através da ativação de seus receptores. Disto decorre uma cascata de efeitos bioquímicos, tais como a ativação do óxido nítrico sintetase e aumento do cálcio intracelular com lesão mitocondrial e geração de radicais livres⁽¹²²⁾.

Várias doenças, especialmente glaucoma, resultam na morte das células ganglionares e a degeneração dos seus axônios o que, por sua vez, leva a uma diminuição da espessura da CFNR^(147,188). O OCT-RTVue avaliou a espessura da região macular e de seus respectivos, o que proporcionou sua análise em comparação com um grupo controle.

A função neuronal celular retiniana requer um ambiente adequado, fornecido por barreiras celulares que separam compartimentos funcionais, mantem sua homeostase e controlam a entrega de oxigênio e o transporte do substrato metabólico. Duas das doenças retinianas mais frequentes e relevantes, a retinopatia diabética e a DMRI, estão diretamente associadas com alterações destas barreiras. A hemodinâmica corretamente regulada representa requisito necessário à manutenção da estrutura e função da retina⁽¹²⁰⁾.

Nas cardiopatias congênitas cianóticas, o principal aspecto fisiopatológico é a hipoxemia sistêmica, decorrente da persistente mistura venosa arterial. Pode levar a graves situações clínicas, com cianose intensa e ocorrência de acidose metabólica, além da observação de poliglobulia nos casos de maior tempo de evolução

clínica^(10,61). Não representa uma malformação congênita básica e sim uma doença multissistêmica afetando diversos órgãos e tecidos, entre eles a visão⁽¹⁰⁾.

Os resultados encontrados neste trabalho corroboram a hipótese de que as alterações hemodinâmicas em pacientes com cardiopatia congênita, secundárias à hipóxia, podem levar a anormalidades estruturais na retina^(42,139,154). Este quadro pode ser refletido na perda da população axonal em pacientes com baixo grau de saturação por períodos prolongados e consequente redução da espessura retiniana.

Região peripapilar

A CFNR é composta principalmente de axônios não mielinizados que se originam de células ganglionares cuja avaliação, através de dispositivos de imagem, proporciona indicação de integridade neuronal. A convergência destes axônios a partir da periferia para o disco óptico ocasiona um aumento da espessura da camada de fibras nervosas na região peripapilar^(108,189).

No presente estudo foi observado que o grupo de cardiopatas congênitos apresentou um aumento significativo da espessura da CFNR na região peripapilar superior quando comparado ao grupo controle. Este achado pode ser oriundo das características singulares desta região.

Os aspectos morfológicos das fibras nervosas da retina já foram estudados histologicamente^(106,107,190,191). Foi relatado em primatas que a espessura da CFNR na região peripapilar continha proporcionalmente mais fibras que a periferia, sendo maior nos polos superior e inferior devido a disposição das fibras arqueadas próximas ao disco⁽¹⁰⁶⁾.

Já foi demonstrada previamente uma relação entre as medidas histopatológicas da espessura da CFNR e as realizadas pela OCT. Em estudo, envolvendo 251 olhos de pacientes saudáveis com uso do SD-OCT, foi também observado que a região peripapilar era mais espessa⁽¹⁹²⁾.

Em relação a vascularização, sabe-se que as arteríolas retinianas dão origem a um plexo de vasos capilares. Uma rede vascular retiniana reside na porção superficial da CFNR, constituindo capilares radiais distribuídos em torno do disco óptico e ao longo dos vasos temporais superior e inferior da retina⁽¹⁹³⁾.

Evidências recentes sugerem que a localização dos vasos sanguíneos temporais superiores e inferiores peripapilares e a sua relação com as fibras

arqueadas podem ter responsabilidade direta na espessura medida pela OCT. Em particular, a localização dos picos principais nos perfis da CFNR coincidem com a localização aproximada destes vasos^(194,195).

Uma vez que os vasos retinianos localizam-se na CFNR, área com grande densidade vascular, as alterações vasculares observadas, já bastante documentadas por diversos autores^(15-17,19-21), poderiam influenciar nas medidas realizadas pela OCT. Além disso pode haver a influência da associação da variação do pico local do perfil da CFNR com a localização dos ramos das veias e artérias temporais superiores⁽¹⁹⁶⁾.

Estes vasos representam 13% da área total da CFNR medida com OCT próximo ao disco óptico em pacientes saudáveis. Embora esta contribuição seja modesta, pode ser significativa ao fornecer uma falsa impressão da espessura funcional. A sua localização pode ajudar a prever variações nos resultados da OCT uma vez que demarcam regiões de maior densidade axonal⁽¹⁹⁴⁾.

Alguns estudos observaram que as medidas das espessuras da CFNR pela OCT podiam divergir entre indivíduos, mesmo quando a qualidade das imagens e erros refrativos eram considerados. Estas variações tiveram relação com falhas durante a realização dos exames, idade e tamanho do disco óptico⁽¹⁹⁷⁾.

Em relação à espessura da camada de fibras nervosas na região peripapilar nos quadrantes inferior, temporal e nasal não foram observadas diferenças entre os grupos. A presença das alterações vasculares, já citadas anteriormente, poderiam dificultar a análise, limitando a observação de possíveis mudanças de espessura nestas regiões.

Há de se destacar que a área avaliada foi a região peripapilar que se apresenta mais espessa pela convergência de todas as fibras nervosas. Portanto, diante de um local de maior densidade de fibras, haveria a possibilidade de não ter sido exequível detectar alterações de espessura pelo tomógrafo como as demonstradas na região macular neste presente estudo.

Outro ponto também a ser destacado é que as análises foram realizadas em pacientes de faixa etária média de 11 anos, uma vez que a triagem foi realizada em ambulatorios de cardiologia pediátrica. Secundário a isto, levanta-se a hipótese de não ter havido tempo de evolução suficiente para que o dano pudesse já ter sido evidenciado nesta região de alta densidade vascular e axonal.

Como já descrito em estudos prévios⁽¹¹³⁾, apesar da ausência transitória de glicose e oxigênio não ser imediatamente letal, a privação prolongada destes substratos leva a depleção dos estoques de ATP e danos na retina. A morte de neurônios é o resultado final decorrente de uma cascata extremamente complexa de respostas bioquímicas iniciadas por falta de energia. Estes eventos finalmente podem levar à morte determinadas populações celulares ou de toda a retina, dependendo da intensidade e duração do episódio isquêmico⁽¹⁹⁸⁾.

Estudos envolvendo técnicas analíticas e modelos animais tem sido utilizados para estudar a isquemia da retina com um número crescente de tratamentos com o objetivo de interromper a "cascata isquêmica" e atenuar os seus efeitos prejudiciais. No entanto, até o momento, o sucesso em laboratório ainda não foi traduzido para a clínica^(199,200).

Em comparação com o cérebro, a retina exibe uma notável resistência natural a lesão isquêmica, que pode refletir o seu metabolismo e ambiente peculiar⁽⁴¹⁾. Dada a crescente compreensão dos eventos envolvidos na lesão neuronal isquêmica, espera-se que tratamentos eficazes em breve estejam disponíveis.

5.6 Limitações do estudo

Por se tratar de um estudo transversal, em que os dados foram coletados em um determinado momento, não foi possível avaliar a influência do tempo no fator de exposição. Entretanto, como existem outras doenças sistêmicas, como a diabetes, em que o fator tempo tem responsabilidade direta nas alterações retinianas⁽²⁰¹⁾, pôde-se fazer conjecturas sobre isso.

Algo que melhor contribuiria para avaliar esta relação seria realizar o acompanhamento, a longo prazo, dos pacientes deste estudo, avaliando a progressão do dano retiniano pelo exame oftalmológico com auxílio da OCT ou de outras tecnologias já presentes no escopo da Oftalmologia.

O presente estudo restringiu-se a análise estrutural, não tendo sido abordada atividade funcional ocular. A avaliação através de exames, como campimetria e teste de sensibilidade ao contraste, permitiria identificar quais pacientes estariam sob maior possibilidade de comprometimento das funções visuais e que, portanto, necessitariam de um maior controle da hipoxemia.

5.7 Considerações finais

O presente estudo é o primeiro a descrever alterações na espessura retiniana da mácula e da camada de fibras nervosas da retina na área peripapilar em pacientes com cardiopatia congênita cianótica. Todos os estudos prévios fizeram referência a achados oftalmológicos no segmento anterior e posterior associados com transtornos vasculares.

Os dados apresentados demonstraram uma possível resposta a um quadro de retinopatia isquêmica secundário a hipóxia crônica presente neste grupo de pacientes. Possíveis fatores envolvidos seriam o aumento da liberação de mediadores potencialmente tóxicos e neurotransmissor excitatório (glutamato), disfunção glial, sobrecarga de cálcio e estresse oxidativo.

A isquemia da retina é uma entidade clínica que representa uma via final comum para várias doenças e que, devido ao tratamento relativamente ineficaz, continua a ser uma causa de deficiência visual e cegueira. Portanto, a fim de evitar que a baixa saturação sistêmica possa ocasionar a perda progressiva e irreversível das fibras nervosas com consequente dano visual, é mais uma vez ressaltada a importância da aplicação de técnicas paliativas ou corretivas na mais tenra idade para os pacientes com doença cardíaca congênita cianótica.

Atualmente, um paciente portador de cardiopatia congênita, graças aos avanços diagnósticos e de tratamento, apresenta uma maior expectativa de vida. Evidências científicas devem ser efetivadas em conjunto a estudos longitudinais para dar suporte ao desenvolvimento de novas tecnologias e estratégias de monitoramento das suas manifestações sistêmicas. Oftalmologistas vão desempenhar um papel cada vez maior no acompanhamento das doenças oculares nesta população crescente, com ênfase em uma abordagem multidisciplinar.



6. CONCLUSÃO

A análise dos resultados encontrados no presente estudo permite concluir:

- Pacientes com cardiopatia congênita cianótica tiveram diminuição significativa da espessura retiniana na região macular e de suas respectivas distribuições regionais;
- Pacientes com cardiopatia congênita cianótica tiveram um aumento significativo da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar superior. A análise da camada de fibras nervosas da retina nas demais regiões peripapilares foi similar entre ambos os grupos do estudo.



REFERÊNCIAS

1. Calzolari E, Cavazzuti GB, Cocchi G, Contrino C, Magnani C, Moretti M, et al. Congenital malformations in 100,000 consecutive births in Emilia Romagna region, northern Italy: comparison with the EUROCAT data. *Eur J Epidemiol.* 1987 Dec;3(4):423–30.
2. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll. Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):1890–900.
3. Miyague NI, Cardoso SM, Meyer F, Ultramari FT, Araújo FH, Rozkowisk I, et al. Epidemiological study of congenital heart defects in children and adolescents: analysis of 4,538 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003 Mar;80(3):269–73.
4. Bédard E, Shore DF, Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: a 2008 overview. *Br Med Bull.* 2008 Jan;85:151–80.
5. Daniels SR. Development in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2010 Feb 1;156(2):A1.
6. Atik E, Atik FA. Congenital heart disease in adults. Considerations about evolution, natural and in operated patients. *Arq Bras Cardiol.* 2001 May;76(5):423–9.
7. Pillutla P, Shetty KD, Foster E. Mortality associated with adult congenital heart disease: Trends in the US population from 1979 to 2005. *Am Heart J.* 2009 Nov;158(5):874–9.
8. Miera O, Potapov E V, Berger F. End-stage heart failure in children or patients suffering from congenital heart disease: are new treatment options emerging? *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2013 May 26;43(5):886–7.
9. Dimopoulos K, Diller G-P, Giannakoulas G, Petraco R, Chamaidi A, Karaoli E, et al. Anemia in adults with congenital heart disease relates to adverse outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Nov 24;54(22):2093–100.
10. Perloff JK. Cyanotic congenital heart disease is a multisystem systemic disorder. *Exp Clin Cardiol.* 1999;4(2):77–9.

11. Wang C, Song XL, Yang XD, Zhang C. Congenital heart disease and ocular hypertelorism-a new case and a summary of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Jun;32(3):184–6.
12. Gardiner PA, Joseph M. Eye defects in children with congenital heart lesions: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol.* 1968 Feb;10(1):42–8.
13. Larned DC, Flanagan JC, Nelson LE, Harley RD, Wilson TW. The association of congenital ptosis and congenital heart disease. *Ophthalmology.* 1986 Apr;93(4):492–4.
14. Mansour AM, Bitar FF, Traboulsi EI, Kassak KM, Obeid MY, Megarbane A, et al. Ocular pathology in congenital heart disease. *Eye (Lond).* 2005 Jan;19(1):29–34.
15. Kohner EM, Allen EM, Saunders KB, Emery VM, Pallis C. Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. *Br Med J.* 1967 Oct 28;4(5573):207–10.
16. Petersen RA, Rosenthal A. Retinopathy and papilledema in cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics.* 1972 Feb;49(2):243–9.
17. Johns KJ, Johns JA, Feman SS. Retinal vascular abnormalities in patients with coarctation of the aorta. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep;109(9):1266–8.
18. Eisalo A, Raitta C, Kala R, Halonen PI. Fluorescence angiography of the fundus vessels in aortic coarctation. *Br Heart J.* 1970 Jan;32(1):71–5.
19. Crowe RJ, Kohner EM, Owen SJ, Robinson DM. The retinal vessels in congenital cyanotic heart disease. *Med Biol Illus.* 1969 Apr;19(2):95–9.
20. Tsui I, Shamsa K, Perloff JK, Lee E, Wirthlin RS, Schwartz SD. Retinal vascular patterns in adults with cyanotic congenital heart disease. *Semin Ophthalmol.* 2009;24(6):262–5.
21. VanderVeen DK, Pasquale LR, Fulton AB. Central retinal vein occlusion in a young child with cyanotic heart disease. *Arch Ophthalmol.* 1997 Aug;115(8):1077.
22. Stirn Kranjc B. Ocular abnormalities and systemic disease in Down syndrome. *Strabismus.* 2012 Jun;20(2):74–7.
23. Ming JE, Russell KL, Bason L, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association. *Am J Med Genet.* 2003 Dec 15;123A(3):249–52.

24. Barakat MR, Traboulsi EI, Sears JE. Coats' disease, megalopapilla and Cornelia de Lange syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2009 Jun;30(2):106–8.
25. Kerr NM, Vincent AL. The Novel Concurrence of Noonan Syndrome and Bilateral Duane-Like Synkinesis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009 Oct 2;1–4.
26. Murthy R, Naik MN, Desai S, Honavar SG. PHACE syndrome associated with congenital oculomotor nerve palsy. *Strabismus.* 2009;17(2):75–7.
27. Bayraktar S, Bayraktar ST, Ataoglu E, Ayaz A, Elevli M. Goldenhar's syndrome associated with multiple congenital abnormalities. *J Trop Pediatr.* 2005 Dec;51(6):377–9.
28. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J.* 2013 May 10;34(17):1270–8.
29. Fu ER. Bilateral corkscrew episcleral veins from tricuspid incompetence. *Am J Ophthalmol.* 1996 Oct;122(4):577–8.
30. Bianca S, Barrano B, Barone C, Cataliotti A, Indaco L, Boemi G, et al. Congenital cataract and heart septal defects: are contiguous or reciprocally influenced genes involved? *Congenit Heart Dis.* 2009;4(3):196–7.
31. Emerson M V, Pieramici DJ, Stoessel KM, Berreen JP, Gariano RF. Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. *Ophthalmology.* 2001 Jan;108(1):36–9.
32. Schrire V, Beck W, Chesler E. The heart and the eye. *Am Heart J.* 1973 Jan;85(1):122–31.
33. Chen SC, D'Souza N. Familial tetralogy of Fallot and glaucoma. *Am J Med Genet.* 1990 Sep;37(1):40–1.
34. Magli A, Ambrosio G, François J. Ocular coloboma with congenital heart disease in the absence of chromosomal abnormalities. *Ophthalmologica.* 1980 Jan;181(3-4):195–202.
35. Mojtaba Golzan S, Leaney J, Cordina R, Avolio A, Celermajer DS, Graham SL. Spontaneous retinal venous pulsatility in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart Vessels.* 2012 Nov;27(6):618–23.
36. Goel N, Kumar V, Seth A, Ghosh B. Proliferative retinopathy in a child with congenital cyanotic heart disease. *J AAPOS.* 2010 Oct;14(5):455–6.

37. Amoozgar H, Behniafard N, Borzoe M, Ajami GH. Correlation between peripheral and central venous pressures in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2008 Mar;29(2):281–4.
38. Pires CS, Remígio MC de A, Aguiar MIR de, Tenório D, Moraes CR, Cavalcanti HD de O. Achados oftalmológicos em pacientes que receberam transplante cardíaco. *Arq Bras Oftalmol*. 2007 Oct;70(5):767–70.
39. Neufeld AH, Kawai S ichiro, Das S, Vora S, Gachie E, Connor JR, et al. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp Eye Res*. 2002 Nov;75(5):521–8.
40. Garhofer G, Werkmeister R, Dragostinoff N, Schmetterer L. Retinal blood flow in healthy young subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2012 Feb;53(2):698–703.
41. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012 Jan;31(1):89–119.
42. Moore D, Harris A, Wudunn D, Kheradiya N, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):849–61.
43. Stefan C, Dumitrica DM, Ardeleanu C. The future started: nitric oxide in glaucoma. *Oftalmologia*. 2007 Jan;51(4):89–94.
44. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008 Jun;43(3):317–21.
45. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jan;27(1):45–88.
46. Schmidt-Erfurth U, Leitgeb RA, Michels S, Povazay B, Sacu S, Hermann B, et al. Three-dimensional ultrahigh-resolution optical coherence tomography of macular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Sep;46(9):3393–402.
47. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):213–21.
48. Reid GJ, Webb GD, Barzel M, McCrindle BW, Irvine MJ, Siu SC. Estimates of life expectancy by adolescents and young adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 18;48(2):349–55.

49. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013 May 1;131(5):e1502–8.
50. Gelb B, Brueckner M, Chung W, Goldmuntz E, Kaltman J, Kaski JP, et al. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results. *Circ Res*. 2013 Feb 15;112(4):698–706.
51. Rivera IR, Silva MAM da, Fernandes JMG, Thomaz ACP, Soriano CFR, Souza MGB de. Cardiopatia congênita no recém-nascido: da solicitação do pediatra à avaliação do cardiologista. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Jul;89(1):6–10.
52. Ware SM, Jefferies JL. New Genetic Insights into Congenital Heart Disease. *J Clin Exp Cardiol*. 2012 Jun 15;S8.
53. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE, Haak MC, Jongbloed MRM. Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2013 Oct;18(5):237–44.
54. Guitti JC. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná south Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2000 May;74(5):395–404.
55. Amorim LFP, Pires CAB, Lana AMA, Campos ÂS, Aguiar RALP, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr*. 2008 Jan 18;84(1):83–90.
56. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004 Jan;7(2-3):76–94.
57. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein J a, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007 Jun 12;115(23):2995–3014.
58. Pinto Júnior VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004 Jun;19(2):3–6.
59. Silva CMC, Gomes L de FG. Clinical recognition of congenital heart diseases. *Rev Soc Cardiol*. 2002;12(5):717–23.
60. Zielinsky P. Malformações cardíacas fetais. Diagnóstico e conduta. *Arq Bras Cardiol*. 1997 Sep;69(3):209–18.

61. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev.* 2007;15(1):31–4.
62. Goraieb L, Croti UA, Orrico SRP, Rincon OYP, Braile DM. Alterações da função pulmonar após tratamento cirúrgico de cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Aug;91(2):77–84.
63. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43–54.
64. Diller G-P, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1737–42.
65. Dorigo AHJL. Crise cianótica: como diagnosticar e tratar. *Rev SOCERJ.* 2000;13:34–6.
66. Martin L, Khalil H. How much reduced hemoglobin is necessary to generate central cyanosis? *Chest.* 1990 Jan;97(1):182–5.
67. Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: implications for patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2010 Jun;20(3):242–53.
68. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem. Sci.* 2002 Sep;27(9):483–6.
69. Ercan S, Cakmak A, Kösecik M, Erel O. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 Dec;9(6):486–90.
70. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Tan D, Gitto P, Barberi S, et al. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period. *Biol Neonate.* 2002 Jan;81(3):146–57.
71. Hobbs CA, Cleves MA, Zhao W, Melnyk S, James SJ. Congenital heart defects and maternal biomarkers of oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep 1;82(3):598–604.
72. Pirinccioglu AG, Alyan O, Kizil G, Kangin M, Beyazit N. Evaluation of oxidative stress in children with congenital heart defects. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):94–8.

73. Aggarwal S, Gross C, Fineman JR, Black SM. Oxidative stress and the development of endothelial dysfunction in congenital heart disease with increased pulmonary blood flow: lessons from the neonatal lamb. *Trends Cardiovasc Med.* 2010 Oct;20(7):238–46.
74. González-Reyes S, Martínez L, Tovar JA. Effects of prenatal vitamins A, E, and C on the hypoplastic hearts of fetal rats with diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2005 Aug;40(8):1269–74.
75. Rokicki W, Strzałkowski A, Kłapcińska B, Danch A, Sobczak A. Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects. *Wiad Lek.* 2003 Jan;56(7-8):337–40.
76. De P S Soares R, Maeda NY, Bydlowski SP, Lopes AA. Markers of endothelial dysfunction and severity of hypoxaemia in the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young.* 2005 Oct;15(5):504–13.
77. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005 Jan 25;111(3):363–8.
78. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation.* 2001 Jan 23;103(3):393–400.
79. Chugh R, Perloff JK, Fishbein M, Child JS. Extramural coronary arteries in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2004 Nov 15;94(10):1355–7.
80. Dedkov EI, Perloff JK, Tomanek RJ, Fishbein MC, Gutterman DD. The coronary microcirculation in cyanotic congenital heart disease. *Circulation.* 2006 Jul 18;114(3):196–200.
81. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med.* 1995 Jan;1(2):182–93.
82. Dimopoulos K, Diller G-P, Giannakoulas G, Petraco R, Chamaidi A, Karaoli E, et al. Anemia in adults with congenital heart disease relates to adverse outcome. *J Am Coll Cardiol Elsevier Inc.;* 2009 Nov 24;54(22):2093–100.
83. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012 Dec 1;21(126):328–37.

84. Rose SS, Shah A a, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic congenital heart disease (CCHD) with symptomatic erythrocytosis. *J Gen Intern Med.* 2007 Dec;22(12):1775–7.
85. Sena TS, Pinheiro Filho SR, Lyra IM. Distúrbios da hemostasia em crianças portadoras de cardiopatias congênitas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(2):149–54.
86. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilén U, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2325–33.
87. Du Plessis a J. Mechanisms of brain injury during infant cardiac surgery. *Semin Pediatr Neurol.* 1999 Mar;6(1):32–47.
88. Horigome H, Iwasaki N, Anno I, Kurachi S, Kurachi K. Magnetic resonance imaging of the brain and haematological profile in adult cyanotic congenital heart disease without stroke. *Heart.* 2006 Feb;92(2):263–5.
89. Miller SP, McQuillen PS. Neurology of congenital heart disease: insight from brain imaging. *Arch Dis Child.* 2007 Nov 1;92(6):F435–F437.
90. Lumbiganon P, Chaikitpinyo A. Antibiotics for brain abscesses in people with cyanotic congenital heart disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jan;3:CD004469.
91. Krull F, Ehrich JH, Wurster U, Toel U, Rothgänger S, Luhmer I. Renal involvement in patients with congenital cyanotic heart disease. *Acta Paediatr Scand.* 1991 Dec;80(12):1214–9.
92. Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Nakagawa A, Iijima K. Mechanisms of development and progression of cyanotic nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2006 Oct;21(10):1440–5.
93. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, Kuroda Y. Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 1993 Nov;152(11):873–6.
94. Wiesmann F, Beer M, Krause U, Pabst T, Kenn W, Hahn D, et al. Clubbing due to peripheral hypervascularization: recognition by contrast-enhanced, three-dimensional magnetic resonance angiography. *Circulation.* 2001 Nov 13;104(20):2503.
95. Olán F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Ruiz V, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary

- hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):614–6.
96. Harino S, Motokura M, Nishikawa N, Fukuda M, Sasaoka A, Grunwald JE. Chronic ocular ischemia associated with the Eisenmenger's syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1994 Mar 15;117(3):302–7.
 97. Purves D, Augustine GJ FD. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland(MA): Sinauer Associates; 2001. p. 259.
 98. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(5):369–78.
 99. Masland RH. The functional architecture of the retina. *Sci Am.* 1986 Dec;255(6):102–11.
 100. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res.* 2005 May;80(5):595–606.
 101. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids.* 2011 Jan;2011:802059.
 102. Pemp B, Schmetterer L. Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2008 Jun;43(3):295–301.
 103. Shao Z, Dorfman AL, Seshadri S, Djavari M, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, et al. Choroidal involution is a key component of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug;52(9):6238–48.
 104. Dichtl A, Jonas JB, Naumann GO. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol.* 1999 Jun;237(6):474–9.
 105. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990 Oct 1;300(1):5–25.
 106. Ogden TE. Nerve fiber layer of the primate retina: morphometric analysis. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 1984 Jan;25(1):19–29.
 107. Frenkel S, Morgan JE, Blumenthal EZ. Histological measurement of retinal nerve fibre layer thickness. *Eye (Lond).* 2005 May;19(5):491–8.
 108. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1979 Jun;97(6):1154–8.
 109. Lamba DA, Gust J, Reh TA. Transplantation of human embryonic stem cell-derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice. *Cell Stem Cell.* 2009 Jan 9;4(1):73–9.

110. Miyaki K, Matsubara A, Nishiwaki A, Tomida K, Morita H, Yoshida M, et al. Pitavastatin attenuates leukocyte-endothelial interactions induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Curr Eye Res.* 2009 Jan;34(1):10–7.
111. Kaliner E, Cohen MJ, Miron H, Kogan M, Blumenthal EZ. Retinal nerve fiber layer split bundles are true anatomic variants. *Ophthalmology.* 2007 Dec;114(12):2259–64.
112. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Sep;31(5):377–406.
113. Osborne NN, Casson RJ, Wood JPM, Chidlow G, Graham M, Melena J. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2004 Jan;23(1):91–147.
114. Janáky M, Grósz A, Tóth E, Benedek K, Benedek G. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol.* 2007 Jan;114(1):45–51.
115. Tinjust D, Kergoat H, Lovasik J V. Neuroretinal function during mild systemic hypoxia. *Aviat Space Environ Med.* 2002 Dec;73(12):1189–94.
116. Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, Lu J, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol.* 2007 Aug;212(4):429–39.
117. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008 May;27(3):284–330.
118. Anderson DR. Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation. *Ophthalmologica.* 1996 Jan;210(5):257–62.
119. Nakaizumi A, Puro DG. Vulnerability of the retinal microvasculature to hypoxia: role of polyamine-regulated K(ATP) channels. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan;52(13):9345–52.
120. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Nov;27(6):622–47.
121. Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol.* 1997;42(1):71–82.

122. Mastrodimou N, Kiagiadaki F, Thermos K. The role of nitric oxide and cGMP in somatostatin's protection against retinal ischemia. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jan;49(1):342–9.
123. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001 May;20(3):319–49.
124. Resch H, Karl K, Weigert G, Wolzt M, Hommer A, Schmetterer L, et al. Effect of dual endothelin receptor blockade on ocular blood flow in patients with glaucoma and healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):358–63.
125. Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res.* 2006 Sep;83(3):473–83.
126. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel D V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989 Dec 8;246(4935):1306–9.
127. Lamoreaux WJ, Fitzgerald ME, Reiner A, Hasty KA, Charles ST. Vascular endothelial growth factor increases release of gelatinase A and decreases release of tissue inhibitor of metalloproteinases by microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res.* 1998 Jan;55(1):29–42.
128. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, et al. VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2004 Mar;45(2):368–74.
129. Storkebaum E, Carmeliet P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2004 Jan;113(1):14–8.
130. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development.* 1998 May;125(9):1591–8.
131. Minamikawa M, Yamamoto K, Okuma H, Uyama M. Experimental retinal branch vein occlusion. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 1991 Feb;95(2):123–9.
132. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1480–7.

133. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994 Oct 15;118(4):445–50.
134. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997 Mar;81(2):154–62.
135. Nguyen-Legros J, Hicks D. Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by the retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol*. 2000 Jan;196:245–313.
136. Philp NJ, Wang D, Yoon H, Hjelmeland LM. Polarized expression of monocarboxylate transporters in human retinal pigment epithelium and ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2003 Apr;44(4):1716–21.
137. Harada T, Harada C, Nakamura K, Quah H-MA, Okumura A, Namekata K, et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest*. 2007 Jul;117(7):1763–70.
138. Grimm C, Willmann G. Hypoxia in the eye: a two-sided coin. *High Alt Med Biol*. 2012 Sep;13(3):169–75.
139. Kaur C, Foulds WS, Ling E-A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):879–89.
140. Dong A, Xie B, Shen J, Yoshida T, Yokoi K, Hackett SF, et al. Oxidative stress promotes ocular neovascularization. *J Cell Physiol*. 2009 Jun;219(3):544–52.
141. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol*. 2007 Mar;184(1-2):53–68.
142. Lieven CJ, Hoegger MJ, Schlieve CR, Levin LA. Retinal ganglion cell axotomy induces an increase in intracellular superoxide anion. *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2006 Apr;47(4):1477–85.
143. Liang F-Q, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2003 Apr;76(4):397–403.
144. Tanito M, Brush RS, Elliott MH, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE. High levels of retinal membrane docosahexaenoic acid increase susceptibility to stress-induced degeneration. *J Lipid Res*. 2009 May;50(5):807–19.

145. Miceli M V, Liles MR, Newsome DA. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis. *Exp Cell Res.* 1994 Sep;214(1):242–9.
146. Tate DJ, Miceli M V, Newsome DA. Phagocytosis and H₂O₂ induce catalase and metallothionein gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 1995 Jun;36(7):1271–9.
147. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):115–34.
148. Kergoat H, Hérard M-E, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2006 Dec;47(12):5423–7.
149. Lieven CJ, Vrabec JP, Levin LA. The effects of oxidative stress on mitochondrial transmembrane potential in retinal ganglion cells. *Antioxid Redox Signal.* 2003 Oct;5(5):641–6.
150. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM. Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology.* 1990 Oct;97(10):1321–8.
151. Donati G, Kapetanios A, Dubois-Dauphin M, Pournaras CJ. Caspase-related apoptosis in chronic ischaemic microangiopathy following experimental vein occlusion in mini-pigs. *Acta Ophthalmol.* 2008 May;86(3):302–6.
152. Wang X, Niwa M, Hara A, Matsuno H, Kawase K, Kozawa O, et al. Neuronal degradation in mouse retina after a transient ischemia and protective effect of hypothermia. *Neurol Res.* 2002 Oct;24(7):730–5.
153. Bonne C, Muller A, Villain M. Free radicals in retinal ischemia. *Gen Pharmacol.* 1998 Mar;30(3):275–80.
154. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006 Mar;47(3):1126–41.
155. Harrison TJ, Abbasi CO, Khraishi TA. Purtscher retinopathy: an alternative etiology supported by computer fluid dynamic simulations. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2011 Jan;52(11):8102–7.
156. Porciatti V, Ventura LM. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol.* 2012 Dec;32(4):354–8.

157. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin C. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 2009 Jan;37(1):90–9.
158. Lang GE. Optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol.* 2007 Jan;39:31–47.
159. De Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2003 Nov 1;28(21):2067–9.
160. Leitgeb R, Hitzenberger C, Fercher A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Opt Express.* 2003 Apr 21;11(8):889–94.
161. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express.* 2003 Sep 8;11(18):2183–9.
162. Van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2007 Jan;26(1):57–77.
163. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009 Dec;116(12):2305–14.e1–2.
164. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, Wojtkowski M, et al. Peripapillary nerve fiber layer thickness profile determined with high speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography high-density scanning. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jul;48(7):3154–60.
165. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Dec;4(12):664–75.
166. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jun;93(6):775–81.
167. Mylonas G, Ahlers C, Malamos P, Golbaz I, Deak G, Schuetze C, et al. Comparison of retinal thickness measurements and segmentation performance of four different spectral and time domain OCT devices in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2009 Nov;93(11):1453–60.

168. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Mar;24(2):150–61.
169. Bouma BE, Yun S-H, Vakoc BJ, Suter MJ, Tearney GJ. Fourier-domain optical coherence tomography: recent advances toward clinical utility. *Curr Opin Biotechnol*. 2009 Feb;20(1):111–8.
170. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004 Nov;138(5):732–9.
171. Voo I, Mavrofrides EC, Puliafito CA. Clinical applications of optical coherence tomography for the diagnosis and management of macular diseases. *Ophthalmol. Clin North Am*. 2004 Mar;17(1):21–31.
172. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2011 Apr;52(5):2425–36.
173. Folio LS, Wollstein G, Schuman JS. Optical coherence tomography: future trends for imaging in glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2012 May;89(5):E554–62.
174. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009 Feb;93(2):139–43.
175. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):177–89.
176. Altıntaş O, Işeri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*. 2008 Mar;116(2):137–46.
177. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jun;127(6):737–41.
178. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Oct 16;69(16):1603–9.

179. Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, et al. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye (Lond)*. 2005 May;19(5):575–9.
180. Cronemberger MF, Polati M, Debert I, Mendonça TS, Souza-Dias C, Miller M, et al. Prevalence of refractive errors in Möbius sequence. *Arq Bras Oftalmol*. 2013 Aug;76(4):237–9.
181. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996 Sep;114(9):1079–84.
182. Spijkerboer AW, Utens EMWJ, De Koning WB, Bogers AJJC, Helbing WA, Verhulst FC. Health-related Quality of Life in children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Qual Life Res*. 2006 May;15(4):663–73.
183. Young RW, Bok D. Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process. *J Cell Biol*. 1969 Aug;42(2):392–403.
184. Isenberg SJ, McRee WE, Jedrzynski MS. Conjunctival hypoxia in diabetes mellitus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1986 Oct;27(10):1512–5.
185. Isenberg SJ, McRee WE, Jedrzynski MS, Gange SN, Gange SL. Effects of sickle cell anemia on conjunctival oxygen tension and temperature. *Arch Intern Med*. 1987 Jan;147(1):67–9.
186. Ditzel J, Duckers J. The bulbar conjunctival vascular bed in diabetic children. *Acta Paediatr*. 1957 Nov;46(6):535–52.
187. Alfonso F, Dutary J, Paulo M, Gonzalo N, Pérez-Vizcayno MJ, Jiménez-Quevedo P, et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart*. 2012 Aug;98(16):1213–20.
188. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2008 Jan;48(4):29–45.
189. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Sep;20(5):563–93.

190. Kaliner E, Cohen MJ, Miron H, Kogan M, Blumenthal EZ. Retinal nerve fiber layer split bundles are true anatomic variants. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2259–64.
191. Pocock GM, Aranibar RG, Kemp NJ, Specht CS, Markey MK, Rylander HG. The relationship between retinal ganglion cell axon constituents and retinal nerve fiber layer birefringence in the primate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Nov;50(11):5238–46.
192. Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Konno S, Saito H, Iwase A, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography in ophthalmologically normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 2010 Nov;128(11):1420–6.
193. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol*. 1969 Nov;53(11):721–48.
194. Hood DC, Fortune B, Arthur SN, Xing D, Salant JA, Ritch R, et al. Blood vessel contributions to retinal nerve fiber layer thickness profiles measured with optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2008;17(7):519–28.
195. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Nov;26(6):688–710.
196. Hood DC, Salant JA, Arthur SN, Ritch R, Liebmann JM. The location of the inferior and superior temporal blood vessels and interindividual variability of the retinal nerve fiber layer thickness. *J Glaucoma*. 2010 Mar;19(3):158–66.
197. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2002 Jan;19(1):197–207.
198. Cervia D, Casini G. The neuropeptide systems and their potential role in the treatment of mammalian retinal ischemia: a developing story. *Curr Neuropharmacol*. 2013 Jan;11(1):95–101.
199. Savitz SI, Dhallu MS, Malhotra S, Mammis A, Ocava LC, Rosenbaum PS, et al. EDG receptors as a potential therapeutic target in retinal ischemia-reperfusion injury. *Brain Res*. 2006 Nov 6;1118(1):168–75.

200. Fernandez DC, Bordone MP, Chianelli MS, Rosenstein RE. Retinal neuroprotection against ischemia-reperfusion damage induced by postconditioning. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Aug;50(8):3922–30.
201. Scanlon PH, Stratton IM, Histed M, Chave SJ, Aldington SJ. The influence of background diabetic retinopathy in the second eye on rates of progression of diabetic retinopathy between 2005 and 2010. *Acta Ophthalmol.* 2013 Aug;91(5):e335–9.



APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento. Em caso de dúvida procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP): Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista. Recife-PE. CEP: 50070-550. Telefone: 21224100.

Título: Avaliação da *camada de fibras nervosas da retina* em portadores de cardiopatia congênita

Orientador: Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

Pesquisador Responsável: Maria Cecília de Aguiar Remígio

Contato do pesquisador: Fundação Altino Ventura – Rua da Soledade, 170- Boa Vista

Fone: (81) 33024300 fav@fundacaoaltinoventura.org.br

Unidade: Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco -UFPE

Av. Prof. Moraes Rego, s/n CEP: 50690-901 – Recife/PE. Fone: 32718519.

O objetivo deste estudo é avaliar se há dano ocular em portadores de cardiopatia congênita. Os pacientes com diagnóstico da doença serão encaminhados à Fundação Altino Ventura (FAV) para exame oftalmológico e depois será realizado um exame de imagem -Tomografia de Coerência Ótica – indolor e de não contato, com tempo de duração de 10 minutos, que irá quantificar se há dano nas estruturas oculares. O registro das imagens será armazenado na FAV e será de responsabilidade do pesquisador. A realização destes procedimentos não representará qualquer risco de ordem física para o paciente.

Eu _____, RG Nº _____, aceito a participação como voluntário (a) nesta pesquisa científica, e estou ciente de que a minha identidade e privacidade serão mantidas em sigilo com a garantia de esclarecimentos suficientes antes e durante o curso da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento. Estou ciente que esta pesquisa não colocará em risco a minha vida e minha saúde, pois ela será realizada em condições corretas seguindo exigências de normas técnicas e por profissional qualificado. Compreendo também a importância e os benefícios pelos esclarecimentos que esta pesquisa irá trazer sobre cardiopatia congênita e melhorias no tratamento dos portadores da doença.

Recife ____ de _____ de 20__

Paciente

*Responsável (em caso de ser necessário)

Pesquisador



Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas :

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

APÊNDICE B

Artigo submetido em dezembro de 2013 ao *EYE* - em processo de análise.

ORIGINAL ARTICLE

MACULAR AND PERIPAPILLARY RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Financial interest: None

M^a Cecília de Aguiar Remígio¹, Carlos Teixeira Brandt², Cleusa Cavalcanti Lapa Santos³, Tiago Eugênio Faria e Arantes⁴

¹ Master of Science in Surgery, UFPE, Brazil.

² PhD, Full Professor, Head Division of Pediatric Surgery, UFPE, Brazil.

³ Master of Science, Full Professor, Head Division of Pediatric Cardiology, UFPE, Brazil.

⁴ PhD, Medical Assistant, Retina and Uveitis Service, Fundação Altino Ventura, Brazil

Correspondence: M^a Cecilia. Ophthalmology Service of the Fundação Altino Ventura, FAV, Pernambuco, Brasil. E-mail: ceciliaremigio@hotmail.com.br

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the retinal nerve fiber layer measurements in patients with cyanotic congenital heart disease with spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Methods: It was performed a prospective, analytic, cross-sectional study. Thirty patients (18 females and 12 males, mean age 10.9 years) with cyanotic congenital heart disease and sixty (35 female and 25 male, mean age 11.2 years) healthy controls matched for age, race and socio-economic conditions. Complete ophthalmologic examination was performed and macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements thickness were obtained by optical coherence tomography (RTVue-OCT). Institutional ethics committee approved the study, and written informed consent was obtained from all participants.

Results: The study demonstrated that the macular thickness and regional distributions were significantly thinner in patients with cyanotic congenital heart disease than in controls ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in peripapillary RNFL thickness between the two groups; except the upper quadrant.

Conclusions: The significant decrease in nerve fiber layer of the retina in the macular region and regional distributions in patients with cyanotic congenital heart disease may represent the damage caused by the effect of low oxygen saturation.

Keywords: Optical coherence tomography; Nerve fibers/pathology; Retina.

INTRODUCTION

Congenital anomalies of the heart and great vessels are among the most frequent major congenital malformations¹⁻³. In cyanotic congenital heart disease (CHD) a significant right-to-left shunting produces a large number of physiologic disturbances because of the tissue chronic hypoxemia. Most disturbances result from deficient oxygen transport into the systemic circulation^{4,5}.

Ophthalmologic studies in patients with congenital heart disease are few and generally focus on cardiac anomalies, small case series and review of the literature⁶⁻²⁰. Strabismus, optic nerve hypoplasia and amblyopia have been reported, as was documented in association with ptosis and congenital cataract⁷. Papilloedema, retinal vessel dilation and tortuosity were observed in patients with cyanotic congenital heart disease^{12,19,20}.

The optic nerve and the retina have blood flow that varies according to local metabolic demand. It is known that there is a close relationship between neural activity and levels of capillary perfusion, with loss of ganglion cells and thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL)²¹⁻²⁴.

The importance of evaluating the RNFL is largely documented in the early diagnosis of eye damage using the optical coherence tomography (OCT), diagnostic imaging technology that performs high resolution, cross-sectional imaging of biological tissues. In ophthalmology, qualitative assessment of retinal morphology by OCT is commonly used for detection and monitoring of diseases such as glaucoma, macular holes and age-related macular degeneration²⁵.

The purpose of this study was to evaluate the retinal nerve fiber layer in congenital heart disease patients.

METHODS

The index study design a prospective observational investigation designed to evaluate macular thickness and peripapillary RNFL thickness in 30 CHD subjects (group 1) and in 60 normal subjects (group 2) using spectral domain (SD) OCT. Both eyes were studied. The participants were recruited from the Pediatric Cardiology Service of the “Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira” and the healthy controls were recruited from patients’ relatives or from those who searched the Ophthalmology Service of the Fundação Altino Ventura for routine eye examination.

The institutional review board approved the study, and written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all patients prior to enrolment.

The diagnosis of CHD was established by clinical history, physical examination, electrocardiogram, chest radiography, echocardiography or cardiac catheterization by one of the researchers. To be

enrolled, CHD subjects had to have no other etiology than cardiac responsible for triggering systemic hypoxia. The inclusion criteria for all participants were a best-corrected visual acuity of 20/40 or better, a spherical refraction within 5.0 diopters (D), cylinder correction within 3.0 D and good quality of images of the OCT. The exclusion criteria included media opacities that might interfere with fundus imaging, a history of glaucoma or other ocular disease that could affect the retinal thickness measurements and any systemic disease that can cause hypoxemia / cyanosis.

All patients underwent a full ophthalmological assessment, including visual-acuity testing, slit lamp biomicroscopy, fundus examination, indirect ophthalmoscopy, intraocular pressure measurements and evaluation of ocular alignment. Cycloplegic refraction was performed using retinoscopy by a same ophthalmologist. All scans were performed by a single skilled technician using a SD-OCT RTVue-100 (Optovue Inc, Fremont, California, USA).

Instrumentation

RTVue software version 4.0 (Model RT 100; Optovue Inc) uses a scanning laser diode to emit a scan beam with a wavelength of 840 ± 10 nm to provide images of ocular microstructures. In this study, the MM5 (macular map 5x5mm) scan and RNFL thickness (3.45) protocols were used.

The MM5 scan protocol evaluates the macular retinal thickness map with a 5 X 5 mm square grid centered on fixation. The fields of the central area of the retina are described as the nine early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) subfields²⁶. The thickness of the fovea and macular center of the four quadrants of the inner and outer macular thickness were described for each patient. Retinal thickness measurements were taken between the vitreoretinal interface and the edge defined by the mean value of the maximum reflectance of the retinal pigment epithelium.

The RNFL scan pattern completes circular scans at a diameter of 3.45 mm, targeted around the optic nerve head, and measurements were described as average RNFL and RNFL in the inferior, temporal, superior and nasal quadrants. The RNFL thickness of each circular scan was measured and displayed.

The scans were assessed for signal strength indices (SSIs), image centration, and correct RNFL limits drawn in the color cross-section. Scans with signal strength less than 45 were considered unacceptable and were not included in the analyses. Images also were excluded from the analyses if they were visibly decentered with segmentation error and movement artifacts or did not have normal-appearing color cross-sections.

Statistical Analyses

The SPSS 16.0 statistical package for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL) was used for the data analysis. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. To check the differences of means within groups and

with the variables under analysis normal or approximately normal distribution was used "t" test for unpaired samples calculation. To verify the association between qualitative variables was used chi square test that evaluates the data from a sample are compatible with a hypothetical distribution. For each subject, both eyes were enrolled in the study; generalized estimating equations (GEE) models were performed to account for the correlation between eyes of the same patient. *P* values of less than 0.05 were taken to indicate statistical significance.

RESULTS

A total of 60 (120 eyes) control subjects and 30 (60 eyes) with CHD were enrolled in the study. The demographics and clinical characteristics of the study subjects are shown in [Table 1](#).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients (group 1 and group 2)

	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n=60)	<i>p</i>
Age *	10.9 ± 5.1	11.2 ± 2.9	0.766 ¹
Sex			
male	12 (40.0%)	25 (41.7%)	0.880 ²
female	18 (60.0%)	35 (58.3%)	
Spherical equivalent	-0.6 ± 1.2	-0.2 ± 0.8	<0.088 ¹
Hemoglobin	19.9 ± 2.2	NA ***	
Hematocrit	61.8 ± 6.2	NA	
Saturation	73.1 ± 7.6	NA	

*Values expressed in years as mean ± standard error; **Values expressed in diopters as mean ± standard error;

**NA: not applicable

¹T-test; ²Chi-square test

Twelve patients had undergone prior palliative surgery but without resolution of cyanosis. The cardiac categories are shown in [Table 2](#).

Ophthalmological findings of the CHD subjects were: conjunctival hyperemia associated with vascular engorgement in 15 patients, lenticular opacities that did not compromise the visual axis in 2 patients, peripalpebral fistula in the region associated with obstruction of the lacrimal system in one patient. Regarding the presence of heterotropias, in group 1 was observed one patient with exotropia; no paresis or nystagmus were found. Data obtained from fundus examination showed retinal vascular abnormalities (tortuosity) in all CHD patients. No anomalies of the anterior parts or media were found in group 2; no fundus anomalies were seen by indirect ophthalmoscopy.

Table 2. Distribution of the congenital heart disease

	n	%
Tetralogy of Fallot	6	20.0
Univentricular heart with pulmonary atresia/stenosis	6	20.0
Double-outlet right ventricle with pulmonary stenosis	4	13.3
VSD ¹ and pulmonary atresia	4	13.3
Single ventricle with PAH ²	2	6.7
Congenitally corrected transposition with VSD ¹ and pulmonary stenosis	2	6.7
Congenitally corrected transposition with VSD ¹ and pulmonary atresia	2	6.7
Double outlet right ventricle with PAH ²	1	3.3
Ebstein's anomaly of the tricuspid valve	1	3.3
Hypoplastic RV ³ and atrial septal defect	1	3.3
Complete atrioventricular septal defect and pulmonary stenosis	1	3.3
Total	30	100

¹VSD: Ventricular septal defect; ²PAH: pulmonary arterial hypertension; ³RV: right ventricle

The fovea thickness was 187.00 μ m in group 1 and 236.95 μ m in group 2 ($p < 0.001$). Significant differences were also found in the four quadrants of the inner and outer macular thickness ([Table 3](#)).

Table 3. RFNL thickness in group1 and group 2.*

	Group 1 (n = 60)	Group 2 (n = 120)	p
fovea	187.0 $\pm$ 4.4	236.9 $\pm$ 2.7	<0.001
inner temporal	259.3 $\pm$ 2.9	304.7 $\pm$ 1.8	<0.001
inner superior	272.5 $\pm$ 2.8	322.5 $\pm$ 1.8	<0.001
inner nasal	269.6 $\pm$ 3.2	319.3 $\pm$ 2.1	<0.001
inner inferior	269.1 $\pm$ 2.9	316.0 $\pm$ 1.7	<0.001
outer temporal	227.0 $\pm$ 3.8	286.1 $\pm$ 1.6	<0.001
outer superior	246.1 $\pm$ 3.6	301.2 $\pm$ 2.4	<0.001
outer nasal	262.4 $\pm$ 2.8	313.3 $\pm$ 1.8	<0.001
outer inferior	236.2 $\pm$ 3.3	288.0 $\pm$ 1.5	<0.001

*Values expressed in micrometers as mean $\pm$ standard error of mean (calculated by model GEE)

The mean RNFL thickness was 117.60 μm in group 1 and 115.26 μm in group 2. The analysis for RNFL quadrants revealed no statistically significant differences in measures; except for the upper quadrant ($p:0.021$) ([Table 4](#)).

Table 4. RFNL thickness in group1 and group 2.*

	Group 1 (n = 60)	Group 2 (n = 120)	p
Mean RFNL	117.6 $\pm$ 2.6	115.2 $\pm$ 1.3	0.430
Temporal	80.3 $\pm$ 2.7	82.0 $\pm$ 1.3	0.584
Superior	153.2 $\pm$ 3.7	142.9 $\pm$ 2.4	0.021
Nasal	90.2 $\pm$ 4.4	85.6 $\pm$ 1.7	0.332
Inferior	146.3 $\pm$ 4.7	148.6 $\pm$ 2.3	0.658

*Values expressed in micrometers as mean $\pm$ standard error of mean (calculated by model GEE)

CONCLUSIONS

This cross-sectional study is, to our knowledge, the first reported quantitative comparison of retinal thickness measurements obtained with a SD-OCT system in CHD patients and healthy controls.

In cyanotic congenital heart disease, the major pathophysiological aspect is the presence of cyanosis due to poor arterial saturation. It does not represent just a congenital cardiac malformation but a multisystem systemic disorder affecting several organs and tissues, including the vision²⁷.

This study observed the presence of retinal vascular tortuosity and venous dilatation in all patients from group 1. Numerous studies of the ocular circulation have shown that congenital cardiac disorders may have effects on the retinal vasculature⁷⁻¹². It has been suggested that subjects with high hematocrit and low oxygen saturation may account for the tortuosity. Our data showed that CHD subjects had hematocrit levels and saturation values quite changed with averages of 61.8% and 73.1% respectively. This may corroborate the hypothesis that was predicted by other authors.

Despite the presence of retinal vascular abnormalities, the present study underestimates the incidence of ophthalmological findings probably because the lack of genetic disorders associated with this sample. Previous research with CHD subjects and chromosomal abnormalities have shown a large percentage of ocular findings, such as optic nerve hypoplasia, coloboma of optic disc or choroid, congenital glaucoma, strabismus, trichomegaly, megalopapilla^{7,13,14}. This may be related to a possible embryologic link between the ocular and cardiac defect.

In respect to data obtained by OCT a significant difference in retinal thickness measurements were present between CHD patients and control subjects. These findings may represent the damage caused by the effect of low saturation.

The structural and functional integrity of the retina depends on a regular oxygen supply. Being one of the most metabolically active tissues, retina consumes oxygen more rapidly than other tissues. The neuronal retinal cell requires a suitable environment provided by cellular barriers that separate functional compartments, keeps its homeostasis, control the oxygen delivery and transport of metabolic substrate. The hemodynamic properly regulated requirement is essential for the structural and functional integrity of the retina²²⁻²⁴.

Hypoxia is known to induce HIF-1 α and its target genes such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide synthase (NOS) in many tissues²⁸. Overproduction of these factors has been implicated in neuronal death in hypoxic-ischemic conditions. In addition, enhanced extracellular accumulation of glutamate and inflammatory cytokines damage the neurons. Retinal ganglion cells (RGCs) have been reported to be particularly sensitive to systemic hypoxic stress²⁹.

Our study also observed that superior quadrant peripapillary RNFL in CHD group was significant thicker compared to the healthy controls. Vascular changes present in this group, already well documented by several authors⁷⁻¹², may contribute to this layer increased thickness especially in a location with a large vascular density, such as the optic nerve.

Recent evidence suggests that the location of the superior and inferior temporal blood vessels (BV) may account for a portion of these ocular findings. The location of the major peaks in the RNFL profiles coincide with the approximate location of the superior and inferior temporal BVs. In part, this is due to the direct contribution of these BVs to RNFL thickness as measured by OCT and, in part, due to the correlation between the location of these BVs and the location of the arcuate bundles³⁰.

Regarding the thickness of the RNFL in the others peripapillary regions differences were not observed between groups. The presence of vascular changes, previously mentioned, could affect the analysis, not allowing the observation of a possible decrease in RNFL thickness in this area. Since the measures were performed in patients with an average age of 11 years, raises the hypothesis that there was no evolution time enough for the damage could have already been evidenced in this region.

The results of this study agree with the hypothesis that systemic hemodynamic alterations in patients with congenital heart disease, secondary to cyanosis, may lead to structural abnormalities in the retina. This can be reflected in the loss of axonal population in patients with a low degree of saturation for prolonged periods and consequent reduction of RNFL thickness.

Medical advances in pediatric cardiac care have permitted prolonged survival of adult patients born with CHD. This population requires a multidisciplinary approach to improve the knowledge acquired in various pathophysiological situations. In conclusion, SD-OCT measurements show a significant decrease in macular thickness in cardiac patients when compared with control group. This finding supports the hypothesis that damage to the retina may occur by low saturation effect, leading to

structural abnormalities that are, at least partially, responsible for the measurements observed by OCT. This study have added both qualitative and quantitative dimension in the management of ocular disorders in this growing population.

REFERENCES

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):1890–900.
2. Bédard E, Shore DF, Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: a 2008 overview. *Br. Med. Bull.* 2008 Jan;85:151–80.
3. Mettler BA, Peeler BB. Congenital heart disease surgery in the adult. *Surg. Clin. North Am.* 2009 Aug;89(4):1021–32, xi. 4.
4. Daniels SR. Development in children with congenital heart disease. *J. Pediatr.* 2010 Feb 1;156(2):A1.
5. Pillutla P, Shetty KD, Foster E. Mortality associated with adult congenital heart disease: Trends in the US population from 1979 to 2005. *Am. Heart J.* 2009 Nov;158(5):874–9.
6. Larned DC, Flanagan JC, Nelson LE, Harley RD, Wilson TW. The association of congenital ptosis and congenital heart disease. *Ophthalmology.* 1986 Apr;93(4):492–4.
7. Mansour a M, Bitar FF, Traboulsi EI, Kassak KM, Obeid MY, Megarbane a, et al. Ocular pathology in congenital heart disease. *Eye (Lond).* 2005 Jan;19(1):29–34.
8. Petersen RA, Rosenthal A. Retinopathy and papilledema in cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics.* 1972 Feb;49(2):243–9.
9. Johns KJ, Johns JA, Feman SS. Retinal vascular abnormalities in patients with coarctation of the aorta. *Arch. Ophthalmol.* 1991 Sep;109(9):1266–8.
10. Crowe RJ, Kohner EM, Owen SJ, Robinson DM. The retinal vessels in congenital cyanotic heart disease. *Med. Biol. Illus.* 1969 Apr;19(2):95–9.
11. Tsui I, Shamsa K, Perloff JK, Lee E, Wirthlin RS, Schwartz SD. Retinal vascular patterns in adults with cyanotic congenital heart disease. *Semin. Ophthalmol.*;24(6):262–5.
12. VanderVeen DK, Pasquale LR, Fulton AB. Central retinal vein occlusion in a young child with cyanotic heart disease. *Arch. Ophthalmol.* 1997 Aug;115(8):1077.
13. Stirn Kranjc B. Ocular abnormalities and systemic disease in Down syndrome. *Strabismus.* 2012 Jun;20(2):74–7.
14. Ming JE, Russell KL, Bason L, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003 Dec 15;123A(3):249–52.

15. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur. Heart J.* 2013 May 10;34(17):1270–8.
16. Bianca S, Barrano B, Barone C, Cataliotti A, Indaco L, Boemi G, et al. Congenital cataract and heart septal defects: are contiguous or reciprocally influenced genes involved? *Congenit. Heart Dis.* ;4(3):196–7.
17. Chen SC, D'Souza N. Familial tetralogy of Fallot and glaucoma. *Am. J. Med. Genet.* 1990 Sep;37(1):40–1.
18. Magli A, Ambrosio G, François J. Ocular coloboma with congenital heart disease in the absence of chromosomal abnormalities. *Ophthalmologica.* 1980 Jan;181(3-4):195–202.
19. Mojtaba Golzan S, Leaney J, Cordina R, Avolio A, Celermajor DS, Graham SL. Spontaneous retinal venous pulsatility in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart Vessels.* 2012 Nov;27(6):618–23.
20. Goel N, Kumar V, Seth A, Ghosh B. Proliferative retinopathy in a child with congenital cyanotic heart disease. *J. AAPOS. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus;* 2010 Oct;14(5):455–6.
21. Neufeld AH, Kawai S ichiro, Das S, Vora S, Gachie E, Connor JR, et al. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp. Eye Res.* 2002 Nov ;75(5):521–8.
22. Garhofer G, Werkmeister R, Dragostinoff N, Schmetterer L. Retinal blood flow in healthy young subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012 Feb;53(2):698–703.
23. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012 Jan;31(1):89–119.
24. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can. J. Ophthalmol.* 2008 Jun;43(3):317–21.
25. Al-Mujaini A, Wali UK, Azeem S. Optical coherence tomography: clinical applications in medical practice. *Oman Med J.* 2013 Mar;28(2):86-91.
26. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch. Ophthalmol.* 1996 Sep;114(9):1079–84.
27. Ucla A, Congenital A, Disease H. Cyanotic congenital heart disease is a multisystem systemic disorder. *Exp Clin Cardiol.* 1999;4(2):77–9.
28. Bernaudin M, Nedelec AS, Divoux D, et al. 2002. Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22:393–403.
29. Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. 2006. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47:5423–7.

30. Hood DC, Salant JA, Arthur SN, Ritch R, Liebmann JM. The location of the inferior and superior temporal blood vessels and interindividual variability of the retinal nerve fiber layer thickness. *J Glaucoma*. 2010 Mar;19(3):158-66.



ANEXO

ANEXO A - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1899 intitulado **“Avaliação da camada de fibras nervosas da retina em portadores de cardiopatia congênita cianótica”** apresentado pela pesquisadora **Maria Cecília de Aguiar Remigio** foi **APROVADO AD REFERENDUM** pelo Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em 26 de outubro de 2010.

Recife, 26 de outubro de 2010.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5013 de 14/05/64
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelho, 300 Boa Vista
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550
PABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br