



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

ALEXANDRE PAASHAUS DA COSTA PINTO

**INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE DILUIÇÃO DO C3F8 EM VITRECTOMIAS PARA  
TRATAMENTO DO BURACO DE MÁCULA: ENSAIO CLÍNICO**

RECIFE

2021

ALEXANDRE PAASHAUS DA COSTA PINTO

**INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE DILUIÇÃO DO C3F8 EM VITRECTOMIAS PARA  
TRATAMENTO DO BURACO DE MÁCULA: ENSAIO CLÍNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

Recife

2021

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

P659i Pinto, Alexandre Paashaus da Costa  
Influência do método de diluição do C3F8 em vitrectomias para  
tratamento do buraco de mácula: ensaio clínico/ Alexandre Paashaus  
da Costa Pinto. – 2021.  
70 f.

Orientador: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,  
Centro de Ciências Médicas- CCM. Programa de Pós-Graduação em  
Cirurgia. Recife, 2021.

Inclui referências, apêndice e anexo.

1. Vitrectomia. 2. Gases. 3. Farmacocinética. 4. Cirurgia geral. 5.  
Tomografia de coerência óptica I. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira  
(Orientador). II. Título.

616.07 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2021-162)

**“INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE DILUIÇÃO NA DURAÇÃO INTRAOCULAR DO C3F8 VITRECTOMIAS PARA TRATAMENTO DO BURACO DE MÁCULA: ENSAIO CLÍNICO.”**

**ALEXANDRE PAASHAUS DA COSTA PINTO**

**NÍVEL: MESTRADO**

**APROVADA EM: 15/07/2021**

**ORIENTADOR INTERNO: RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

Participação por videoconferência  
**PROF. Dr. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA**  
**Centro de Ciências Médicas/UFPE**

Participação por videoconferência  
**PROF. Dr. THIAGO FREIRE PINTO BEZERRA**  
**Centro de Ciências Médicas/UFPE**

Participação por videoconferência  
**PROFa. Dra. MARIA CECÍLIA DE AGUIAR REMÍGIO**  
**Departamento de Cirurgia/UFPE**

Dedico aos meus pais, como retribuição ao amor e carinho sempre dedicados a mim — eles sempre foram os principais incentivadores para que fosse em busca dos meus objetivos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, fonte de inspiração, que sempre me acompanhou ao longo da jornada da vida.

Aos meus pais, sempre presentes, maiores incentivadores e exemplos que me norteiam todos os dias nessa caminhada, eterna gratidão.

Ao meu grande amigo Rafael, que esteve ao meu lado desde o momento da inscrição para a seleção até a última revisão da dissertação, sempre me apoiando e me incentivando a concretizar este projeto.

Ao meu amigo Prof. Dr. Daniel Pascoalino, por todo o apoio dado e por toda a orientação para a concretização deste projeto.

Ao Daniel, aluno da graduação, pelo suporte e pelas dicas fornecidas.

Aos demais familiares e amigos, pelo amor, carinho, incentivo e apoio em todos os momentos.

Ao meu amigo e orientador, Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira, principal incentivador e fonte de toda a inspiração para elaboração, execução e finalização deste projeto.

*“Se você quer os acertos, esteja  
preparado para os erros.”*  
(YASTRZEMSKI, 1983, p 90.)

## RESUMO

O buraco macular (MH) é um defeito da retina foveal envolvendo sua espessura total, desde a membrana limitante interna (ILM) até o segmento externo da camada fotorreceptora. O objetivo deste trabalho foi comparar, por meio de ensaio clínico, duas técnicas de introdução de gás C3F8 na cirurgia de vitrectomias para tratamento do buraco de mácula. O estudo foi composto por 26 indivíduos, por meio de ensaio clínico duplo-mascarado randomizado, submetidos à cirurgia de vitrectomia para buraco macular. Os voluntários foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 13 indivíduos. O grupo 1 foi o de injeção intravítrea de 0.9–1.0 ml de C3F8 a 100%, e o grupo 2 foi o de injeção de 15–20 ml C3F8 a 20%. A mediana da duração intraocular do gás nos indivíduos que receberam C3F8 foi 31 dias no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 34 dias no grupo que recebeu 15–20 ml a 20%. A mediana do ganho de letras na acuidade visual corrigida para longe nos indivíduos que receberam C3F8 foi 20 letras no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 12.5 letras no grupo que recebeu 15–20 ml a 20%. A mediana da pressão intraocular no 1º dia pós-operatório nos indivíduos que receberam C3F8 foi 13.0 (3; 6–24) mmHg no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 12.0 (5; 9–22) mmHg no grupo que recebeu 15–20 ml a 20%. A mediana da pressão intraocular na 26ª semana pós-operatória nos indivíduos que receberam C3F8 foi 16 mmHg no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 14 mmHg no grupo que recebeu 15–20 ml a 20% ( $p = .418$ ). Com relação ao sucesso anatômico primário (desfecho primário), nos indivíduos que receberam C3F8 foi 11/13 (84,6%) no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 11/13 (84,6%) no grupo que recebeu 15–20 ml a 20%. Assim, pode-se concluir que o gás C3F8 na concentração de 0.9-1.0 ml a 100% apresenta-se como alternativa, tendo o mesmo efeito terapêutico que a concentração tradicional, possibilitando uma cirurgia igualmente eficiente, mais econômica e que permite o acesso a um maior número de indivíduos.

**Palavras-chave:** vitrectomia; gases; farmacocinética; cirurgia; tomografia de coerência óptica (OCT).

## ABSTRACT

The macular hole (MH) is a defect of the foveal retina involving its full thickness, from the inner limiting membrane (ILM) to the outer segment of the photoreceptor layer. The aim of this study was to compare, through a clinical trial, the injection of small amounts of undiluted C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> versus the traditional injection of larger volumes of pre-diluted C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> in vitrectomy surgery for macula hole treatment. This double-masked randomized controlled clinical trial included 26 individuals who underwent vitrectomy surgery for macular hole. The individuals were randomly distributed into two groups of 13. Group 1 received an intravitreal injection of 0.9–1.0 ml of 100% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, and group 2 received 15–20 ml of 20% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, so that the final intravitreal concentration was around 12%–18% in all individuals. The median intraocular gas duration was 31 days in the group that received 0.9–1.0 mL of 100% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> and 34 days in the group that received 15–20 mL of 20% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>. The median letter gains in CDVA for the 26<sup>th</sup> postoperative week were 20 letters in the group that received 0.9–1.0 mL of 100% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> and 12.5 letters in the group that received 15–20 mL of 20% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>. The median intraocular pressure (IOP) on the 1<sup>st</sup> postoperative day was 13 mmHg in the group that received 0.9–1.0 mL of 100% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> and 12 mmHg in the group that received 15–20 mL of 20% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>. The median IOP at the 26<sup>th</sup> postoperative week was 16 mmHg in the group that received 0.9–1.0 mL of 100% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> and 14 mmHg in the group that received 15–20 mL of 20% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>. The primary anatomical success was 11/13 (84.6%) in the group that received 0.9–1.0 mL of 100% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> and 11/13 (84.6%) in the group that received 15–20 mL of 20% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>. We conclude that, in eyes between 21 and 26 mm of LA, the use of C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> gas in a small undiluted volume (0.9-1.0 ml at 100%) is an alternative, with the same therapeutic effect as the traditional concentration, enabling equal efficiency and costing 3 times less than the diluted form, resulting in a more economical surgery which would allow access to a greater number of individuals.

**Keywords:** vitrectomy; gases; pharmacokinetics; surgery; optical coherence tomography (OCT).

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Imagem ilustrativa de buraco de mácula e fotografias de TCO.....	20
Fluxograma 1 – Recrutamento do estudo.....	47
Gráfico 1 – Curva de sobrevivência da duração intraocular do C <sub>3</sub> F <sub>8</sub> .....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Classificação dos buracos maculares por Gass.....	18
Tabela 2	–	Classificação dos buracos maculares de acordo com International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS).....	19
Tabela 3	–	Dados pré-operatórios de acordo com o grupo de intervenção .....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Angiografia fluoresceínica
AL	Comprimento axial
BM	Buraco macular
BBG	Azul brilhante G
CDVA	Acuidade visual corrigida para longe
C3F8	Perfluoropropano
DP	Desvio padrão
EMC	Edema macular cistóide
EPR	Epitélio pigmentar da retina
ETDRS	Estudo de retinopatia diabética de tratamento precoce
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FTMH	Buraco macular de espessura total
ICG	Indocianina verde
IQR	Intervalos interquartílicos
IVTS	International vitreomacular traction study
MLI	Membrana limitante interna
NVC	Neovascularização de coroide
PIO	Pressão intraocular
SF6	Hexafluoreto de enxofre
TCO	Tomografia de coerência óptica
TGF-beta	Fator de crescimento transformador beta
TVM	Tração vitreomacular

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	17
2.1	DEFINIÇÃO .....	17
2.2	FISIOPATOLOGIA.....	17
2.3	EPIDEMIOLOGIA .....	21
<b>2.3.1</b>	<b>Frequência</b> .....	21
<b>2.3.2</b>	<b>Mortalidade/Morbidade</b> .....	21
<b>2.3.3</b>	<b>Raça</b> .....	22
<b>2.3.4</b>	<b>Sexo</b> .....	22
<b>2.3.5</b>	<b>Idade</b> .....	22
2.4	PROGNÓSTICO .....	22
2.5	HISTÓRIA.....	23
2.6	EXAME FÍSICO .....	23
<b>2.6.1</b>	<b>Oftalmoscopia direta</b> .....	24
<b>2.6.2</b>	<b>Biomicroscopia (lâmpada de fenda)</b> .....	24
<b>2.6.3</b>	<b>Watzke-Allen e os testes de feixe de mira a <i>laser</i></b> .....	24
2.7	CAUSAS .....	25
<b>2.7.1</b>	<b>Trauma</b> .....	25
<b>2.7.2</b>	<b>Alta miopia progressiva (esquise foveal)</b> .....	25
<b>2.7.3</b>	<b>Descolamento de retina regmatogênico precedente</b> .....	26
<b>2.7.4</b>	<b>Teoria de tração vitreoretiniana (buracos maculares idiopáticos)</b> .....	26
2.8	DIAGNÓSTICO.....	26
2.9	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	26
2.10	OUTROS TESTES.....	27
2.11	TRATAMENTO .....	28
<b>2.11.1</b>	<b>Tratamento cirúrgico</b> .....	29
<b>2.11.2</b>	<b>Controvérsias em torno do tratamento cirúrgico de buracos maculares.....</b> .....	33
2.12	COMPLICAÇÕES .....	38
2.13	TRATAMENTO CLÍNICO.....	39
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	40

3.1	OBJETIVO GERAL.....	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
4.1	PACIENTES.....	41
4.2.	PROCEDIMENTOS .....	42
4.3.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE A-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..</b>	<b>62</b>
	<b>ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>66</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O buraco macular (BM) é um defeito da retina foveal envolvendo sua espessura total, desde a membrana limitante interna (MLI) até o segmento externo da camada fotorreceptora. (LISTER, 1924).

O BM foi descrito pela primeira vez por Knapp, em 1869, em um paciente que sofreu traumatismo contuso no olho. Relatos de casos subsequentes e séries apontaram para episódios anteriores de trauma ocular, de forma que os dois estavam habitualmente ligados um ao outro. No entanto, ao longo deste século, os oftalmologistas reconheceram cada vez mais que essa condição ocorre mais comumente em ambientes atraumáticos, e diferenciaram esses BM dos induzidos por trauma descrevendo-os como BM idiopáticos de espessura total. Na verdade, séries de casos que remontam à década de 1970 relataram que mais de 80% dos BM são idiopáticos, e que apenas menos de 10% têm história associada de trauma ocular. (LISTER, 1924; GASS, 1995).

O potencial para uma visão melhor, assim como a chance de 12% de que o outro olho desenvolverá outro BM, levou os oftalmologistas a buscar um tratamento viável para essa condição. (SCHUMANN, 2017).

As indicações para consideração do tratamento cirúrgico dos BM são baseadas na presença de um defeito de espessura total. Uma vez que esse defeito tenha se desenvolvido, o potencial para resolução espontânea é baixo. Portanto, o manejo cirúrgico é recomendado com a documentação de um BM de espessura total em estágio 2 ou superior. Os BM do estágio 1 e os buracos lamelares são gerenciados de forma conservadora, com observação neste momento. (GONVERS; MACHEMER, 1982).

Historicamente, a terapia para BM evoluiu de intervenções farmacológicas — como ansiolíticos e vasodilatadores — para uma variedade de técnicas cirúrgicas, como cerclagem, introfleções esclerais, fotocoagulação direta das bordas dos buracos e tamponamento de gás intraocular sem o auxílio de vitrectomia. Em 1982, Gonvers e Machemer foram os primeiros a recomendar a vitrectomia, gás intravítreo e posição prona para descolamentos de retina secundários a buracos maculares. (GONVERS; MACHEMER, 1982).

Em 1991, Kelly e Wendel demonstraram que a vitrectomia, a remoção das membranas vítreas e epirretinianas corticais e o tamponamento de gás com o olhar voltado para baixo podiam tratar com sucesso BM de espessura total. Os resultados gerais de seu relatório inicial foram uma taxa de sucesso anatômico de 58% e melhora visual de 2 ou mais linhas em 42% dos olhos. Um relatório bem-sucedido mostrou uma taxa de sucesso anatômico de 73% e 55% dos pacientes melhorando 2 ou mais linhas de acuidade visual (KELLY; WENDEL 1991).

No entanto, efeitos adversos mais frequentes foram observados nos olhos tratados cirurgicamente em comparação com os olhos de controle. Os mais comuns foram alterações do epitélio pigmentar da retina macular e desenvolvimento de catarata (KELLY; WENDEL 1991).

Alguns aspectos da cirurgia podem variar, mas a técnica básica é a mesma. Os vítreos anterior e médio são removidos por meio de uma vitrectomia padrão, via pars plana de 3 portas. Pacientes com BM frequentemente são submetidos à vitrectomia usando sistemas de vitrectomia de pequeno calibre (ou seja, 23, 25 ou 27 gauge). Instrumentos associados foram desenvolvidos para esses sistemas de vitrectomia transconjuntival de menor calibre (RAHIMY, 2016).

A etapa crítica parece ser a remoção da tração perimacular. Os fatores que contribuem para essa tração, como a hialoide posterior, a MLI e as membranas epimaculares coexistentes precisam ser avaliados. A tração exercida pela hialoide posterior sobre a mácula deve ser aliviada removendo apenas o vítreo perimacular ou combinando-o com a indução de um descolamento completo do vítreo posterior. (RAHIMY, 2016).

A remoção da MLI é considerada um fator que contribui para o sucesso de cirurgias de buraco macular. Sua remoção também está associada a um risco reduzido de reabertura subsequente do buraco macular. (RAHIMY, 2016).

O buraco de mácula pode ser tratado cirurgicamente, por meio de vitrectomia com introdução de gás expansivo, a fim de aumentar as chances dos resultados cirúrgicos. (RAHIMY, 2016).

Os gases perfluoropropano (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) ou hexafluoreto de enxofre (SF<sub>6</sub>) em diferentes concentrações têm sido usados com base na preferência do cirurgião para o tamponamento interno. A principal diferença alcançada é a duração da bolha de gás e, conseqüentemente, a quantidade de tamponamento interno obtido nos primeiros dias após a cirurgia. O óleo de silicone também tem sido utilizado com fins de

tamponamento interno em pacientes com dificuldade de posicionamento ou restrições de altitude. No entanto, o uso de óleo de silicone requer uma segunda cirurgia subsequente, para remover o óleo. Além disso, os resultados visuais não são comparáveis ao uso de tamponamento de gás, possivelmente como resultado da toxicidade do óleo de silicone ao nível dos fotorreceptores. (TAFOYA *et al.*, 2003).

Tafoya *et al.* (2003) mostraram, em 1 ano, uma diferença de acuidade visual pós-operatória final de 20/96 (LogMAR 0,208) para olhos com óleo de silicone contra 20/44 (LogMAR 0,453) para olhos tratados com gás. Lai *et al.* (2003) também demonstraram a vantagem da acuidade visual do tamponamento de gás com uma diferença menor (20/70 vs 20/50). No entanto, também mostraram que a taxa de fechamento de operação única era de apenas 65% para óleo de silicone e 91% para tamponamento de gás.

Este estudo teve como proposta comparar duas técnicas de introdução do gás C3F8 nas cirurgias de buraco de mácula, uma vez que, atualmente, a cirurgia é realizada de forma diluída. Dessa forma, iremos comparar a duração, em dias, de permanência do gás, a acuidade visual corrigida para longe (CDVA) na 26ª semana, a pressão intraocular (PIO) no primeiro dia pós-operatório e na 26ª semana e o sucesso anatômico primário (fechamento completo do buraco de mácula no exame de tomografia de coerência óptica após o desaparecimento da bolha do gás).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DEFINIÇÃO

O buraco macular (BM) é um defeito da retina foveal envolvendo sua espessura total, desde a membrana limitante interna (MLI) até o segmento externo da camada fotorreceptora. Foi descrito pela primeira vez por Knapp, em 1869, em um paciente que sofreu traumatismo contuso no olho. Relatos de casos subsequentes e séries apontaram para episódios anteriores de trauma ocular, de forma que os dois estavam habitualmente ligados um ao outro. No entanto, ao longo deste século, os oftalmologistas reconheceram cada vez mais que essa condição ocorre mais comumente em ambientes atraumáticos, e diferenciaram esses buracos maculares dos induzidos por trauma descrevendo-os como buracos maculares idiopáticos de espessura total. Na verdade, séries de casos que remontam à década de 1970 relataram que mais de 80% dos buracos maculares são idiopáticos e que apenas menos de 10% têm história associada de trauma ocular (LISTER, 1924; JOHNSON, 1988; OH, 2020).

### 2.2 FISIOPATOLOGIA

As causas subjacentes aos buracos maculares relacionados ao trauma e aos buracos maculares idiopáticos são compreensivelmente divergentes (OH, 2020).

Suspeita-se que os buracos maculares relacionados ao trauma estejam relacionados à transmissão da força concussiva de maneira contrária, o que resulta na ruptura imediata da mácula em seu ponto mais fino. Pacientes que foram submetidos a reparo bem-sucedido de um descolamento de retina regmatogênico raramente desenvolveram buracos maculares (incidência <1%). A fisiopatologia subjacente à formação desses buracos não é bem compreendida, embora a formação da membrana epirretiniana, a atrofia dos fotorreceptores foveais e as forças hidráulicas possam desempenhar um papel (STEEL, 2013).

A classificação clínica proposta por Gass foi baseada no desenvolvimento do BM de acordo com a tração vítrea exercida sobre a fóvea (Tabela 1). O estágio 1a representa o descolamento foveolar, sendo clinicamente caracterizado por um ponto

amarelo no centro da fóvea. O estágio 1b representa o descolamento foveal e é clinicamente caracterizado pela presença de um anel amarelo, podendo haver finas estrias radiadas ao seu redor. O estágio 2 é caracterizado por um defeito de espessura total menor do que 400  $\mu\text{m}$  de diâmetro, podendo ser excêntrico ou central. O estágio 3 é caracterizado pela presença de um defeito de espessura total com mais de 400  $\mu\text{m}$  de diâmetro, podendo ou não haver um opérculo flutuante (contração do vítreo cortical pré-foveal) associado. O estágio 4, por sua vez, é definido pela presença de DVP total, usualmente caracterizado pelo anel de Weiss (DUKER, 2013).

Tabela 1 – Classificação dos buracos maculares por Gass

GASS	
Estágio 1a	Ponto amarelo no centro da fóvea.
Estágio 1b	Anel amarelo no centro da fóvea.
Estágio 2	Buraco macular de espessura total < 400 micras e com tração vitreomacular.
Estágio 3	Buraco macular de espessura total $\geq$ 400 micras e sem tração vitreomacular.
Estágio 4	Descolamento completo do vítreo posterior.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Em 2013, foi proposta uma classificação anatômica baseada nos achados da TCO pelo *Internacional Vitreomacular Traction Study Group* (IVTS), em que os BMs foram classificados de acordo com o seu tamanho, *status* do vítreo e etiologia (Tabela 2). A medida do tamanho foi baseada em seu menor diâmetro interno, podendo os BMs serem classificados em pequenos (< 250  $\mu\text{m}$ ), médios (250 a 400  $\mu\text{m}$ ) ou grandes (> 400  $\mu\text{m}$ ). O *status* do vítreo baseou-se na presença ou na ausência de tração vitreomacular (TVM), e a classificação etiológica dividiu os BMs em primários/idiopáticos e secundários, estes últimos quando decorrentes de trauma, tratamento a

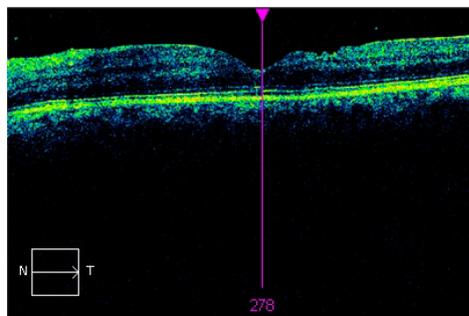
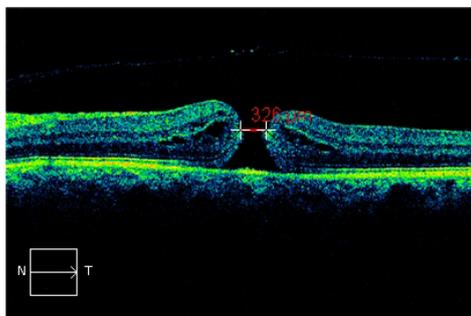
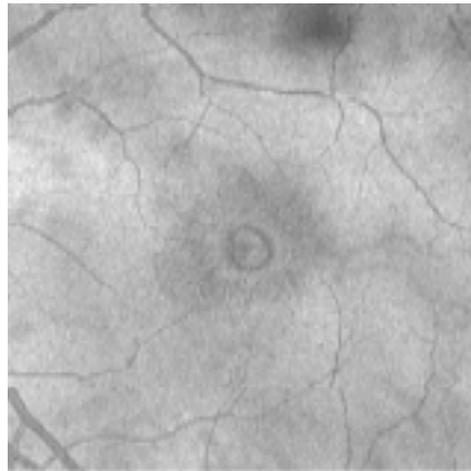
laser, alta miopia, maculosquise, telangiectasia macular idiopática tipo 2, edema macular e cirurgia intraocular (DUKER, 2013). Vide Figura 1 exemplificando.

Tabela 2 – Classificação dos buracos maculares de acordo com *International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS)*

IVTS	
Estágio 1a e 1b	Tração vitreomacular sem buraco macular: pode ocorrer com alterações retinianas internas e ou externas.
Estágio 2	Buraco macular pequeno ou médio, com tração vitreomacular.
Estágio 3	Buraco macular médio ou grande, com tração vitreomacular.
Estágio 4	Buraco macular pequeno, médio ou grande, sem tração vitreomacular.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Figura 1 — Na imagem superior, visualização o uma foto por infravermelho de um buraco de mácula (BM). Na imagem da esquerda, visualização da tomografia de coerência óptica (TCO) pré-operatória de um BM de espessura completa com tamanho médio, sem tração vitreomacular (classificação IVTS), grau IV (classificação do GASS). Na imagem da direita, visualização da TCO do sexto mês de pós-operatório de vitrectomia, com remoção da membrana limitante interna e injeção de  $C_3F_8$  demonstrando o fechamento completo do buraco de mácula



Fonte: Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (2020)

O advento da tomografia de coerência óptica (TCO) forneceu suporte estrutural *in vivo* às hipóteses focadas na tração do vítreo subjacente aos buracos maculares idiopáticos. A TCO permitiu uma avaliação cuidadosa da interface vitreoretiniana, demonstrando adesão persistente na fóvea, resultando em tração oblíqua na fóvea, mesmo com um descolamento parcial do vítreo posterior. A tração persistente na fóvea antes das alterações anatômicas da fóvea foi referida como estágio 0. Essa aparência clínica pode resolver sem progressão em 40-50% dos pacientes. (STEEL, 2013).

A disfunção visual em pacientes com buraco macular está diretamente relacionada à ausência de tecido retiniano na fóvea. No entanto, pode parecer desproporcional ao tamanho do buraco macular e, potencialmente, também pode estar relacionada à presença de fluido subretiniano com atrofia de fotorreceptores associada. (STEEL, 2013).

## 2.3 EPIDEMIOLOGIA

### 2.3.1 Frequência

Nos Estados Unidos, a prevalência geral é de aproximadamente 3,3 casos em 1.000 nas pessoas com mais de 55 anos. O pico de incidência do desenvolvimento de buraco macular idiopático ocorre na sétima década de vida e as mulheres geralmente são mais afetadas do que os homens. As razões para isso, na melhor das hipóteses, são especulativas neste ponto. Alguns fatores de risco epidemiológicos, como doença cardiovascular, hipertensão e história de histerectomia, foram relatados por outros estudos. No entanto, nenhum deles demonstrou ter qualquer associação significativa com a formação de buraco macular (STEEL, 2013).

A taxa de prevalência de buraco macular na Índia é de 0,17% relatada, com uma idade média de 67 anos. O Beijing Eye Study descobriu que a taxa de buracos maculares é de 1,6 em cada 1.000 chineses idosos, com uma forte predileção por mulheres (OH, 2020).

### 2.3.2 Mortalidade/Morbidade

A história natural de um buraco macular varia de acordo com seu estágio clínico atual. Foi relatado que cerca de 50% dos buracos maculares de estágio 0 e estágio 1 podem resolver espontaneamente tanto nas alterações anatômicas quanto nos sintomas produzidos. Os buracos do estágio 2 progridem e pioram na maioria dos casos para o estágio 3 ou 4, resultando em piora da visão. As melhores estimativas para a incidência de desenvolvimento de um buraco macular idiopático de espessura total no outro olho são de aproximadamente 12%. Em casos raros (0 a 10%), um buraco macular de espessura total pode fechar espontaneamente com boa visão resultante (STEEL, 2013).

### 2.3.3 Raça

Não há predileção racial (STEEL, 2013).

### 2.3.4 Sexo

Normalmente, as mulheres são mais afetadas do que os homens. (STEEL, 2013).

### 2.3.5 Idade

O pico de incidência é na sétima década de vida. (STEEL, 2013).

## 2.4 PROGNÓSTICO

Em 1994, Wendel relatou uma série de 235 olhos consecutivos que passaram por reparo de buracos maculares. Nesta série, 93% dos pacientes foram tratados com sucesso com apenas uma cirurgia; 60% dos pacientes experimentaram mais de 4 linhas de melhora visual; e 84% dos pacientes apresentaram 2+ linhas de melhora. Dentro desse grupo, 58% dos pacientes alcançaram acuidade visual final de 20/40 ou melhor. (WENDEL, 1999).

Vários outros estudos citam taxas de sucesso semelhantes, embora a recuperação da visão possa ser prolongada e retardada pelo início da formação de catarata. O uso de remoção de MLI pode aumentar ainda mais a taxa de sucesso de uma única cirurgia, embora possa retardar ou afetar a recuperação final da visão. (WENDEL, 1999).

As imagens de TCO no pré e pós-operatório forneceram dados prognósticos adicionais para a recuperação visual após a cirurgia do buraco macular (OH, 2020).

Os fatores de TCO preditivos de resultado cirúrgico do buraco macular de boa acuidade visual são os seguintes (OH, 2020):

- a) tamanho do buraco macular (diâmetro mínimo  $<311 \mu\text{m}$ );
- b) tração nas bordas do buraco macular, conforme definido por vários parâmetros (por exemplo, altura do buraco macular);

- c) desenvolvimento de uma junção normal entre o segmento interno de fotorreceptor e o segmento externo, que pode ocorrer logo em 1 mês após a cirurgia, mas normalmente ocorre em 6 meses após a cirurgia.

É importante que o paciente considere o prognóstico de que há um risco potencial para o outro olho desenvolver também um buraco macular (12%). (STEEL, 2013).

## 2.5 HISTÓRIA

Pacientes com buracos maculares idiopáticos apresentam uma variedade de sintomas. Os sintomas iniciais incluem visão central turva ou metamorfopsia. Os pacientes podem caracterizar esses sintomas como leves e apenas aparentes ao ler ou dirigir. Como as mudanças iniciais podem ser leves e graduais, pode levar algum tempo até que o paciente descubra que algo está errado com sua visão. Os buracos maculares só podem ser descobertos quando os pacientes cobrem um olho e percebem visão turva e metamorfopsia no olho oposto. (OH, 2020).

Raramente, alguns pacientes podem descrever o momento exato em que o buraco se desenvolveu, porém, mais comumente, eles descrevem o início como lento e gradual, não perceptível. Posteriormente, um buraco macular maior pode produzir um defeito central, ou escotoma, na visão central do paciente. Alguns pacientes podem ser assintomáticos e o buraco é diagnosticado apenas no exame oftalmológico de rotina (OH, 2020).

## 2.6 EXAME FÍSICO

A acuidade visual do paciente varia de acordo com o tamanho, localização e estágio do buraco macular. Pacientes com buracos pequenos e excêntricos podem manter excelente acuidade visual na faixa de 20/25 a 20/40. Além disso, um buraco macular que não tem espessura total pode ter uma acuidade visual muito boa na faixa de 20/30 a 20/50. No entanto, uma vez que um buraco macular está bem desenvolvido ou é de espessura total, a faixa usual de acuidade visual é de 20/80 a 20/400, com média de 20/200 (OH, 2020).

### **2.6.1 Oftalmoscopia direta**

Um buraco macular de espessura total visualizado com oftalmoscopia direta é caracterizado por uma lesão redonda ou oval bem-definida na mácula, com depósitos branco-amarelados na base. Esses pontos amarelos, provavelmente, representam macrófagos carregados de lipofuscina ou proliferações nodulares do epitélio pigmentar subjacente, com material eosinofílico associado (OH, 2020).

### **2.6.2 Biomicroscopia (lâmpada de fenda)**

Com o exame biomicroscópico (lâmpada de fenda), pode-se observar uma escavação redonda com bordas bem definidas interrompendo o feixe da lâmpada de fenda (OH, 2020).

Na maioria dos pacientes, um tecido semitranslúcido sobreposto, representando o pseudo-opérculo, pode ser visto suspenso sobre o buraco. Frequentemente, existe fluido subretiniano ao redor (OH, 2020).

As alterações císticas da retina também podem ser evidentes nas margens do buraco. O epitélio pigmentar da retina geralmente está intacto e normal nos estágios agudos, mas pode sofrer alterações crônicas, como atrofia e hiperplasia, com o tempo (OH, 2020).

O enrugamento fino da superfície retiniana interna causado por uma membrana epirretiniana pode estar presente e, às vezes, pode até distorcer a aparência do buraco. (OH, 2020).

### **2.6.3 Watzke-Allen e os testes de feixe de mira a laser**

Alguns dos testes de diagnóstico mais úteis para oftalmologistas para distinguir buracos maculares de espessura total de outras lesões são os testes de Watzke-Allen e de feixe de mira a laser (OH, 2020).

O teste de Watzke-Allen é realizado na lâmpada de fenda usando uma lente macular e colocando um feixe de fenda vertical estreito através da fóvea. Um teste positivo é obtido quando os pacientes detectam uma quebra na barra de luz que percebem. Essa reação se deve ao fato de haver falta de material retiniano na área

do buraco, produzindo um defeito central ou escotoma. O estreitamento ou distorção da barra de luz não é diagnóstico de buracos maculares de espessura total e deve ser interpretado com cautela. (OH, 2020).

O teste do feixe de mira a *laser* também é realizado de forma semelhante, mas desta vez um feixe de mira a *laser* de tamanho pequeno de 50  $\mu\text{m}$  é colocado na lesão. Um teste positivo é obtido quando o paciente não consegue detectar o feixe de mira quando é colocado dentro da lesão, mas é capaz de detectá-lo assim que é colocado na retina normal. (OH, 2020).

Além disso, algumas lâmpadas de fenda são equipadas com um cenário para projetar um pequeno objeto de teste, geralmente uma estrela, na fóvea. Novamente, o paciente é questionado sobre se eles percebem o objeto de teste. (OH, 2020).

## 2.7 CAUSAS

### 2.7.1 Trauma

Dos pacientes com lesão de contusão no olho, 6% desenvolvem um buraco macular após o trauma. O trauma também está comumente associado a *comotio retinae* envolvendo a mácula (edema de Berlim), hemorragia subretiniana e hemorragia intrarretiniana. (OH, 2020).

### 2.7.2 Alta miopia progressiva (esquise foveal)

Pacientes com alta miopia podem desenvolver esquise foveal e/ou buracos lamelares, que podem evoluir para um buraco macular de espessura total. Dos pacientes nos quais a esquise foveal foi identificada, 31% desenvolveram buracos maculares. (DUKER, 2013).

Tanaka *et al.* revisaram 24 olhos de 21 pacientes consecutivos com buracos lamelares e alta miopia. Ao longo de um seguimento médio de 19,2 meses, esses buracos maculares lamelares permaneceram muito estáveis; apenas um olho progrediu para um buraco macular de espessura total. (TANAKA *et al.*, 2011).

Os fatores de risco incluem comprimento axial do olho, atrofia macular coriorretiniana e fatores de interface vitreoretiniana. (OH, 2020).

### **2.7.3 Descolamento de retina regmatogênico precedente**

Menos de 1% dos pacientes com descolamento regmatogênico de retina reparado com sucesso apresentarão um buraco macular subsequente (OH, 2020).

### **2.7.4 Teoria de tração vitreoretiniana (buracos maculares idiopáticos)**

A sinérese vítrea resulta na diminuição do vítreo cortical e tração na fóvea (OH, 2020).

## **2.8 DIAGNÓSTICO**

Devem ser descartadas outras patologias: pseudoburaco devido à membrana epirretiniana, edema macular cistóide, buraco macular lamelar e Síndrome de Tração Vitreomacular. (OH, 2020).

A consideração inicial deve ser dada às condições que podem imitar a aparência de um buraco macular. Embora a maioria dessas condições sejam facilmente distinguíveis, apresentações sutis podem simular um buraco macular. Essas condições incluem qualquer doença que pode causar o desenvolvimento de edema macular cistóide (por exemplo, neovascularização da coróide, oclusões da veia central da retina, retinose pigmentar) — avaliação e exame apropriados devem identificá-las. (OH, 2020).

## **2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

### **Membrana Epirretiniana**

- Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica (TCO) permite imagens em seção transversal de alta resolução da retina. A TCO permite que o médico detecte a presença de um buraco macular, bem como alterações na retina circundante (OH, 2020).

A TCO pode distinguir buracos lamelares e lesões císticas da mácula dos buracos maculares (OH, 2020).

Além disso, o *status* da interface vitreomacular pode ser avaliado. Isso permite que o clínico avalie os primeiros estágios de um buraco macular, bem como avalie outras condições limitantes da visão associadas aos buracos maculares, como presença de fluido subretiniano ao redor. (OH, 2020).

- Angiografia fluoresceínica:

A angiografia fluoresceínica (AF) pode ser um teste útil na diferenciação de buracos maculares de lesões mascaradas, como edema macular cistóide (EMC) e neovascularização de coroide (NVC) (OH, 2020).

Buracos de estágio 3 de espessura total normalmente produzem um defeito de janela no início da angiografia e não se expandem com o tempo. A fase arteriovenosa da angiografia demonstra melhor uma janela hiperfluorescente granular associada às alterações da camada de pigmento subjacente (OH, 2020).

Nenhum vazamento ou acúmulo de corante é observado ao contrário de outras lesões.

No EMC, um acúmulo gradual de corante ocorre nos espaços cistóides, eventualmente demonstrando uma aparência petaloide no final da angiografia (OH, 2020).

- Ultrassonografia B-scan

A ultrassonografia com varredura B pode ser útil para elucidar a relação da mácula com o vítreo; portanto, contribui no estadiamento da doença, mas não é sensível para distinguir um buraco macular verdadeiro de lesões que o mascaram (OH, 2020).

## 2.10 OUTROS TESTES

As anormalidades da grade de Amsler, embora sensíveis para lesões maculares, não são específicas para buracos maculares. A ocorrência de pequenos escotomas centrais causados por buracos maculares de espessura total usando a grade de Amsler é difícil por causa da fixação deficiente no olho afetado. No entanto, curvatura das linhas e micropsia são frequentemente apreciadas. Isso pode ser atribuído à área circundante de edema retiniano e cistos intrarretinianos, que podem ser vistos em buracos maculares, bem como em outras lesões como NVC. (OH, 2020).

Microperimetria e eletrorretinografia multifocal também têm sido usadas para avaliar pacientes com buracos maculares idiopáticos. Esses estudos mostram a perda da função retiniana correspondente ao buraco macular com subsequente recuperação da função após o reparo cirúrgico do buraco (OH, 2020).

Os resultados da autofluorescência do fundo são anormais em pacientes com buracos maculares de espessura total. Há um forte sinal de autofluorescência subfoveal em buracos maculares de espessura total, que se resolve com o fechamento do buraco anatômico. (CIARDELLA, 2004).

## 2.11 TRATAMENTO

Existem relatos de casos que descrevem o uso de plasmina autóloga para buracos maculares idiopáticos e traumáticos. Os ensaios clínicos em andamento estão avaliando o papel da plasmina como meio de “quimiovitrectomia”. Nestes estudos, ilustrações de casos demonstraram resolução de buracos maculares idiopáticos após injeção intravítrea de plasmina e nenhuma intervenção cirúrgica (MELLO FILHO, 2010).

Em outubro de 2012, a ocriplasmina (Jetrea) foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento da adesão vitreomacular. A ocriplasmina é uma enzima proteolítica recombinante que foi estudada pelo grupo de estudo MIVI-TRUST. Esta protease demonstrou atividade contra fibronectina e laminina. Em um estudo duplo-cego randomizado, 652 olhos com adesão vitreomacular foram tratados com uma injeção intravítrea de ocriplasmina. Um desfecho secundário do estudo foi o fechamento não cirúrgico de um buraco macular de espessura total (FTMH), que pode resultar de adesão vitreomacular. No estudo, 40,6% dos olhos tratados apresentaram fechamento não cirúrgico do buraco macular, em comparação com 10,6% no grupo do placebo ( $P < 0,001$ ). A aprovação do FDA foi baseada neste estudo. Este medicamento injetável fornece um meio não cirúrgico de tratar os buracos maculares. (STALMANS, 2012).

Um estudo de 2018 indica taxas de fechamento ligeiramente mais altas para o buraco macular de espessura total após o uso de ocriplasmina. Eles descreveram 6 pacientes com tração vitreomacular e buraco macular de espessura total. Por 24 semanas de acompanhamento, quatro dos seis buracos maculares de espessura total

havia fechado (MUQIT, 2018). Outros estudos confirmaram uma taxa relativamente baixa de fechamento do buraco macular, mesmo com a liberação da tração vitreomacular, apesar da seleção cuidadosa dos candidatos ao tratamento (CHAUDHARY, 2017; FENG, 2018; SCHUMANN, 2017). Um estudo retrospectivo sugere que apenas aproximadamente 18% dos pacientes com buraco macular podem ser bons candidatos ao tratamento com ocriplasma (CHAUDHARY, 2017).

### **2.11.1 Tratamento cirúrgico**

O potencial para uma visão melhor, assim como a chance de 12% de que o outro olho desenvolverá outro buraco macular, levou os oftalmologistas a buscar um tratamento viável para essa condição (OH, 2020).

As indicações para consideração do tratamento cirúrgico de buracos maculares são baseadas na presença de um defeito de espessura total. Uma vez que esse defeito tenha se desenvolvido, o potencial para resolução espontânea é baixo. Portanto, o tratamento cirúrgico é recomendado com a documentação de um buraco macular de espessura total em estágio 2 ou superior. Os buracos do estágio 1 e os buracos lamelares são gerenciados de forma conservadora com observação até o presente momento. Existem controvérsias em torno do reparo cirúrgico de buracos maculares (OH, 2020).

Historicamente, a terapia para buracos maculares evoluiu de intervenções farmacológicas, como ansiolíticos e vasodilatadores, para uma variedade de técnicas cirúrgicas, como cerclagem e introflexão com faixas com implantes episclerais, fotocoagulação direta das bordas dos buracos e tamponamento de gás intraocular sem o auxílio de vitrectomia. Em 1982, Gonvers e Machemer foram os primeiros a recomendar a vitrectomia, gás intravítreo e posição prona para descolamentos de retina secundários a buracos maculares (GONVERS, 1982).

Kelly e Wendel relataram que a visão poderia ser estabilizada ou mesmo melhorada se fosse possível aliviar cirurgicamente a tração tangencial na mácula, reduzir as alterações císticas, cirurgia da retina descolada em torno do buraco macular. Eles propuseram que, ao realizar essa cirurgia, eles poderiam aplanar a retina e possivelmente reduzir as alterações císticas da retina adjacente e o descolamento macular neurosensorial (KELLY, 1991).

Em 1991, Kelly e Wendel demonstraram que a vitrectomia, a remoção das membranas vítreas e epirretinianas corticais e o tamponamento de gás associado ao olhar voltado para baixo podiam tratar com sucesso buracos maculares de espessura total (KELLY, 1991). Os resultados gerais de seu relatório inicial foram uma taxa de sucesso anatômico de 58% e melhora visual de 2 ou mais linhas em 42% dos olhos. Um relatório bem-sucedido mostrou uma taxa de sucesso anatômico de 73% e 55% dos pacientes melhorando 2 ou mais linhas de acuidade visual. As taxas de sucesso anatômicas atuais variam de 82-100% dependendo da série (KELLY, 1991).

Uma série prospectiva, randomizada e controlada do Grupo de Estudo de Vitrectomia para Tratamento de Buracos Maculares para os estágios 2, 3 e 4 mostrou que a visão melhorou em olhos tratados cirurgicamente em comparação com olhos observados. No entanto, efeitos adversos mais frequentes foram observados nos olhos tratados cirurgicamente em comparação com os olhos de controle, com os efeitos adversos mais comuns sendo alterações do epitélio pigmentar da retina macular e desenvolvimento de catarata (KELLY, 1991).

Alguns aspectos da cirurgia podem variar, mas a técnica básica é a mesma. O vítreo anterior e médio é removido por meio de uma vitrectomia padrão pars plana de 3 portas. Pacientes com buraco macular frequentemente são submetidos à vitrectomia usando sistemas de vitrectomia de calibre menor (ou seja, calibre 27, calibre 25, calibre 23 gauge). Instrumentos associados foram desenvolvidos para esses sistemas de vitrectomia transconjuntival de menor calibre (OH, 2020).

A etapa crítica parece ser a remoção da tração perimacular. Os fatores que contribuem para essa tração, como a hialóide posterior, a MLI e as membranas epimaculares coexistentes, precisam ser avaliados. A tração exercida pela hialóide posterior sobre a mácula deve ser aliviada removendo apenas o vítreo perimacular ou combinando-o com a indução de um descolamento completo do vítreo posterior. Várias técnicas cirúrgicas foram descritas para realizar essa tarefa, incluindo o uso de uma cânula de silicone de ponta macia ou a ponteira de vitrectomia com corte desativado. Um "sinal de fisgada do peixe" ou curvatura da cânula de silicone foi descrito como um sinal de que a hialóide posterior foi acionada. Em seguida, pode ser liberada da retina subjacente e removida com a ponteira de vitrectomia (OH, 2020).

A remoção da MLI é considerada um fator que contribui para o sucesso de cirurgias de buraco macular. Sua remoção também está associada a um risco reduzido de reabertura subsequente do buraco macular (RAHIMY, 2016). A remoção

da MLI pode ser realizada por meio de uma "rexis" não muito diferente de uma capsulorrexe em cirurgias de catarata. Uma pinça muito fina pode ser usada para retirar a MLI da retina subjacente. Deve-se ter cuidado para não incluir as camadas mais profundas na preensão da pinça, o que pode danificar ainda mais os tecidos retinianos circundantes. Atualmente, muitos cirurgiões usam corantes vitais, como verde indocianina ou azul tripan, para tingir a MLI, tornando-a mais fácil de visualizar e manipular. Outra coloração oftálmica, azul brilhante G (BBG), foi aprovada pelo FDA em dezembro de 2019. É um agente revelador administrado por via intravítrea que tingi seletivamente a MLI. O acetona de triancinolona também é usado para auxiliar na visualização da MLI para facilitar sua remoção (OH, 2020).

O uso de um retalho de MLI invertido foi descrito pela primeira vez em 2010 para reparar grandes buracos maculares (MICHALEWSKA, 2010). Essa técnica envolve refletir a MLI ao redor do buraco de volta sobre o buraco para que seja coberto com tecido MLI invertido. Muitos autores suspeitam que essa técnica seria benéfica para grandes buracos maculares e buracos maculares em pacientes com alta miopia (ou seja, buracos que têm uma baixa taxa de fechamento com técnicas de remoção da MLI padrão) (MICHALEWSKA, 2010); (NARAYANAN, 2018); (CH'NG, 2018); (KANNAN, 2018).

O estudo Manchester Large Macular Hole mostrou que remoção da MLI foi muito eficaz para buracos maculares de até 650 micras. A taxa de fechamento diminuiu de mais de 90% para buracos menores que 650 micras para apenas 76% para buracos maiores que 650 micras (CH'NG, 2018). Os autores sugeriram o uso de retalhos MLI invertidos para esses grandes buracos (CH'NG, 2018). Rizzo *et al.* demonstraram uma diferença significativa nas taxas de fechamento de buracos para pacientes com comprimentos axiais de olho de mais de 26 mm (39% com remoção da MLI vs. 88% com retalho de MLI), bem como um benefício menos dramático para buracos maculares de mais de 400 micras (79% com remoção da MLI vs. 96% com retalho de MLI) (RIZZO, 2018).

Membranas epirretinianas, se presentes, também devem ser removidas. As técnicas para completar este procedimento variam de cirurgia para cirurgia (RIZZO, 2018).

Após cuidadoso exame oftalmoscópico indireto da retina periférica em busca de lacerações, uma troca total de fluido ar é realizada para dessecar a cavidade vítrea. Uma concentração não expansível de um gás de ação prolongada é utilizada para

substituir o ar. Estudos mostraram que um período mais longo de tamponamento interno equivale a uma maior taxa de sucesso (RIZZO, 2018).

Ar estéril e várias concentrações de perfluoropropano ou hexafluoreto de enxofre têm sido usados com base na preferência do cirurgião para o tamponamento interno. A principal diferença alcançada com o uso de diferentes gases é a duração da bolha de gás e, conseqüentemente, a quantidade de tamponamento interno obtido nos primeiros dias após a cirurgia (BRIAND, 2015).

De acordo com um estudo prospectivo randomizado os resultados de SF6 versus C3F8 em cirurgia de buraco macular, a cirurgia de BM com gás SF6 atinge resultados semelhantes a C3F8 em termos de melhora da acuidade visual, fechamento de BM, desenvolvimento e extração de catarata e eventos adversos (BRIAND, 2015).

Em outro estudo prospectivo randomizado realizado com 147 olhos com buraco de mácula com espessura total, foi comparado o SF6 versus C3F8 para fechamento do BM, sendo os resultados anatômicos e visuais em curto prazo semelhantes em olhos tratados com SF6 ou C3F8, independentemente do estágio do buraco de mácula (CASINI, 2016).

No estudo retrospectivo realizado por Xiang Chen *et al.*, de 198 pacientes, sendo 112 tratados com tamponamento de gás C3F8 e 86 tratados com tamponamento de ar, foi concluído que na cirurgia de buraco de mácula idiopático o efeito do ar como um material de tamponamento intraocular pode ser semelhante ao do C3F8, mas apresenta menos complicações. Em particular, é a melhor escolha para pacientes para os quais a posição voltada para baixo não é adequada (CHEN, 2018).

Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise comparando SF6 com C3F8 como agente de tamponamento no tratamento intraoperatório de BM tendo sido descoberto que SF6 e C3F8 resultaram em resultados visuais semelhantes, bem como taxas de fechamento primário semelhantes. Nenhum dos agentes foi claramente associado ao risco aumentado de hipertensão ocular, formação de catarata ou outros eventos adversos. A recuperação visual com SF6 tendeu a ocorrer mais cedo. É provável que agentes de tamponamento de ação mais curta, como o SF6, sejam suficientes para a cirurgia do buraco macular (HECHTI, 2019).

No estudo de coorte retrospectivo, intervencionista e comparativo dos resultados da cirurgia de BM idiopático usando SF6 e C3F8, sendo o grupo SF6 ( 38 olhos de 38 pacientes) e o grupo de comparação não consecutivo e contemporâneo

com C3F8 (41 olhos de 39 pacientes) foi concluído que a cirurgia do BM com SF6 produz resultados semelhantes aos do C3F8 e pode ser uma boa opção, esse estudo também sugere que o tamponamento de gás SF6 combinado com remoção da MLI e posicionamento de face para baixo oferece uma alternativa adequada para muitos (senão a maioria) dos pacientes com buracos maculares, especialmente se houver necessidade precoce de viagem aérea ou uma reabilitação visual mais rápida for imperativa. (KIM, 2008).

O óleo de silicone também tem sido usado como tamponamento interno para pacientes com dificuldade de posicionamento ou restrições de altitude. No entanto, o uso de óleo de silicone requer uma segunda cirurgia subsequente para remover o óleo. Além disso, os resultados visuais não são comparáveis ao uso de tamponamento de gás, possivelmente como resultado da toxicidade do óleo de silicone ao nível dos fotorreceptores e epitélio pigmentar da retina (LAI, 2003).

Tafoya *et al.* (2003) mostraram, em 1 ano, uma diferença de acuidade visual pós-operatória final de 20/96 (LogMAR 0,208) para olhos com óleo de silicone contra 20/44 (LogMAR 0,453) para olhos tratados com gás Lai *et al.* (2003) também mostraram a vantagem da acuidade visual do tamponamento de gás com uma diferença menor (20/70 vs. 20/50). No entanto, Lai *et al.* (2003) também mostraram que a taxa de fechamento de operação única era de apenas 65% para óleo de silicone e 91% para tamponamento de gás. Portanto, a menos que seja limitado pelas circunstâncias do paciente, o tamponamento de gás para reparo do buraco macular é preferível ao tamponamento com óleo de silicone.

### **2.11.2 Controvérsias em torno do tratamento cirúrgico de buracos maculares**

- Sistemas de vitrectomia de calibre 20 versus 23 versus 25

Embora nenhum sistema apresente uma vantagem significativa no longo prazo, os sistemas de vitrectomia de calibre menor, com incisões frequentemente autosselantes, evitam o astigmatismo induzido por esclerotomias de sutura, resultando em uma recuperação mais rápida da visão. Um aumento inicial na endoftalmite parece ter sido resolvido alterando os meios de construção da ferida, mas ainda pode ser considerado uma desvantagem para sistemas de vitrectomia de

pequeno calibre. Os sistemas de vitrectomia de calibre menor, como os sistemas de calibre 27 e 25, não possuem rigidez do eixo devido a menor incisão, como também menor risco de complicações em relação ao calibre 20 (OH, 2020).

- Remoção da membrana limitante interna (MLI)

A remoção da de MLI aumenta a taxa de fechamento do buraco em 93-100%. A taxa de recuperação visual foi postulada como sendo diminuída pela remoção da MLI, mas nenhuma literatura recente apoia essa afirmação. Spiteri *et al.* comparou a remoção com a não remoção da MLI em uma metanálise de 4 ensaios clínicos randomizados. Os resultados demonstraram um efeito que favorece a remoção da MLI para o fechamento do buraco macular e acuidade visual final. A análise não identificou nenhuma diferença na taxa de recuperação. O benefício da remoção da MLI tornou-se evidente até 3 meses após a cirurgia (SPITERI, 2014).

- Uso de corantes vitais

O corante verde de indocianina (ICG) foi o primeiro corante vital usado para cirurgia macular. Há considerável literatura questionando a toxicidade do corante ICG para a retina e o epitélio pigmentar da retina (EPR). Apesar do alerta feito pela ciência laboratorial e pela literatura sobre o uso de corante ICG, uma quantidade igual de literatura documentou bons resultados cirúrgicos e visuais. O corante ICG ainda é usado por cirurgiões com cuidado para limitar a exposição da retina e, potencialmente mais importante, do EPR ao corante. O azul tripan também foi usado para corar a MLI sem que a literatura sugira toxicidade. Por outro lado, o azul tripan não parece corar a MLI tão eficazmente quanto o corante ICG. O acetona de triancinolona também tem sido usado para facilitar a remoção da MLI. Em 2008, o acetona de triancinolona era o único adjunto cirúrgico para remoção da MLI aprovado pela FDA para uso nos olhos (OH, 2020). O padrão atual para corar a MLI é o azul brilhante G (BBG), amplamente adotado desde 2019 por cirurgiões, por causa de suas propriedades de coloração da MLI seletiva e baixa toxicidade. Com relação à sua especificidade de coloração, áreas de não coloração por BBG podem ser usadas para demonstrar áreas de córtex vítreo residual e proliferação celular na MLI, da mesma forma que a coloração com indocianina verde (ICG). Vários autores observaram esses efeitos em

pacientes com BM submetidos à cirurgia, mas seus padrões e ocorrência não foram sistematicamente descritos, nem suas associações com quaisquer variáveis pré ou pós-operatórias examinadas. Além disso, a correlação histopatológica dos padrões de coloração não foi estudada (STEEL, 2013). Steel *et al.* (2021) descreveram em seu estudo o padrão de coloração de BBG em uma coorte consecutiva de pacientes com buracos maculares idiopáticos submetidos a remoção da MLI e analisaram as associações dos padrões de coloração com várias variáveis pré, intra e pós-operatórias, incluindo hemorragias retinianas que ocorreram no momento da cirurgia.

- Gestão de buracos lamelares

Os buracos lamelares causam sintomas, mas perda mínima da acuidade visual central. A administração tem sido historicamente conservadora. A intervenção cirúrgica tem sido realizada com melhora de visão ou da sintomatologia do paciente com os avanços recentes na vitrectomia de pequeno calibre e mais experiência com remoção da MLI. (OH, 2020).

Garretson *et al.* relataram uma série de buracos maculares lamelares reparados com sucesso, em que 93% dos olhos demonstraram melhora da acuidade visual (GARRETSON, 2008). A melhoria média foi de 3,2 linhas de Snellen. (GARRETSON, 2008).

- Posicionamento da cabeça para baixo:

Historicamente, o posicionamento do olhar voltado para baixo rigoroso era recomendado para pacientes por até 4 semanas, com consequentes dificuldades de adesão e qualidade de vida do paciente durante esse período (TOURNAMBE, 1997).

Em 1997, Tournambe *et al.* descreveram um estudo piloto de pacientes sem posicionamento de cabeça para baixo. Eles relataram uma taxa de sucesso com uma cirurgia de 79% e sugeriram que a pseudofacia era necessária para consideração da liberalização dos requisitos de posicionamento (TOURNAMBE *et al.*, 1997).

O advento da remoção da MLI estimulou uma segunda análise do posicionamento mínimo ou nenhum voltado para baixo. Rubinstein *et al.* descreveram uma série de casos de 24 olhos de pacientes submetidos a remoção da MLI e não posicionados no pós-operatório (RUBINSTEIN, 2007). Nesta série de casos, 22 olhos

foram fechados com sucesso e tiveram melhora visual com ambos os olhos que falharam em estar no estágio 4 de buracos grandes (RUBINSTEIN, 2007).

Outros relataram resultados comparáveis, se não melhores, em pacientes com apenas 1 dia de posicionamento. Uma revisão multicêntrica de todos os casos consecutivos de cirurgia de BM nos estágios 3 e 4 realizados durante um período de 15 meses empregando posicionamento de cabeça para baixo no pós-operatório de um dia, cirurgia de catarata não era rotineiramente combinada com a cirurgia do BM, a remoção da MLI foi empregado em todos os olhos, exceto em sete, usado tamponamento com SF6 ou C3F8 e foi concluído que o posicionamento pós-operatório de cabeça com o olhar para baixo pode não ser necessário para o fechamento do buraco macular com sucesso, uma vez que 93% dos olhos obtiveram o fechamento do buraco com posição prona por apenas 1 dia (MITRA, 2009). Dhawahir *et al.* sugere que um fator crítico é o tamanho da bolha de gás no primeiro dia pós-operatório ser maior que 70% (DHAWAHIR, 2008). Tranos *et al.* mostraram, no entanto, que pode haver uma progressão mais rápida da formação de catarata com menos posicionamento de cabeça para baixo (TRANOS, 2007). Tranos *et al.* estavam entre os vários autores que recomendaram a facovitrectomia combinada para pacientes fácicos para permitir requisitos de posicionamento menos rigorosos (TRANOS, 2007). Iezzi e Kapoor relataram uma série de 68 olhos que foram submetidos a reparo do buraco macular com ampla remoção da MLI e tamponamento de SF6 sem qualquer posicionamento voltado para baixo. Eles relataram uma taxa de 100% de fechamento com um único procedimento (IEZZI, 2013).

Alberti e la Cour compararam o posicionamento voltado para baixo com o posicionamento não-supino e encontraram taxas de fechamento do buraco macular equivalentes e não inferioridade do posicionamento não-supino. No entanto, eles também identificaram que o preenchimento de gás no posicionamento não supino se correlacionou com o fechamento do buraco macular (ALBERTI, 2015; ALBERTI, 2016). Esses autores usaram perfluoropropano e remoção da MLI em seu estudo (ALBERTI, 2016).

Um estudo de Essex *et al.* avaliou o posicionamento de cabeça para baixo e a retenção do posicionamento de cabeça para baixo, bem como o uso de um gás de ação mais curta, como hexafluoreto de enxofre (ESSEX, *et al.*, 2016). Esses autores determinaram que a retenção do posicionamento de cabeça para baixo (essencialmente posicionamento não supino) não era inferior ao posicionamento de

cabeça para baixo e que o hexafluoreto de enxofre não era inferior ao perfluoropropano. No entanto, quando eles olharam mais cuidadosamente para seus dados, eles identificaram fatores de risco para o sucesso do fechamento do buraco macular reduzido, incluindo tamanho do buraco maior que 400 micras, sem remoção da MLI, idade avançada do paciente e duração do buraco de mais de 9 meses. Eles alertaram para a retenção do posicionamento de cabeça para baixo com base em seus resultados (ESSEX, 2016).

O estudo de Fumihiko Yagi *et al.* avaliou a eficácia da vitrectomia com remoção da MLI e tamponamento com gás SF6 para BM sem posicionamento da face para baixo, foram avaliados 21 olhos de 21 pacientes, submetidos a vitrectomia via pars plana, com remoção da MLI, tamponamento com gás SF6, sem posicionamento de face para baixo, apesar das limitações do estudo foi concluído que a vitrectomia com remoção da MLI e tamponamento com gás SF6 para buracos maculares sem posicionamento voltado para baixo obteve resultados anatômicos e funcionais favoráveis e esses métodos cirúrgicos podem poupar os pacientes da inconveniência potencialmente desnecessária do posicionamento pós-operatório de face para baixo (FUMIHIKO, *et al.*, 2009).

- Outras considerações

O uso de adjuvantes farmacológicos, como um fator de crescimento transformador-beta (TGF-beta) e soro autólogo, para facilitar o fechamento do buraco, não demonstrou ter nenhum benefício adicional em comparação aos controles, de modo que seu uso não ganhou muita popularidade. (OH, 2020).

Morizane *et al.* relataram uma série de 10 pacientes com buracos maculares refratários que foram tratados com transplante autólogo de MLI. Esses olhos representavam olhos que não responderam à cirurgia inicial com remoção da MLI padrão ou outras condições de modificação, como foveosquise miópica ou trauma. Todos os olhos responderam a este procedimento (MORIZANE, *et al.*, 2014).

## 2.12 COMPLICAÇÕES

As complicações cirúrgicas incluem descolamento de retina, ruptura iatrogênica da retina, aumento do buraco, toxicidade macular por luz, elevação da pressão intraocular pós-operatória e desenvolvimento de catarata. A elevação da pressão intraocular pós-operatória geralmente pode ser tratada farmacologicamente, mas, às vezes, pode exigir uma paracentese de câmara anterior ou procedimento vítreo (OH, 2020).

- Falha de fechamento do buraco / reabertura do buraco

A avaliação histopatológica de espécimes de pacientes com cirurgia de buraco macular inicial com falha demonstrou proliferação massiva de células e colágeno recém-formado associado com MLI remanescente. A MLI residual e as fibrilas de colágeno associadas podem se tornar a fonte de tração persistente que impede o fechamento do buraco macular (OH, 2020).

- Descolamento de retina / rupturas iatrogênicas

A taxa de descolamento de retina pós-operatório é relatada de 2% a 14%. Chung *et al.* identificaram que a indução de um descolamento de vítreo posterior durante a cirurgia era um fator de risco chave para o desenvolvimento de rupturas retinianas iatrogênicas. Eles encontraram uma incidência geral de 14,6% (20 de 137 olhos) para rupturas de retina. Apenas uma ruptura de retina (3,1%) foi identificada em um paciente com buraco macular que não necessitou de indução de PVD. No entanto, apenas 32 dos 137 olhos submetidos à vitrectomia para cirurgia do buraco macular não exigiram essa etapa do procedimento, devido à fisiopatologia subjacente dos buracos maculares. (CHUNG *et al.*, 2009).

- Alterações do campo visual

Alterações no campo visual foram observados após a cirurgia do buraco macular. Eles estão relacionados à desidratação da camada de fibras nervosas. A taxa é reduzida por tempos cirúrgicos mais curtos, menor fluxo de ar e colocação

oblíqua de cânulas de infusão causadas por incisões de vitrectomias de calibre menor (OH, 2020).

- Formação de catarata

Existe um pequeno risco de reabertura do buraco no período pós-operatório imediato após a cirurgia de catarata. A consideração da profilaxia versus edema macular cistóide pode reduzir o risco de reabertura do buraco após a cirurgia de catarata (OH, 2020).

Uma série de casos retrospectivo de Bhatnagar *et al.* (2007) sugere que a cirurgia de catarata prévia ou simultânea pode ter um melhor prognóstico visual a longo prazo do que a cirurgia de catarata após o reparo do buraco macular devido ao risco de reabertura do buraco após a cirurgia de catarata (BHATNAGAR, 2007).

- Acompanhamento a longo prazo:

Complicações como catarata e descolamento de retina, podem ocorrer após o tratamento para buracos maculares, exames regulares são necessários (OH, 2020).

## 2.13 TRATAMENTO CLÍNICO

A primeira protease para tratar aderências vitreomaculares associadas a buraco macular foi aprovada pelo FDA em outubro de 2012. O fechamento não cirúrgico do buraco macular foi demonstrado em 40,6% dos pacientes tratados com injeção intravítrea de ocriplasmina, em comparação com 10,6% que receberam placebo (CIARDELLA, 2004). No entanto, há evidências de potencial toxicidade retiniana associada ao uso de ocriplasmina (FAHIM, 2014). Alterações anatômicas nos segmentos externos foram observadas em 7 de 17 pacientes relatados em uma série de Singh *et al.* (2014). Vários relatos de casos também avaliaram pacientes individuais com estudos auxiliares, com eletrorretinografia e perimetria (TIBBETTS, 2014). Fahim *et al.* (2014) sugerem que a disfunção retiniana associada à ocriplasmina pode estar relacionada à clivagem enzimática da laminina intrarretiniana. Depósitos subretinianos também foram relatados após a liberação bem-sucedida da tração vitreomacular (CHOW, 2018).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar duas técnicas de diluição do gás C3F8, sendo o grupo 1 de injeção intravítrea de 0.9–1.0 ml de perfluoropropano (C3F8) a 100% (forma não diluída) e o grupo 2 de injeção de 15–20 ml de C3F8 a 20% (forma diluída), a fim de que a concentração intravítrea final ficasse em torno de 12-18% em todos os indivíduos, na cirurgia do buraco de mácula.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar duração intraocular do gás (dias).
- Comparar o sucesso anatômico primário (fechamento completo do buraco de mácula no exame de OCT após o desaparecimento da bolha do gás).
- Comparar a acuidade visual corrigida para longe (CDVA) na 26ª semana.
- Comparar a pressão intraocular (PIO) no primeiro dia pós-operatório e na 26ª semana.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 PACIENTES

Este ensaio clínico aleatorizado duplo mascarado incluiu 26 indivíduos, provenientes do ambulatório de retina da Clínica Oftalmológica Zona Sul, submetidos à cirurgia de vitrectomia para buraco macular de 2019 a 2020, em Recife, Brasil. Foi realizado após a aprovação do comitê de ética em pesquisa local (CAAE 12347319.9.0000.8807) e foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e a legislação atual sobre pesquisa clínica. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido quanto aos riscos e benefícios do procedimento cirúrgico a que seriam submetidos.<sup>1</sup>

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pseudofacia, ter mais de 50 anos, sem cirurgia vitreoretiniana prévia e com diagnóstico de buraco de mácula de espessura completa ao exame de tomografia de coerência óptica.

Os critérios de exclusão foram: alergia a qualquer dos produtos utilizados, necessidade de viagem de avião nos primeiros 60 dias de pós-operatório, miopia acima de 6 dioptrias ou diâmetro axial acima de 26mm, história de trauma ocular, distrofias retinianas, descolamento de retina, formato anormal do olho, glaucoma, retinopatia diabética ou outras comorbidades oculares.

Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 13. O grupo 1 foi o de injeção intravítrea de 0.9–1.0 ml de perfluoropropano (C3F8, Alcon Laboratories, Forth Worth, Texas, USA) a 100%, e grupo 2 foi o de injeção de 15–20 ml C3F8 a 20%, a fim de que a concentração intravítrea final ficasse em torno de 12-18% em todos os indivíduos.

---

<sup>1</sup> O ensaio foi registrado com o nome "Influence of Preparation Method on Gas Duration in Vitrectomy for Macular Hole"; Clinicaltrials.gov Identifier No: NCT04527848; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T045 27848>.

## 4.2. PROCEDIMENTOS

Antes da cirurgia, o comprimento axial foi medido por meio de biometria óptica (IOLMaster® 500, Carl Zeiss®, Alemanha). Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião. Uma vitrectomia via pars plana completa foi realizada usando o sistema de vitrectomia Constellation® (Alcon Laboratories, EUA) com sondas de vitrectomia calibre 23 gauge, 3 portas e trocâteres valvulados que foram inseridos na esclera a 3,5 mm do limbo. Foi realizada uma troca completa de fluido-ar. Em seguida, a pressão de infusão de ar foi ajustada para 10 mmHg para manter o volume ocular (o ar estava sendo injetado através do trocater da válvula temporal inferior) e, através do trocater da válvula temporal superior, a câmara vítrea foi preenchida com azul brilhante diluído na concentração de 0.005% (Opht-Blue®, Ophthalmos Rohto®, Brasil) através de uma seringa de 10 ml com um incremento de 0,2 ml (BD Plastipak™, Brasil). Na próxima etapa, o azul brilhante foi substituído por uma solução salina balanceada. Em seguida, foi realizada remoção da membrana limitante interna, com extensão de 2 diâmetros de papila em torno da fóvea, e troca completa de fluido-ar.

Ao final da cirurgia, o gás foi aspirado através de uma torneira descartável de três vias, estéril, acoplada a filtros estéreis com poro de 0.22 µm, para uma seringa de 1 ml com um incremento de 0,02 ml (BD Plastipak™, Brasil) no grupo 1, ou para uma seringa de 20 ml com um incremento de 1 ml (BD Medical™, Brasil) no grupo 2. Esse sistema de filtros e torneiras foram preenchidos, inicialmente, com o gás a 100%, a fim de minimizar a diluição com o ar ambiente que estava originalmente nos seus componentes. Após essa etapa, a respectiva seringa foi preenchida, de forma passiva, com o gás a 100% até o volume programado (0.9–1.0 ml no grupo 1, e 3–4 ml no grupo 2). No grupo 1, após a retirada de um dos 3 trocâteres, a seringa foi desacoplada do sistema de aspiração do gás e o conteúdo total foi injetado através de um dos trocâteres valvulados, realizando-se a extrusão passiva por meio de uma cânula no segundo trocater valvulado restante (diluição direta ar-gás), removendo-se, a seguir, esses dois trocâteres residuais. No grupo 2, após a retirada de um dos 3 trocâteres, utilizando-se o sistema de três vias, foi aspirado 12–16 ml de ar ambiente até a diluição programada para 15–20 ml, através de um filtro estéril com poro de 0.22µm, e o conteúdo total foi injetado através de um dos trocâteres valvulados, realizando-se a extrusão passiva por intermédio de uma cânula no segundo trocater

valvulado restante (troca ar- gás diluído), removendo-se, em seguida, esses dois trocáteres residuais. A perfusão da artéria central da retina foi checada ao final do procedimento através de oftalmoscopia indireta e, caso houvesse evidências de hipertensão ocular, foi realizada paracentese na câmara anterior para retirada de humor aquoso (inicialmente 0.2 ml). O paciente foi orientado a fazer posição de cabeça com o olhar em direção ao chão nos primeiros 7 dias.

O volume do gás injetado intravítreo foi calculado por meio de uma fórmula do volume da cavidade vítrea baseada no comprimento axial de olhos pseudofácicos (DE SANTANA, 2021). Num indivíduo pseudofácico, com 24 mm de comprimento axial do olho, o volume da cavidade vítrea é de 5.2 ml. No grupo 1, foi injetado 0.9 ml de gás a 100% quando o comprimento axial era < 24 mm e foi injetado 1.0 ml de gás a 100% quando o comprimento axial era  $\geq$  24 mm. No grupo 2, foi injetado 15 ml de gás a 20% quando o comprimento axial era < 24 mm e foi injetado 20 ml de gás a 20% quando o comprimento axial era  $\geq$  24 mm. A concentração intravítrea do gás foi calculada com a fórmula de diluição de soluções (concentração inicial \* volume inicial = concentração final \* volume final).

Os registros médicos, dados de exames pré-operatórios, dados de avaliações intraoperatórias e dados de acompanhamento no primeiro dia e na 26ª semana de pós-operatório foram coletados em cada indivíduo.

A acuidade visual corrigida para longe com base em tabelas ETDRS, bem como biomicroscopia, tonometria, oftalmoscopia indireta, tomografia de coerência óptica e eventos médicos adversos foram registrados em um formulário padronizado por um membro da equipe médica de modo mascarado.

A classificação do buraco de mácula de espessura total foi baseada no The International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group (DUKER, 2013). Foi considerado um buraco macular de espessura total um defeito de espessura total da retina que vai da membrana limitante interna até o epitélio pigmentar da retina. Foram definidos três tamanhos baseados no diâmetro horizontal no ponto mais estreito do buraco de mácula, usando a função de compasso do OCT (OCT version 6.04.0673; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), como uma linha desenhada paralela ao EPR: pequeno ( $\leq$  250  $\mu$ m), médio (250–400  $\mu$ m), grande ( $>$  400  $\mu$ m).

O desfecho primário foi o sucesso anatômico primário (fechamento completo do buraco de mácula no exame de OCT após o desaparecimento da bolha do gás).

Os desfechos secundários foram a duração intraocular do gás (dias), o ganho de letras na acuidade visual corrigida para longe (CDVA) na 26ª semana, a pressão intraocular (PIO) no primeiro dia pós-operatório e na 26ª semana. O indivíduo foi orientado a notificar imediatamente os pesquisadores quando não mais percebessem a presença do gás (a bolha do gás, facilmente perceptível pelo indivíduo, é notada como um escotoma inferior, móvel, de tamanho decrescente ao longo dos dias). Foi realizada uma consulta adicional de avaliação pós-operatória, preferencialmente, nesse mesmo dia, para confirmação da ausência de gás.

Cada dose de 0.9–1.0 ml de C3F8 a 100% custou aproximadamente US\$ 30, e a dose de 15–20 ml de C3F8 a 20% custou US\$ 120.

Os indivíduos foram aleatorizados em uma proporção de 1:1. Tamanhos de bloco de 4 indivíduos foram usados. Em cada bloco havia dois indivíduos alocados para cada um dos grupos (0.9–1.0 ml de gás a 100% ou 15–20 ml de gás a 20%). Um técnico gerou a sequência de alocação aleatória e outro técnico inscreveu e designou os participantes para as intervenções de forma mascarada. Envelopes opacos lacrados foram usados para alocação e foram abertos imediatamente antes da cirurgia. O cirurgião não foi mascarado porque a seringa para injeção do gás era diferente de acordo com o grupo alocado. O médico que procedeu com as avaliações pós-operatórias era mascarado em relação ao grupo. Nenhum indivíduo perdeu o acompanhamento ou se retirou do estudo.

#### 4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Um tamanho amostral de 13 indivíduos por grupo foi determinado, assumindo-se que o estudo teria um poder superior a 80% e uma probabilidade de erro tipo 1 menor que 0.05% (bicaudal) para detectar uma diferença de 4 dias na duração intraocular do gás (com desvio padrão de 3 dias e raio de alocação de 1) entre um grupo que recebeu 0.9–1.0 ml de um gás a 100% e um grupo que recebeu 15–20 ml do mesmo gás a 20% (LIGHT; JULIOUS, 2016).

Os dados foram resumidos por meio de estatística descritiva. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição dos dados contínuos. Médias e desvios padrão (DP) foram usados para dados com distribuição normal, enquanto medianas e intervalos interquartílicos (IQR) foram usados para dados com distribuição não normal. As diferenças entre os grupos em variáveis

contínuas foram comparadas usando o teste t de amostras independentes para dados normalmente distribuídos ou usando o teste U de Mann-Whitney para dados não normalmente distribuídos. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. A comparação entre os grupos em relação à duração intravítrea do gás foi avaliada com o teste de log-rank. As análises foram realizadas no SPSS versão 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os valores de p foram bicaudais e a significância estatística foi fixada em 0,05.

## 5 RESULTADOS

A amostra foi composta por 26 indivíduos submetidos à cirurgia de vitrectomia para buraco macular (Tabela 1). A média da idade (DP, variação) foi de 71 (5, 58–79) anos. Quinze indivíduos eram mulheres (57.7%). A cirurgia foi realizada no olho direito em 13 indivíduos (50%). A média do tamanho do buraco macular (DP, variação) foi de 332 (112, 132–488)  $\mu$ m. O buraco macular era pequeno em 9 indivíduos (34.6%), médio em 9 indivíduos (34.6%) e grande em 8 indivíduos (30.8%). A média do comprimento axial (DP, variação) foi de 24.02 (0.70, 22.92–25.26) mm. A média do volume da cavidade vítrea (DP, variação) foi de 5.22 (.50, 4.43–6.09) ml. A média da concentração Intravítrea do gás (DP, variação) foi de 15.23 (0.49, 14.10–16.06)%. A mediana da acuidade visual pré-operatória (IQR, variação) foi de 43 (11, 38–53) letras ( $\pm$  20/160; Snellen). A mediana da pressão intraocular pré-operatória (IQR, variação) foi de 15 (7, 11–18) mmHg.

A mediana da duração intraocular do gás (IQR; variação) nos indivíduos que receberam C3F8 foi 31 (7; 24–35) dias no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 34 (5; 29–38) dias no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .028$ ; log-rank test).

A mediana do ganho de letras na acuidade visual corrigida para longe (IQR; variação) nos indivíduos que receberam C3F8 foi 20 (25; 0–25) letras no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 12.5 (35; 0–35) letras no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .801$ ).

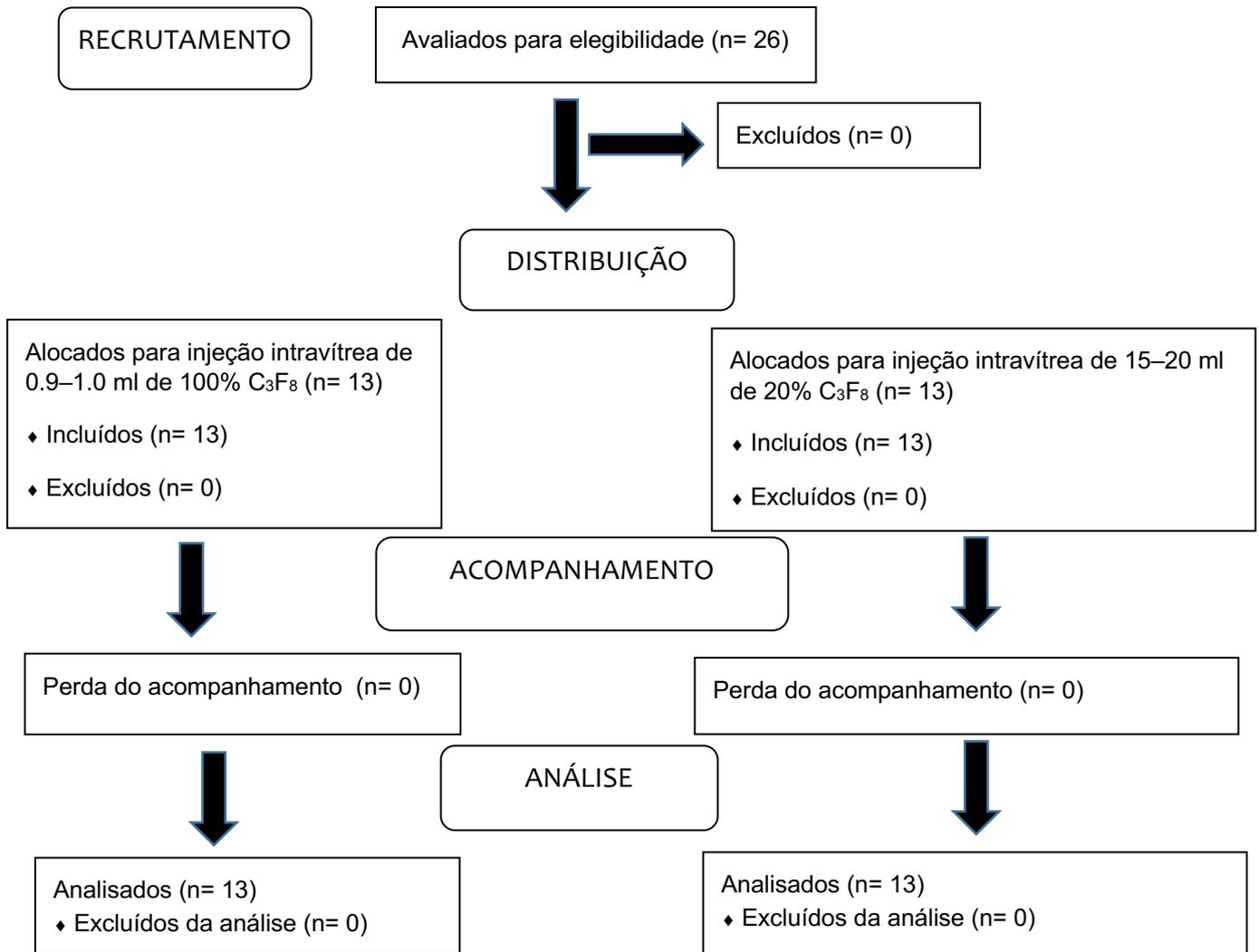
A mediana da pressão intraocular no 1º dia pós-operatório (IQR; variação) nos indivíduos que receberam C3F8 foi 13 (3; 6–24) mmHg no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 12 (5; 9–22) mmHg no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .448$ ).

A mediana da pressão intraocular na 26ª semana pós-operatória (IQR; variação) nos indivíduos que receberam C3F8 foi 16 (3; 12–19) mmHg no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 14 (6; 12–18) mmHg no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .418$ ).

O sucesso anatômico primário nos indivíduos que receberam C3F8 foi 11/13 (84.6%) no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 11/13 (84.6%) no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .999$ ).

Em relação aos eventos médicos adversos: 2/13 (15.4%) indivíduo do grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 1/13 (7.7%) indivíduo do grupo que recebeu 15–20 ml a 100% apresentaram hipertensão ocular (PIO acima de 21 mmHg) no primeiro dia pós-operatório ( $p = .999$ ).

Fluxograma 1 — Recrutamento do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

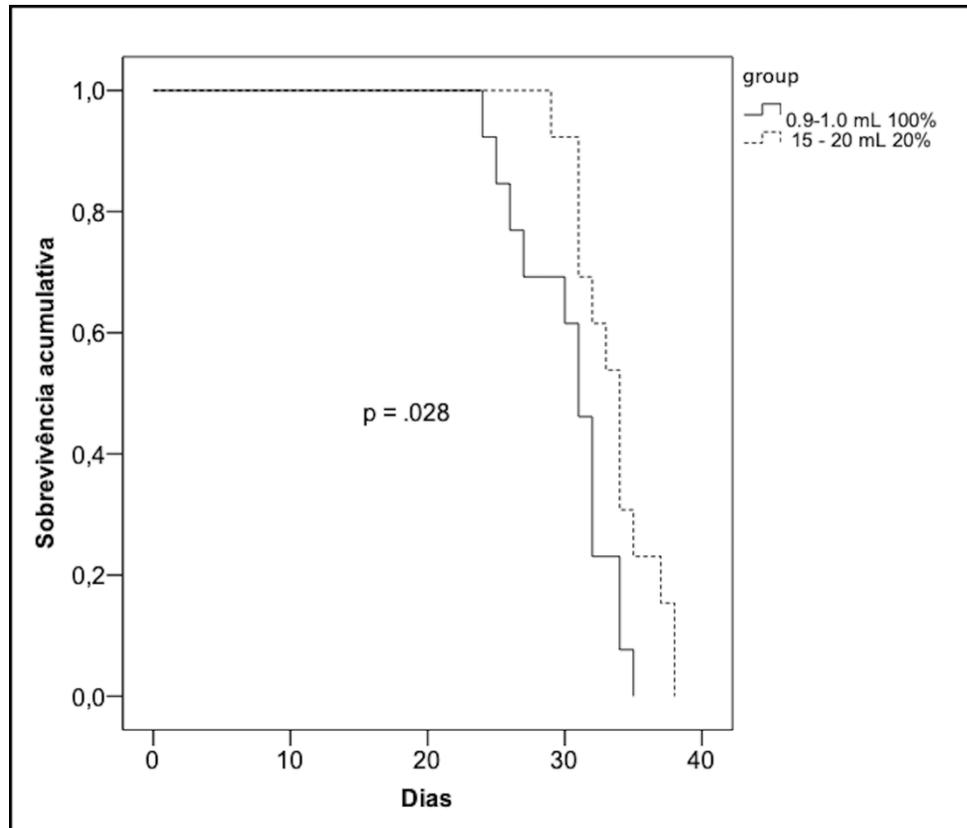
Tabela 1 — Dados pré-operatórios de acordo com o grupo de intervenção

	0.9–1.0 ml C3F8 100%	15–20 ml C3F8 20%	P
Idade (anos) <sup>a</sup>	72 ± 4	70 ± 6	.397 <sup>c</sup>
Sexo feminino	7/13	8/13	.691 <sup>d</sup>
Olho direito	7/13	6/13	.695 <sup>d</sup>
Tamanho do buraco macular ( $\mu\text{m}$ ) <sup>a</sup>	333 ± 107	330 ± 123	.952 <sup>c</sup>
Classificação do buraco macular			.895 <sup>d</sup>
Pequeno (< 250 $\mu\text{m}$ )	4/13	5/13	
Médio (250–400 $\mu\text{m}$ )	5/13	4/13	
Grande (> 400 $\mu\text{m}$ )	4/13	4/13	
Comprimento axial (mm) <sup>a</sup>	24.01 ± 0.81	24.04 ± 0.61	.918 <sup>c</sup>
Volume da Cavidade Vítrea (ml) <sup>a</sup>	5.21 ± 0.58	5.23 ± 0.43	.918 <sup>c</sup>
Concentração Intravítrea do gás (%) <sup>a</sup>	15.1 ± 0.6	15.3 ± 0.3	.341 <sup>c</sup>
AV pré-operatória (letras) <sub>b</sub>	43 (15)	43 (10)	.342 <sup>e</sup>
AV pré-operatória (Snellen)	± 20/160	± 20/160	
PIO pré (mmHg) <sup>b</sup>	15 (1)	14 (2)	.254 <sup>e</sup>

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

<sup>a</sup> = média ± desvio padrão; <sup>b</sup> = mediana (intervalo interquartil); ± desvio padrão; <sup>c</sup> = Teste T de Student; <sup>d</sup> = Teste de Qui-quadrado; <sup>e</sup> = Teste U de Mann-Whitney.

Gráfico 1 – Curva de duração intraocular do C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> em vitrectomias para tratamento do buraco de mácula de acordo com método de diluição do gás (0.9–1.0 ml a 100% versus 15–20 ml a 100%)



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

## 6 DISCUSSÃO

Muitos estudos já foram realizados para comparar o SF6 versus C3F8 para o fechamento do buraco macular (BRIAND, 2015); (CASINI, 2016); porém o presente estudo teve como objetivo principal comparar duas técnicas de diluição do gás C3F8 na cirurgia do BM, dessa forma este ensaio clínico aleatorizado parcialmente mascarado incluiu 26 indivíduos submetidos à cirurgia de vitrectomia para BM de 2019 a 2020, em Recife, Brasil, e obtivemos resultados satisfatórios e estaticamente significantes e com custo inferior utilizando a forma não diluída do C3F8.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que compara C3F8 não diluído versus diluído para cirurgia de BM. Excetuando-se o menor tempo de permanência do gás quando injetado em volume pequeno não diluído, as demais propriedades do C3F8 relacionado ao ganho de acuidade visual, ao fechamento do BM na OCT e aos efeitos adversos foram mantidas.

Os gases intraoculares utilizados na cirurgia têm a função de tamponar e selar a mácula, além de formar um molde para uma migração das células gliais, promovendo a cicatrização do orifício. (CASINI, 2016). Acreditava-se que quanto maior o tempo de duração intraocular do gás, melhor seria o resultado cirúrgico. Entretanto, trabalhos anteriores que o fechamento do BM se dá entre o primeiro e o sétimo dia pós-operatório (YAGI, 2009; MITRA, 2009; KIKUSHIMA, 2015 MAYUSAMA, 2009; ESSEX, 2016). Além disso, uma bolha de gás tem o inconveniente de limitar a visão do indivíduo enquanto não é absorvida, dificultando o retorno às atividades habituais do indivíduo. Este ensaio clínico em que a utilização de doses concentradas e em menor quantidade do C3F8 reduz um pouco este tempo de permanência do gás sem interferir negativamente na resposta anatômica e visual. Outro ponto interessante é que ESSEX *et al.* comparou ainda os resultados entre os pacientes que não foram aconselhados a uma posição de rosto para baixo no pós-operatório com aqueles que foram e descobriram que nenhum posicionamento prono era não inferior para orifícios com menos de 400 µm de diâmetro.

Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 13. O grupo 1 foi o de injeção intravítrea de 0.9–1.0 ml de C3F8 a 100%, e grupo 2 foi o de injeção de 15–20 ml C3F8 a 20%, a fim de que a concentração intravítrea final ficasse em

torno de 12-18% em todos os indivíduos, o que temos visto na literatura estudada (KELLY, 1991); (CASINI, 2016); (RIZZO, 2018) que existe alteração na concentração do gás, porém o resultado tem sido satisfatório em relação ao sucesso anatômico do fechamento do buraco macular.

O volume do gás injetado intravítreo foi calculado através de uma fórmula do volume da cavidade vítrea baseada no comprimento axial de olhos pseudofácicos (DE SANTANA, 2021). Num indivíduo pseudofácico, com 24 mm de comprimento axial do olho, o volume da cavidade vítrea é de 5.2 ml. No grupo 1, foi injetado 0.9 ml de gás a 100% quando o comprimento axial era < 24 mm e foi injetado 1.0 ml de gás a 100% quando o comprimento axial era ≥ 24 mm. No grupo 2, foi injetado 15 ml de gás a 20% quando o comprimento axial era < 24 mm e foi injetado 20 ml de gás a 20% quando o comprimento axial era ≥ 24 mm. A concentração intravítrea do gás foi calculada com a fórmula de diluição de soluções (concentração inicial \* volume inicial = concentração final \* volume final), tivemos o cuidado e a preocupação de ajustar o volume do gás injetado de acordo com o comprimento axial para que no final todos os indivíduos que participaram do estudo ficassem com a mesma concentração do gás.

O desfecho primário foi o sucesso anatômico (fechamento completo do buraco de mácula no exame de TCO após o desaparecimento da bolha do gás), sendo o sucesso anatômico primário nos indivíduos que receberam C3F8 foi 11/13 (84.6%) no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 11/13 (84.6%) no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% (p = .999).

A maioria dos estudos mostra que as taxas de fechamento de BM variaram de 85% a 100%. (MODI, 2017; CASINI, 2016; ESSEX, 2016; BRIAND, 2015; KUMAR, 2014). Este estudo mostra uma taxa semelhante de fechamento de BM em ambos os grupos.

Como objetivo secundário de comparar a CDVA na 26ª semana, obtivemos como resultado: a mediana do ganho de letras na CDVA nos indivíduos que receberam C3F8 foi 4 linhas no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e em torno de 3 linhas no grupo que recebeu 15–20 ml diluído (p = .801), mostrando assim uma taxa semelhante de CDVA médio. A melhora após a cirurgia de BM geralmente variou de 2,7 a 6,9 linhas do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS) (HECHT, 2019); (STEEL, 2021). A mediana do ganho de letras na acuidade visual corrigida para longe foi estatisticamente semelhante nos dois grupos.

Outro objetivo secundário comparar a PIO no primeiro dia pós-operatório e na 26ª semana, obtivemos como resultados a mediana da PIO no 1º dia pós-operatório nos indivíduos que receberam C3F8 foi 13 mmHg no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 12 mmHg no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .448$ ), e a mediana da PIO na 26ª semana pós-operatória nos indivíduos que receberam C3F8 foi 16 mmHg no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100% e 14 mmHg no grupo que recebeu 15–20 ml a 100% ( $p = .418$ ); nenhuma das apresentações de gás foi claramente associada com risco aumentado de hipertensão ocular ou outros eventos adversos. A maioria dos estudos relatou resultados semelhantes de taxas de complicações em curto e longo prazos. (XIROU, 2012; BRIAND 2015).

Tivemos como objetivo secundário comparar a duração intraocular do gás (dias), tendo como resultado a mediana da duração intraocular do gás nos indivíduos que receberam C3F8 foi 31 dias no grupo que recebeu 0.9–1.0 ml a 100%, e 34 dias no grupo que recebeu 15–20 ml diluído ( $p = .028$ ; log-rank test); a duração intraocular do C3F8 foi menor quando injetado em volume pequeno não diluído — entretanto, sem alterar o sucesso do tratamento. Portanto, em olhos entre 21–26 mm de AL, o uso do gás em volume pequeno não diluído pode ser uma opção, visto que seu custo foi 3 vezes menor do que a forma diluída.

As seguintes limitações devem ser consideradas. Primeiro, o estudo utilizou vitrectomia 23 gauge, mas como há uma tendência de migrar para esclerotomias menores, talvez seja importante, num futuro próximo, realizar novo estudo utilizando 25 ou 27 gauge, que traria como vantagens uma maior precisão, por haver, teoricamente, menor vazamento de gás pelas incisões no pós-operatório imediato. Entretanto, com base nos resultados do Dihowm e MacCumber (2015), os calibres 20, 23 e 25 do PPV têm taxas de fechamento de BM e resultados AV semelhantes. Em segundo lugar, o tamanho da amostra foi insuficiente para se realizar a análise de subgrupos — por exemplo o tamanho do BM. A terceira limitação é que este estudo não avaliou olhos com miopia degenerativa ou nanofthalmia. A quarta limitação é que os resultados são válidos apenas para C3F8, não sendo possível generalizar os resultados de eficácia clínica para outros gases como o SF6. Por fim, este estudo não mediu a formação de catarata porque todos os pacientes eram pseudofácicos.

Evidenciamos, assim, que a utilização do gás diante dos resultados obtidos e da análise estatística realizada tanto do ponto de vista clínico como estatístico não foram significativamente relevantes, comparando a forma não diluída com a forma

diluída, corroborando em demonstrar que a forma não diluída pode ser usada de forma segura, eficaz e mostrará resultado satisfatório para fechamento do buraco de mácula clínico e financeiro, visto que o custo da forma não diluída fica em torno de U\$ 30,00 e a forma diluída, U\$120,00.

## 7 CONCLUSÃO

Este estudo comparou duas técnicas de diluição do gás C3F8 nas cirurgias de BM e apresenta uma forma de tratamento eficaz com fechamento completo do mesmo, utilizando uma quantidade de 0,9 a 1,0 ml do composto citado, forma não diluída, dependendo do comprimento axial, com a concentração a 100%. A cirurgia não apresentou diferença no efeito terapêutico, sendo mais econômica em relação à forma diluída, permitindo o acesso a um maior número de pacientes.

A utilização da forma não diluída do C3F8 no grupo estudado apresentou uma menor duração, em dias, na cavidade vítrea desses pacientes, comparado a forma diluída.

Observamos que a mediana da CDVA na 26ª semana do grupo estudado não apresentou diferença estatística entre os grupos; desse modo, a forma não diluída não comprometeu a acuidade visual desses pacientes quando comparada com a forma diluída.

Na avaliação da PIO, não houve diferença na PIO nos dois grupos estudados, tanto no primeiro dia pós-operatório como na 26ª semana após o procedimento cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

Alberti M, la Cour M. Face-down positioning versus non-supine positioning in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2015 Feb. 99 (2):236-9.

Alberti M, la Cour M. Nonsupine positioning in macular hole surgery: A Noninferiority Randomized Clinical Trial. *Retina*. 2016 Apr 4.

Bhatnagar P, Kaiser PK, Smith SD et al. Reopening of previously closed macular holes after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug.;144(2):252-9.

Briand S, Chalifoux E, Tourville E, Bourgault S, Caissie M, Tardif Y, et al. Prospective randomized trial: outcomes of SF6 versus C3F8 in macular hole surgery. *Can J Ophthalmol*. 2015 Apr 1;50(2):95–100.

Casini G et al. Sulfur hexafluoride (SF6) versus perfluoropropane (C3F8) tamponade and short-term face-down position for macular hole repair: a randomized prospective study. *Internacional Journal of Retina and Vitreous*. 2016 Apr; 2:10.

Chaudhary K et al. Proportion of patients with macular hole surgery who would have been favorable ocriplasmin candidates: A Retrospective Analysis. *Retina*. 2017 Jan. 37 (1):76-79.

Ch'ng SW et al. The Manchester Large Macular Hole Study: Is it time to reclassify large macular holes? *Am J Ophthalmol*. 2018 Jul 30.

Chow N, Hong T, Chang A. Multimodal imaging of macular subretinal deposits following intravitreal ocriplasmin injection. *Am J Ophthalmology Case Rep*. 2018 Mar.; 9:80-8.

Chung SE, Kim KH, Kang SW. Retinal breaks associated with the induction of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun. 147(6):1012-6.

Ciardella AP, Lee GC, Langton K, Sparrow J, Chang S. Autofluorescence as a novel approach to diagnosing macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2004 May. 137 (5):956-9.

de Santana, J.M., Cordeiro, G.G., Soares, D.T.C. *et al*. Use of axial length to estimate the vitreous chamber volume in pseudophakic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **259**, 1471–1475 (2021).

Dhawahir-Scala FE, Maino A, Saha K *et al*. To posture or not to posture after macular hole surgery. *Retina*. 2008; 28:60-5.

Dihowm F, MacCumber M. Comparison of outcomes between 20, 23 and 25 gauge vitrectomy for idiopathic macular hole. *Int J Retina Vitre*. 2015 Jun 26;1(1):6.

Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, *et al*. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *Ophthalmology*. 2013 Dec 1;120(12):2611–9.

Essex RW, Kingston ZS, Moreno-Betancur M, Shadbolt B, Hunyor AP, Campbell WG, *et al*. The Effect of Postoperative Face-Down Positioning and of Long- versus Short-Acting Gas in Macular Hole Surgery: Results of a Registry-Based Study. *Ophthalmology*. 2016 Feb 23.

Fahim AT, Khan NW, Johnson MW. Acute Panretinal Structural and Functional Abnormalities After Intravitreal Ocriplasmin Injection. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Feb 27.

Feng HL, Roth DB, Hasan A, Fine HF, Wheatley HM, Prenner JL *et al*. Intravitreal ocriplasmin in clinical practice: Predictors of Success, Visual Outcomes, and Complications. *Retina*. 2018 Jan. 38;(1):128-136.

Flight L and Julious SA. Practical guide to sample size calculations: superiority trials. *Pharmaceutical Statistics* 2016 15(1) 80-89

Fumihiko Yagi et al. Idiopathic macular hole vitrectomy without postoperative face-down positioning. *Jpn J Ophthalmology* 2009; 53: 215-218.

Garretson BR, Pollack JS, Ruby AJ et al. Vitrectomy for a symptomatic lamellar macular hole. *Ophthalmology*. 2008 May;115(5):884-886.e1.

Gass JDM. Reappraisal of Biomicroscopic Classification of Stages of Development of a Macular Hole. *Am J Ophthalmol*. 1995 Jun 1;119(6):752–9.

Gonvers M, Machemer R. A new approach to treating retinal detachment with macular hole. *Am J Ophthalmol*. 1982 Oct;94(4):468-72.

Hecht I, Mimouni M, Blumenthal EZ, Barak Y. Sulfur Hexafluoride (SF<sub>6</sub>) versus Perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) in the Intraoperative Management of Macular Holes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2019 May12;2019: e1820850.

Idan H et al. Sulfur Hexafluoride (SF<sub>6</sub>) versus Perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) in the Intraoperative Management of Macular Holes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2019 March. 2019, Article ID 1820850, doi: /doi.org/10.1155/2019/1820850.

Iezzi R, Kapoor KG. No face-down positioning and broad internal limiting membrane peeling in the surgical repair of idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2013 Oct. 120(10):1998-2003.

Jay SD et al. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *American Academy Ophthalmology*; 2013. 120(12): 2611-2619.

Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*. 1988 Jul. 95(7):917-24.

Kannan NB, Kohli P, Parida H, Adenuga OO, Ramasamy K. Comparative study of inverted internal limiting membrane (ILM) flap and ILM peeling technique in large macular holes: a randomized-control trial. *BMC Ophthalmol.* 2018 Jul 20. 18 (1):177.

Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol.* 1991 May. 109(5):654-9.

Kikushima W, Imai A, Toriyama Y, Hirano T, Murata T, Ishibashi T. Dynamics of Macular Hole Closure in Gas-Filled Eyes within 24 h of Surgery Observed with Swept Source Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res.* 2015;53(1):48–54.

Kim, SS, Smiddy WE, Feuer WJ, Shi, W. Outcomes of Sulfur Hexafluoride (SF6) versus Perfluoropropane (C3F8) gas tamponade for macular hole surgery. *Retina: November 2008 - Volume 28 - Issue 10 - p 1408-1415*

Kumar A, Gogia V, Kumar P, Sehra S, Gupta S. Evaluation of predictors for anatomical success in macular hole surgery in Indian population. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Dec;62(12):1141–5.

Lai JC, Stinnett SS, McCuen BW. Comparison of silicone oil versus gas tamponade in the treatment of idiopathic full- thickness macular hole. *Ophthalmology.* 2003 Jun. 110(6):1170-4.

Lister W. Holes in the retina and their clinical significance. *Br J Ophthalmol.* 1924. 8:1-20.

Masuyama K, Yamakiri K, Arimura N, Sonoda Y, Doi N, Sakamoto T. Posturing Time after Macular Hole Surgery Modified by Optical Coherence Tomography Images: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2009 Mar 1;147(3):481-488.e2.

Mello Filho PA et al. Farmacologia ocular aplicada no tratamento de doenças do vítreo, retina e coróide. *Arq. Bras. Oftalmol.* June 2010;73(3):294-299.

Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010 Oct.;117(10):2018-25.

Mitra RA et al. Sustained postoperative face-down positioning is unnecessary for successful macular hole surgery. *Br J Ophthalmology* 2009 January;93: 664-666.

Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Sulfurhexafluoride (SF<sub>6</sub>) versus Perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) gas as tamponade in macular hole surgery. *Retina*. 2017 Feb;37(2):283–90.

Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2014 Apr. 157(4):861-869.e1.

Muqit MMK, Hamilton R, Ho J, Tucker S, Buck H. Intravitreal ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole- A study of efficacy and safety based on NICE guidance. *PLoS One*. 2018. 13 (5): e0197072.

Narayanan R et al. Surgical outcomes after inverted internal limiting membrane flap versus conventional peeling for very large macular holes. *Retina*. 2018 Apr 23.

Oh, Kean Theng; Lazzaro, Douglas R. Macular hole, 2020. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1224320>. Acesso em 30/12/2020.

Rahimy E, McCannel CA. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2016 Apr., 36 (4):679-87.

Rizzo S, Tartaro R, Barca F, Caporossi T, Bacherini D, Giansanti F. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina*. 2018 Sep. 38 Suppl 1: S73-S78.

Rubinstein A, Ang A, Patel CK. Vitrectomy without postoperative posturing for idiopathic macular holes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007 Jul.;35(5):458-61.

Schumann RG et al. Assessment of intravitreal ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Nov.;255(11):2081-2089.

Singh RP, Li A, Bedi R, Srivastava S, Sears JE, Ehlers JP. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar. 98(3):356-60.

Sophie B et al. Prospective randomized trial: outcomes of SF<sub>6</sub> versus C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> in macular hole surgery. *Can J Ophthalmol*. April 2015, 50(2).

Spiteri CK, Lois N, Scott NW, Burr J, Cook J, Boachie C et al. Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling versus No Peeling for Idiopathic Full-Thickness Macular Hole. *Ophthalmology*. 2014 Mar. 121(3):649-55.

Stalmans P et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16, 367(7):606-15.

Steel DH, Dinah C, Magdi H, White K, Rees J. The Staining Pattern of Brilliant Blue G During Macular Hole Surgery: A Clinicopathologic Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. September 2014, 55:5924-5931.

Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye*. 2021 Jan;35(1):316–25.

Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)*. 2013 Oct. 27, Suppl 1: S1-21.

Sung SK et al. Outcomes of Sulfur Hexafluoride (SF<sub>6</sub>) versus Perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) gas tamponade for Macular Hole Surgery. *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 2008; 28(10): 1408-1415.

Tafoya ME, Lambert HM, Vu L, et al. Visual outcomes of silicone oil versus gas tamponade for macular hole surgery. *Semin Ophthalmol*. 2003 Sep. 18(3):127-131.

Tanaka Y et al. Natural history of lamellar macular holes in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jul. 152(1):96-99. e1.

Tibbetts MD, Reichel E, Witkin AJ. Vision Loss After Intravitreal Ocricplasmin: Correlation of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Electroretinography. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Feb 27.

Tournambe PE, Poliner LS, Grote K. Macular hole surgery without face-down positioning. A pilot study. *Retina*. 1997. 17:179-185.

Tranos PG et al. Macular hole surgery without prone positioning. *Eye*. 2007 Jun.; 21(6):802-6.

Wendel RT et al. *Retina-Vitreous-Macula*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999; 2:1432-1448.

Xiang C et al. A Comparative Study of Vitrectomy Combined with Internal Limiting Membrane Peeling for the Treatment of Idiopathic Macular Hole with Air or C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> Intraocular Tamponade. *Journal of Ophthalmology*. 2018 July. Article ID 1672501.

Xirou T, Theodossiadis PG, Apostolopoulos M, Kabanarou SA, Feretis E, Ladas ID, et al. Macular hole surgery with short-acting gas and short-duration face-down positioning. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012; 6:1107–12.

Yagi F, Sato Y, Takagi S, Tomita G. Idiopathic macular hole vitrectomy without postoperative face-down positioning. *Jpn J Ophthalmol*. 2009 May 1;53(3):215–8

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS – Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE INJEÇÃO INTRAOCULAR NA DURAÇÃO DO PERFLUOROPROPANO (C3F8): ENSAIO CLÍNICO**, que está sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (orientador do projeto e responsável principal) e Daniel Tenório Camelô Soares (aluno de Medicina – PIBIC), ambos com endereço na avenida Engenheiro Antônio de Goes, 275 Pina – Recife/PE CEP 51.110-000– fone: (81)999760274 ou 21020999 e e-mail [rodrigopclira@hotmail.com](mailto:rodrigopclira@hotmail.com)

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Nas cirurgias de retina, o gás intraocular é usado para substituir provisoriamente o conteúdo que preenche a parte de trás do olho, chamado vítreo. São importantes a concentração e a duração do gás dentro do olho. É bom que o gás dure mais tempo no olho porque ele agirá por um tempo maior, por outro lado, isso incomoda o paciente pois a visão fica mais embaçada, é mais difícil para o médico avaliar o fundo do olho e ainda pode interferir nos valores da pressão do olho.

Um dos gases tradicionalmente mais utilizados há mais de uma década nas cirurgias de retina é o C3F8, não sendo inovadora a utilização deste gás. Neste estudo, os

participantes receberão o gás intraocular C3F8 que será injetado de duas formas diferentes, uma concentrada e a outra diluída, no final das cirurgias da retina.

O objetivo principal da pesquisa será avaliar a duração do gás dentro do olho, em número de dias e a avaliação da pressão intraocular no pós-operatório imediato (primeiras 24 horas) e com 26 semanas.

Os dados serão coletados na clínica Oftalmológica Zona Sul, sem custos para o voluntário. Caso o voluntário deseje ser ressarcido de qualquer despesa com o transporte para participação na pesquisa, poderá solicitar ao pesquisador.

O período de participação da pesquisa será de 26 (vinte e seis) semanas a partir da data da cirurgia. Espera-se poder avaliar o comportamento do gás dentro do olho. Serão necessárias visitas semanais ao consultório para realização de exame dos olhos, podendo essas consultas serem aumentadas de intervalo, se boa evolução do quadro de cada paciente.

Não será colhido nenhum tipo de material biológico dos voluntários, tipo sangue, urina, fezes etc.

**RISCOS:** O único risco adicional que o paciente poderá ter será a de a duração do gás ser menor que o esperado. Para diminuir este risco, o médico responsável pelo acompanhamento após a cirurgia fará o acompanhamento nas consultas semanais rotineiras. Todavia isso não trará prejuízos ao tratamento pois o efeito do gás ocorre já na primeira semana, enquanto a duração esperada do gás em ambas as formas que ele será colocado é de 3 a 6 semanas.

O sigilo das informações contidas no prontuário médico será de responsabilidade dos pesquisadores. Todos os dados serão mascarados antes de serem encaminhados para qualquer análise.

**BENEFÍCIOS** Determinar qual o melhor método para colocar o gás em pacientes submetidos a cirurgia de retina.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço

na avenida Engenheiro Antônio de Góes, 275 Pina – Recife/PE CEP 51.110-000, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Caso seja necessário a realização de outros exames oftalmológicos complementares durante a avaliação pós-operatória, o Sr.(a) não terá nenhum custo, sendo de responsabilidade dos pesquisadores. As despesas com transporte serão ressarcidas caso sejam solicitadas pelo participante. As despesas com alimentação não se fazem necessárias uma vez que o tempo de permanência no consultório para realização dos exames não é superior a 02 (duas) horas. O ressarcimento das despesas com transporte não atinge os acompanhantes, exceto nos casos em que exista uma dificuldade de mobilidade que se faça necessária a presença do mesmo. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Todas as despesas tidas com a pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador responsável, isto é, o participante da pesquisa não arcará com nenhum custo referente aos procedimentos e/ou exames do estudo.

O participante da pesquisa tem direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios pelo tempo que for necessário, garantido pelo pesquisador responsável.

O pesquisador responsável dará acesso aos resultados de exames ao médico do participante ou ao próprio participante sempre que solicitado e/ou indicado.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o **Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcuupe@gmail.com)**. Tal comitê tem a função de analisar e aprovar os procedimentos para realização de toda e qualquer pesquisa que envolva seres humanos. O CEP funciona de segunda a sexta no horário das 08:00 h às 12:00 h.

---

Daniel Tenório Camelô Soares

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_,  
CPF \_\_\_\_\_, abaixo-assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar da pesquisa: **INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE INJEÇÃO INTRAOCULAR NA DURAÇÃO DO PERFLUOROPROPANO (C3F8): ENSAIO CLÍNICO**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_

---

Participante da pesquisa ou seu representante legal

---

Pesquisador responsável ou pessoa por ele delegada

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.**

**Nome:**

**Assinatura:**

**Nome:**

**Assinatura:**

## ANEXO A

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFPE - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Influência do Método de Injeção Intraocular na Duração do C3F8 em Vitrectomias: Ensaio Clínico

**Pesquisador:** RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA

**Área Temática**

**Versão:** 2

**CAAE:** 12347319.9.0000.8807

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES  
- EBSEH **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.410.196

#### Apresentação do Projeto

Trata-se de um Projeto de Pesquisa para iniciação científica, um ensaio clínico randomizado, não mascarado, unicêntrico sobre a Influência do Método de Injeção Intraocular na Duração do Perfluoropropano em Vitrectomias. Será realizado na Clínica Oftalmológica Zona Sul. O desfecho principal será a duração em número de dias, do C3F8da estágio C ou ruptura gigante, presença de glaucoma, retinopatia diabética ou outras comorbidades oculares permanência intraocular, em número de dias, do C3F8. Os desfechos secundários serão a pressão intraocular no pós-operatório imediato (primeiras 24 horas) e com 26 semanas, a acuidade visual pósoperatória com 26 semanas, a taxa de sucesso anatômico com 26 semanas. O tamanho amostral será de 20 indivíduos com buraco de mácula (10 em cada grupo) e 20 indivíduos com descolamento de retina (10 em cada grupo). Serão comparados 2 grupos: grupo 1, injeção de 0,9-1,0 ml de C3F8 a 100% e grupo 2, injeção de 15-20ml

C3F8 20%, a fim de que a concentração efetiva fique em torno de 14% em ambos os grupos. Os dados do estudo serão coletados através de ficha específica (apêndice 1) preenchida paralelamente ao prontuário médico dos voluntários da pesquisa. Os critérios de inclusão serão: indivíduos acima de 50 anos de idade, pseudofácicos, sem cirurgia prévia de vitrectomia, com buraco de mácula (graus 2, 3 ou 4) ou com descolamento de retina, com indicação de vitrectomia pars plana, troca fluido-gasosa completa e injeção de C3F8 em concentração não expansível.

Os critérios de exclusão serão: alergia a qualquer dos produtos utilizados, necessidade de viagem de avião nos primeiros 60 dias 4,5,6, descolamento de retina com proliferação vitreoretiniana

### **Objetivo da Pesquisa:**

#### **Geral**

- Comparar duas técnicas de injeção de C3F8 como etapa auxiliar da vitrectomia no tratamento de descolamento de Retina e/ou Buraco de mácula.

#### **Objetivos específicos**

– Avaliar a duração (dias) da permanência intraocular do gás perfluoropropano (C3F8) injetado de duas formas diferentes, em voluntários submetidos a vitrectomia.

– Avaliar a pressão intraocular no 1o dia pós-operatório imediato e após 26 semanas, a acuidade visual pós-operatória com 26 semanas, e a taxa de sucesso anatômico com 26 semanas.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios**

RISCOS: O único risco adicional que o paciente poderá ter será de a duração do gás ser menor que o esperado. Para diminuir este risco, o médico responsável pelo acompanhamento após a cirurgia fará o acompanhamento nas consultas semanais rotineiras. Todavia isso não trará prejuízos ao tratamento pois o efeito do gás ocorre já na primeira semana, enquanto a duração esperada do gás em ambas as formas que ele será colocado é de 3 a 6 semanas.

**BENEFÍCIOS:** Será determinado qual o mais eficiente método para injetar C3F8 em indivíduos submetidas a vitrectomia por descolamento de retina ou por buraco de mácula, gerando otimização e padronização do processo e possível economia deste insumo médico. O participante da pesquisa tem direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/índiretos e imediatos/tardios pelo tempo que for necessário, garantido pelo pesquisador responsável. O pesquisador responsável dará acesso aos resultados de exames ao médico do participante ou ao próprio participante sempre que solicitado e/ou indicado.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa**

O pesquisador afirma que o gás C3F8 apresenta boa eficácia, com duração adequada para tratamento das doenças retinianas (Descolamento de Retina e Buraco de mácula) quando utilizado na concentração entre 10-18%. Essa concentração é obtida rotineiramente a partir da injeção de pequenas quantidades de C3F8 a 100% ou de grandes quantidades de C3F8 entre 12-18% para que, nas duas situações citadas previamente, após misturadas com o volume de ar da cavidade vítrea atinjam a concentração final de 11-13%, ambas a priori com a mesma eficácia.

Por outro lado, não há avaliação acadêmica comparando a injeção de pequenas quantidades de C3F8 não-diluído, que seria mais econômica, versus a tradicional injeção de C3F8 diluído.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória**

Adequados

### **Recomendações**

Nada

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações**

Aprovado

## **Considerações Finais a critério do CEP**

### **PROJETO APROVADO - APÓS ANÁLISE PENDÊNCIA PELOS RELATORES**

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Solicitamos o comparecimento ao NAP para adquirir a Carta de Encaminhamento, caso a pesquisa seja realizada no âmbito do Hospital das Clínicas. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS No 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS No 466/12). O CEP/HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS No 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

**Situação do Parecer:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1331073.pdf	13/06/2019 11:15:51		Aceito
Outros	resposta_as_pendencias.docx	13/06/2019 11:14:55	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetocompletoC3F8_revisado.pdf	13/06/2019 11:12:42	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEC3F8_revisado.pdf	13/06/2019 11:12:25	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	22/04/2019 14:08:16	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Daniel_Tenorio_Camelo_Soares.pdf	22/04/2019 08:27:45	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Rodrigo_Pessoa_Cavalcanti_Lira.pdf	22/04/2019 08:27:21	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
Outros	Carta_anuencia.pdf	21/04/2019 23:50:55	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_e_confidencialidade.pdf	21/04/2019 23:44:19	RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA	Aceito

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Recife, 25 de junho de 2019

**Assinado por:**

**José Ângelo Rizzo (Coordenador(a))**

---