

Andréa Pereira Da Mata

**ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO DA
REMOÇÃO DA MEMBRANA LIMITANTE
INTERNA DA RETINA ASSISTIDA PELA
INDOCIANINA VERDE**

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2005

Andréa Pereira Da Mata

**ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO DA
REMOÇÃO DA MEMBRANA LIMITANTE
INTERNA DA RETINA ASSISTIDA PELA
INDOCIANINA VERDE**

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

Área de Concentração: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Magnífica Reitora

Prof. Ana Lúcia Almeida Gazzola

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. José Aurélio Garcia Bergmann

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Chefe do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia

Prof. Joel Edmur Boteon

Membros do Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação em Oftalmologia

Prof. Evaldo Nascimento

Prof. Fernando Oréfice

Prof. Henderson Celestino de Almeida

Prof. Homero Gusmão de Almeida

Prof. Joel Edmur Boteon

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Nassim da Silveira Calixto

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Representante discente: Frederico Braga Pereira

A Comissão Examinadora que assina abaixo, _____ a tese intitulada “ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO DA REMOÇÃO DA MEMBRANA LIMITANTE INTERNA DA RETINA ASSISTIDA PELA INDOCIANINA VERDE”, apresentada e defendida, em sessão pública, por Andréa Pereira da Mata, para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina, pelo curso de Pós-Graduação em Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2005

Prof. Márcio Bittar Nehemy - Orientador

Prof. Joel Edmur Boteon

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Raul Nunes Galvarro Vianna

Prof. Suel Abujamra

Prof. Adriano Monteiro de Castro Pimenta

Prof. Adalmir Morterá Dantas

Aos meus pais, Fernando e Dilma, por todo amor, carinho e apoio que sempre me deram e por me guiarem e instruírem em todos os momentos da minha vida.

Ao meu marido Scott e meus filhos Ana e Scott Alexander, que me deram força e inspiração para a concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Scott Emery Burk, MD, PhD, por despertar em mim o espírito científico, por tudo que me ensinou e pelo incentivo e apoio constante. Por sempre acreditar em mim, por sua compreensão, esforço e dedicação sem limites. Obrigado pelo exemplo profissional, de ética e de vida.

Ao Professor Doutor Márcio Bittar Nehemy, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Oftalmologia e Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pela colaboração e esforço inestimável para que esta tese se realizasse, minha sincera gratidão por sua orientação, atenção e amizade.

Aos meus colegas da equipe de Retina e Vítreo do Cincinnati Eye Institute, Michael R. Petersen, MD, PhD, Robert E. Foster, MD e Christopher D. Riemann, MD, por acreditarem na nossa idéia.

À Rosemary Rodrigues Silva, secretária do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, por todo o apoio básico e atenção prestada.

A Deus e minha família, por iluminarem a minha longa caminhada e permitirem que tudo isto acontecesse.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO	16

PRIMEIRO TRABALHO

“Indocyanine Green-assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane”	
“Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde”	21
OBJETIVOS	22
RESUMO	28
CONCLUSÃO DO PRIMEIRO TRABALHO, FORMULAÇÕES DE NOVAS PESQUISAS E OBJETIVOS DO SEGUNDO TRABALHO ...	29

SEGUNDO TRABALHO

“Indocyanine Green-assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane during Vitrectomy Surgery for Macular Hole Repair”	
“Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde durante a Cirurgia de Buraco Macular”	30
RESUMO	37
CONCLUSÃO DO SEGUNDO TRABALHO, FORMULAÇÕES DE NOVAS PESQUISAS E OBJETIVOS DO TERCEIRO TRABALHO ...	39

TERCEIRO TRABALHO

“Long-term Follow-up of Indocyanine Green-Assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane during Vitrectomy Surgery for Idiopathic Macular Hole Repair”

“Acompanhamento a Longo Prazo da Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde durante a Cirurgia de Buraco Macular” 41

RESUMO 50

CONCLUSÃO DO TERCEIRO TRABALHO E OBJETIVOS DO QUARTO TRABALHO 52

QUARTO TRABALHO

“Indocyanine Green-Assisted Internal Limiting Membrane Peeling for Macular Holes. To Stain or Not To Stain?”

“Indocianina Verde para Remoção da Membrana Limitante Interna durante a Cirurgia de Buraco Macular. Corar ou não Corar?” 54

RESUMO 65

CONCLUSÃO DO QUARTO TRABALHO 66

DISCUSSÃO 67

CONCLUSÕES 72

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 74

ANEXOS 84

LISTA DE ABREVIATURAS

BCVA	best-corrected visual acuity
BSS	balanced salt solution
ICG	indocyanine green
ICV	indocianina verde
IOL	intraocular lens
ILM	internal limiting membrane
MLI	membrana limitante interna
MVR	micro vitreoretinal (blade)
PPV	pars plana vitrectomy
RD	retinal detachment
RPE	retinal pigment epithelium
VA	visual acuity
VF	visual field
VVPP	vitrectomia via <i>pars plana</i>

LISTA DE FIGURAS

TRABALHO 1

- FIGURA 1** - Visão através do microscópio cirúrgico da injeção de ICV na cavidade vítrea de um olho de doador humano após vitrectomia a céu aberto..... 24
- FIGURA 2** - Visão através do microscópio cirúrgico, mostrando a membrana limitante interna (MLI) corada e o início da sua remoção. Note o verde intenso da MLI elevada e o contraste entre a MLI corada de verde, sobrepondo a retina adjacente não corada..... 24
- FIGURA 3** - Visão através do microscópio cirúrgico, demonstrando a remoção contínua da membrana limitante interna em progressão..... 24
- FIGURA 4** - Visão através do microscópio cirúrgico, demonstrando a remoção da membrana limitante interna sendo concluída 24
- FIGURA 5** - Visão através do microscópio cirúrgico, mostrando a retina adjacente não corada após o término da remoção da membrana limitante interna..... 24
- FIGURA 6** - Visão através do microscópio cirúrgico, mostrando a indocianina verde presa no vítreo cortical posterior. Note a pinça intraocular pegando a membrana cortical vítrea elevada e a coloração reduzida da membrana limitante interna adjacente 24
- FIGURA 7** - Fotomicrografia da membrana limitante interna removida com suas dobras sinusoidais características (corante periódico ácido-Schiff; aumento original 40x) 24
- FIGURA 8** - Fotomicrografia da retina, mostrando a junção entre a área onde a MLI foi removida e onde ela ainda está presente (corante periódico ácido-Schiff; aumento original 40x) 24
- FIGURA 9** - Micrografia de transmissão eletrônica, mostrando a membrana limitante interna com a superfície (vítrea) interna lisa e a superfície (retiniana) externa irregular. Note as membranas celulares e organelas aderentes à superfície retiniana da MLI resultantes de autólise pós-morte (aumento original 5800x)..... 25

TRABALHO 2

- FIGURA 1** - Visão através do microscópio cirúrgico, demonstrando a remoção contínua da membrana limitante interna em progressão durante a cirurgia de buraco macular 32
- FIGURA 2** - Visão através do microscópio cirúrgico, demonstrando o alargamento da área de remoção da membrana limitante interna..... 32
- FIGURA 3** - Visão através do microscópio cirúrgico, mostrando a retina abaixo não corada após a remoção da membrana limitante interna 32
- FIGURA 4** - Fotomicrografia da membrana limitante interna removida com suas dobras sinusoidais características. A, Hematoxilina-eosina (aumento original 40x). B, Periódico ácido-Schiff (aumento original 40x)..... 32
- FIGURA 5** - Micrografia de transmissão eletrônica da membrana limitante interna removida, demonstrando a característica superfície interna lisa (vítrea) e a superfície externa ondulada ou irregular (retiniana) (aumento original 11.600x) 34
- FIGURA 6** - Gráfico mostrando a acuidade visual da tabela de Snellen pré e pós-remoção da MLI assistida pela ICV durante a cirurgia de buraco macular em 24 olhos..... 35

TRABALHO 3

- FIGURA 1** - Micrografia de transmissão eletrônica (aumento original 5800x) da membrana limitante interna (MLI) removida, demonstrando a característica superfície interna lisa (vítrea) e a superfície externa ondulada ou irregular (retiniana). Elementos celulares não foram observados na face retiniana da MLI, no entanto este aumento não elimina a possibilidade de existirem traços de membranas das células de Müller aderentes à MLI 44
- FIGURA 2** - Gráfico mostrando a acuidade visual pré-operatória (eixo x) versus a acuidade visual pós-operatória (eixo y). O número de olhos que se apresenta em cada ponto é mostrado no gráfico. A linha diagonal espessa representa nenhuma mudança na acuidade visual. Todos os pontos acima da linha diagonal representam olhos que ganharam uma ou mais linhas de acuidade visual..... 44

LISTA DE TABELAS

TRABALHO 2

TABELA 1 - Conversão da acuidade visual em número de linhas.....	33
TABELA 2 - 24 olhos tratados com remoção da membrana limitante interna da retina assistida pela indocianina verde durante a cirurgia de buraco macular	34

RESUMO

TÍTULO: Estudo Experimental e Clínico da Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde.

OBJETIVOS: Estudar os efeitos da indocianina verde (ICV) como corante da membrana limitante interna (MLI) da retina e sua utilidade para a cirurgia do buraco macular.

MATERIAIS E MÉTODOS: Esta pesquisa consta de quatro trabalhos. No primeiro trabalho foram utilizados 11 olhos de doadores que foram submetidos a vitrectomia a céu aberto e injeção de uma solução de ICV na cavidade vítrea sobre a superfície da retina. Em seguida, a ICV foi aspirada e a MLI da retina foi removida. No segundo trabalho, um estudo clínico pioneiro, 24 pacientes consecutivos (24 olhos) com buraco macular estágios 3 ou 4 foram submetidos a vitrectomia via *pars plana* (VVPP) e remoção da MLI corada pela ICV. No terceiro trabalho, 121 olhos com buraco macular idiopático estágios 2, 3, ou 4 foram submetidos à VVPP e remoção da MLI assistida pela ICV. Este grupo de pacientes foi acompanhado durante, pelo menos, um ano. Foram realizadas microscopia óptica e eletrônica tanto no trabalho experimental quanto nos trabalhos clínicos, confirmando a natureza da membrana corada e removida. No quarto trabalho, realizou-se uma revisão ampla e uma análise crítica dos dados da literatura.

RESULTADOS: A ICV corou a MLI da retina, revelando uma coloração verde brilhante, o que facilitou grandemente a sua visibilização e remoção em olhos de doadores e durante a cirurgia de buraco macular. A microscopia óptica e eletrônica comprovou a natureza histológica da MLI removida e demonstrou que a sua remoção não causou dano significativo aos tecidos adjacentes.

Após um período de seguimento de pelo menos um ano, 96% dos 121 pacientes apresentaram melhora funcional de duas ou mais linhas de Snellen e 98% dos pacientes apresentaram fechamento anatômico do buraco macular quando submetidos a apenas uma cirurgia. Não foram observadas complicações clínicas atribuíveis à ICV.

CONCLUSÕES: A ICV cora de maneira distinta a MLI e facilita grandemente a sua remoção devido ao contraste entre a MLI corada e a retina não corada. A remoção da MLI da retina assistida pela ICV se mostrou segura e útil na cirurgia vitreoretiniana para buracos maculares. O acompanhamento a longo prazo de pacientes que foram submetidos à remoção da MLI da retina assistida pela ICV proporcionou excelentes resultados anatômicos e funcionais.

PALAVRAS-CHAVE: INDOCIANINA VERDE (ICV), RETINA - MEMBRANA LIMITANTE INTERNA (MLI), BURACO MACULAR, CIRURGIA VITREORRETINIANA.

ABSTRACT

TITLE: Experimental and Clinical Study of Indocyanine Green-Assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane.

OBJECTIVES: To study the effects of indocyanine green (ICG) as a dye to stain the retinal internal limiting membrane (ILM) and its usefulness during macular hole repair.

MATERIALS AND METHODS: This thesis consists of four publications. The first study examined 11 human cadaveric eyes that underwent open sky vitrectomy. ICG solution was placed on the retinal surface and then aspirated. The ILM was clearly visualized and peeled. The second, a clinical pilot study, included 24 consecutive patients (24 eyes) with stage 3 or 4 macular holes that underwent pars plana vitrectomy (PPV) followed by ICG-assisted ILM peeling. The third study examined the long term outcomes of 121 eyes with stage 2, 3, or 4 idiopathic macular holes that underwent PPV followed by ICG-assisted ILM peeling. Light and electron microscopy were performed in the experimental and clinical studies confirming the nature of the peeled membrane. The final publication reviewed and critically analyzed the literature with regard to ICG assisted ILM peeling.

RESULTS: ICG stained the retinal ILM in green and greatly facilitated its visualization and peeling, both in human cadaveric eyes and during macular hole repair. Light and electron microscopy proved that the ILM was peeled and did not cause significant damage to the adjacent retina. 96% of 121 patients followed for at least one year gained two or more lines of Snellen visual acuity.

Anatomic closure of the macular hole was achieved in 98% of the patients with a single surgery. There were no clinical complications attributed to ICG.

CONCLUSIONS: ICG distinctly stains the retinal ILM and greatly facilitates ILM peeling by providing contrast between the stained ILM and the unstained retina. ICG assisted-ILM peeling appears to be safe and useful adjunct in vitreous surgery for macular hole repair. Long-term follow-up of patients who underwent ICG-assisted ILM peeling for macular hole repair demonstrates excellent anatomic and functional results.

KEY-WORDS: INDOCYANINE GREEN (ICG), RETINAL INTERNAL LIMITING MEMBRANE (ILM), MACULAR HOLE, VITREORETINAL SURGERY.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O buraco Macular é caracterizado pela ausência de tecido neural retiniano no centro da mácula e como tal reduz acentuadamente a acuidade visual.

O primeiro caso de buraco macular foi descrito por Knapp em 1869. O paciente tinha uma história de trauma e o buraco macular estava associado a uma hemorragia macular.¹ Foi em 1871, que Noyes descreveu, então, o primeiro caso de buraco macular idiopático.² Mas, somente em 1900, o termo *buraco macular* foi sugerido por Ogilvie.³

O buraco macular tem uma prevalência de 0,3% e a maioria dos buracos maculares é de natureza idiopática.⁴ Os buracos maculares idiopáticos afetam mais comumente pacientes saudáveis na sexta ou sétima década de vida. A idade média de início é de 65 anos de idade, mas buracos maculares podem também se apresentar em pacientes jovens.⁵ As mulheres são mais afetadas que os homens em uma proporção de 2 a 3:1. Aproximadamente 10 a 15% dos indivíduos são afetados bilateralmente, mas o início raramente é simultâneo.⁴⁻⁵

A fisiopatologia do buraco macular mais aceita sugere que forças tracionais tanto ântero-posteriores quanto tangenciais exercidas sobre a mácula são responsáveis pela formação dos buracos maculares.⁶⁻⁹ Estas forças tracionais são transmitidas à retina através da membrana limitante interna (MLI).¹⁰

A MLI forma a margem estrutural entre a retina e o vítreo. Essa membrana quase invisível é derivada predominantemente da membrana basal elaborada pelas células de Müller.¹¹ Sendo uma membrana basal, a MLI pode funcionar como uma estrutura para proliferação celular e transmitir forças tracionais diretamente para a retina interna.^{10,12} A MLI está freqüentemente envolvida na fisiopatologia das

desordens que afetam a interface vitreomacular, incluindo membranas epirretinianas, tração vitreomacular e buracos maculares.¹³⁻¹⁹

Até 1989 o buraco macular era considerado intratável. Em 1991 Kelly e Wendel foram os primeiros a descrever a vitrectomia via *pars plana* (VVPP) para o tratamento dos buracos maculares.²⁰ Desde então, a cirurgia do buraco macular vem apresentando uma contínua evolução que inclui o uso de adjuvantes, variações no tipo do agente tamponante e na duração do posicionamento de cabeça e, mais recentemente, a remoção da MLI da retina.

O uso de adjuvantes foi experimentado, mas não demonstrou qualquer vantagem comparada ao procedimento sem adjuvante.²¹⁻²⁴ Diferentes tipos de tamponamento, como gases intra-oculares e óleo de silicone, têm sido usados. O tipo e a concentração dos gases intra-oculares assim como a duração do posicionamento de cabeça variam de acordo com o critério do cirurgião. O óleo de silicone é eventualmente utilizado em pacientes impossibilitados de manter um decúbito ventral, crianças e pacientes que necessitam viajar por via aérea no pós-operatório precoce.²⁵⁻²⁷

A remoção da MLI da retina foi descrita previamente como uma técnica útil nas cirurgias de buraco macular, e apesar de não ter sido avaliada por meio de trabalhos prospectivos randomizados, a maioria dos autores acredita que a remoção da MLI retiniana durante a cirurgia de buraco macular melhora os resultados anatômicos e funcionais.²⁸⁻⁴¹

No entanto, a remoção cirúrgica da MLI é tecnicamente desafiadora até mesmo para cirurgiões vitreoretinianos experientes, devido à dificuldade da sua visualização. As dificuldades encontradas na remoção da MLI incluem o início do

peeling, a visualização da borda onde a MLI foi removida, e a determinação da extensão do *peeling*.^{32,42-43}

A indocianina verde (ICV) é um corante hidrofílico, que se combina fortemente às proteínas. Entretanto, não reage com as células íntegras devido às membranas celulares intactas.⁴⁴ Em 1998, Horiguchi e colaboradores publicaram o seu trabalho sobre a coloração com a ICV para facilitar a visualização da cápsula anterior do cristalino durante a cirurgia de catarata.⁴⁵ Desde então, a ICV tem sido injetada no interior do globo ocular para auxiliar cirurgias do segmento anterior, sem relato de toxicidade.⁴⁶⁻⁵⁰

A cápsula anterior do cristalino é uma membrana basal assim como a MLI da retina. Tal fato gerou a expectativa de que ambas se comportassem da mesma maneira em relação à ICV. Se essa expectativa se confirmasse, a utilização da ICV poderia ser muito útil para cirurgia vitreoretiniana em geral, e especialmente para a cirurgia do buraco macular na medida em que, possibilitando a impregnação da MLI, facilitaria a sua visualização e remoção cirúrgica.

Diante destes fatos, idealizamos estudos para verificar a possibilidade da ICV auxiliar na cirurgia vitreoretiniana e melhorar o seu resultado funcional.

Esses estudos deveriam ser planejados para responder às seguintes perguntas:

- 1) A ICV seria capaz de corar a MLI da retina em olhos de doadores humanos?
- 2) A utilização da ICV seria capaz de corar a MLI de pacientes durante a cirurgia vitreoretiniana?

- 3) A ICV seria segura e sem efeitos adversos que desaconselhassem o seu uso intravítreo?
- 4) A ICV aumentaria o índice de sucesso anatômico e conseqüentemente a possibilidade de sucesso funcional?
- 5) A eventual melhora do sucesso anatômico e funcional seria mantida a longo prazo?

Para responder a essas perguntas, foram planejados e executados os seguintes trabalhos:

- 1) Remoção da membrana limitante interna da retina assistida pela indocianina verde em olhos de doadores humanos;
- 2) Remoção da membrana limitante interna da retina assistida pela indocianina verde durante a cirurgia de buraco macular;
- 3) Acompanhamento a longo prazo de pacientes submetidos à remoção da membrana limitante interna da retina assistida pela indocianina verde durante a cirurgia de buraco macular.

Ao longo desse estudo, essas pesquisas despertaram um grande interesse na comunidade científica, o que resultou na publicação de centenas de trabalhos, alguns dos quais questionavam as vantagens ou mesmo apontavam algumas desvantagens do uso da ICV. Diante dessa controvérsia, julgamos pertinente fazer um amplo estudo que resultou no quarto trabalho:

- 4) Análise crítica dos resultados anatômicos e funcionais e de eventuais efeitos adversos nos pacientes estudados e na literatura pertinente.

PRIMEIRO TRABALHO

“Indocyanine Green-assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane”

“Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde”

OBJETIVOS

Os objetivos principais do primeiro trabalho foram:

- 1) Determinar se a ICV corava a MLI em olhos de doadores;
- 2) Determinar se a coloração da MLI da retina pela ICV facilitaria a sua visibilização e remoção;
- 3) Investigar as diferentes propriedades de coloração da hialóide posterior, da MLI e da retina após a remoção da MLI;
- 4) Comprovar que a membrana removida era realmente a MLI da retina;
- 5) Verificar se o corante causava eventuais alterações histológicas nos tecidos adjacentes.

Os resultados desta pesquisa foram publicados na revista "Ophthalmology" em 2000.⁵¹

Remoção da MLI da Retina Assistida pela ICV.pdf

RESUMO

OBJETIVOS: Determinar se a ICV cora e facilita a remoção da MLI da retina.

Investigar as diferentes propriedades de coloração da hialóide posterior, da MLI e da retina após a remoção da MLI.

METODOLOGIA: Onze olhos de doadores humanos foram submetidos a vitrectomia a céu aberto, incluindo a remoção do vítreo cortical posterior. Uma solução de ICV 0,5% foi injetada na cavidade vítrea posterior sobre a mácula, e após cinco minutos foi removida por aspiração mecânica. Iniciou-se a remoção da MLI com uma agulha dobrada na ponta e finalizou-se com uma pinça intra-ocular. Foram avaliadas as propriedades de coloração e a facilidade de remoção da MLI. As amostras foram submetidas à microscopia óptica e eletrônica.

RESULTADOS: O contato da ICV com a superfície da retina resultou em uma coloração verde brilhante da MLI. Esta coloração facilitou grandemente a remoção da MLI devido à visibilização direta desta membrana. Como a retina adjacente não se corou, evidenciou-se um nítido contraste entre a MLI corada de verde e a retina não corada. Os estudos de microscopia óptica e eletrônica confirmaram que a membrana removida era a MLI e que não houve dano significativo aos tecidos adjacentes.

CONCLUSÕES: A solução de ICV corou a quase invisível MLI da retina em olhos de doadores humanos. A coloração com a ICV permitiu a visibilização e facilitou a remoção segura da MLI, devido ao marcante contraste entre esta e a retina não corada.

CONCLUSÃO DO PRIMEIRO TRABALHO, FORMULAÇÕES DE NOVAS PESQUISAS E OBJETIVOS DO SEGUNDO TRABALHO

Esse primeiro estudo demonstrou, portanto, que a ICV corou muito bem a MLI em olhos de doadores, o que facilitou a sua identificação e remoção. A microscopia óptica e eletrônica demonstraram que a membrana corada e removida era a MLI e que o corante não causou lesão histológica significativa.

Devido ao sucesso da técnica de coloração da MLI com a ICV em olhos de doadores, nós iniciamos um trabalho clínico pioneiro em um grupo de 24 pacientes consecutivos com buracos maculares idiopáticos estágios 3 ou 4, buraco macular traumático e buraco macular de longa duração. Utilizamos a ICV na tentativa de corar a MLI da retina para facilitar a sua visibilização e remoção durante a cirurgia de buraco macular, e assim propiciar melhores resultados anatômicos e funcionais.

Os objetivos principais desse segundo trabalho foram:

- 1) Determinar se a ICV corava a MLI, e facilitava a sua visibilização e remoção durante a cirurgia de buraco macular;
- 2) Determinar se a remoção da MLI da retina assistida pela ICV durante a cirurgia de buraco macular era uma técnica segura e sem efeitos clínicos adversos;
- 3) Estudar pela microscopia óptica e eletrônica o tecido removido cirurgicamente;
- 4) Verificar se a utilização da ICV durante a cirurgia de buraco macular propiciava melhores resultados anatômicos e visuais.

Os resultados desta pesquisa foram publicados na revista "Ophthalmology" em 2001.⁵²

SEGUNDO TRABALHO

“Indocyanine Green-assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane during Vitrectomy Surgery for Macular Hole Repair”

“Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde durante a Cirurgia de Buraco Macular”

Remoção da MLI com a ICV durante a Cirurgia de Buraco Macula.pdf

RESUMO

OBJETIVOS: Determinar a eficácia e a segurança da remoção da MLI da retina assistida pela ICV durante a cirurgia de buraco macular.

METODOLOGIA: Série de casos, prospectiva, não comparativa e intervencional.

Vinte e quatro pacientes consecutivos (24 olhos) com buracos maculares estágios 3 ou 4 foram submetidos à VVPP, incluindo a remoção da hialóide posterior. Uma solução de ICV (0,5%) foi instilada na cavidade vítrea posterior sobre a mácula e deixada de três a cinco minutos. Após a aspiração da ICV, a MLI foi removida. Gases de média e longa duração foram utilizados em todos os casos e todos os pacientes foram recomendados a se posicionar com a face para baixo por uma ou duas semanas.

Foram avaliadas as propriedades intra-operatórias de coloração da ICV, a dificuldade técnica de remoção da MLI da retina, os resultados anatômicos pós-operatórios, a acuidade visual e as complicações.

RESULTADOS: A ICV corou a MLI, mas não corou a retina adjacente. A coloração com a ICV possibilitou, ao cirurgião, a visualização direta e a remoção da MLI em cada caso. O tecido removido foi submetido à microscopia óptica e eletrônica, que confirmaram que o tecido corado pela ICV era de fato a MLI da retina. Os pacientes foram acompanhados no pós-operatório em média por 123 dias (variando entre 23 e 195 dias). O fechamento anatômico do buraco macular foi alcançado em 21 olhos (88%) com uma única cirurgia. A acuidade visual melhorou em 23 dos 24 pacientes (96%) após a cirurgia. Nenhuma

complicação intra ou pós-operatória, relacionada ao uso da ICV, foi constatada e não houve evidências clínicas ou angiográficas de toxicidade.

CONCLUSÕES: A ICV cora a MLI da retina. Essa propriedade facilita a remoção da MLI devido ao marcante contraste entre a MLI corada e a retina não corada. A coloração da MLI pela ICV parece ser uma técnica segura e útil para a cirurgia de buraco macular. Os estudos de microscopia óptica e eletrônica confirmaram que o tecido removido era de fato a MLI da retina.

CONCLUSÃO DO SEGUNDO TRABALHO, FORMULAÇÕES DE NOVAS PESQUISAS E OBJETIVOS DO TERCEIRO TRABALHO

O segundo trabalho comprovou, portanto, que a solução de ICV em contato com MLI resultava em uma coloração verde brilhante e facilitava muito a sua remoção durante a cirurgia de buraco macular. Este estudo demonstrou também que nenhuma complicação intra ou pós-operatória relacionada ao uso da ICV foi constatada e não houve evidências clínicas ou angiográficas de toxicidade desse corante, que assim se mostrou seguro para uso clínico. Apesar da inclusão de casos com mau prognóstico, como buraco macular de longa duração, buraco macular traumático e um grande número de buracos maculares estágio 4, os resultados anatômicos e funcionais foram bons e comparáveis com os resultados relatados na literatura.

Considerando esses fatos, surgiu naturalmente o questionamento se esta técnica seria ainda mais efetiva para o tratamento de casos com prognóstico não tão reservado. Interessava também saber se os resultados obtidos para esse grupo relativamente pequeno de pacientes e com um período de seguimento relativamente curto se modificariam quando um maior número de pacientes fosse observado, por um prazo de seguimento mais longo.

Para responder a essas perguntas, foi idealizado um terceiro trabalho, mais amplo, onde seriam considerados candidatos todos os pacientes com buraco macular idiopático estágios 2, 3 ou 4. Para uma análise mais consistente dos resultados, todos os pacientes deveriam ser acompanhados durante pelo menos um ano. Para este trabalho, os critérios de exclusão foram ampliados de forma que a

amostra se tornasse mais homogênea e conseqüentemente os resultados se tornassem mais específicos e fidedignos.

Os objetivos principais deste terceiro trabalho foram:

- 1) Determinar, em uma amostra significativa, o índice de sucesso anatômico e funcional, a longo prazo, da cirurgia de buraco macular, realizando a remoção da MLI da retina auxiliada pela ICV;
- 2) Identificar eventuais complicações relacionadas à ICV, a longo prazo, em uma amostra significativa.

Os resultados desta pesquisa foram publicados na revista "Ophthalmology" em 2004.⁵³

TERCEIRO TRABALHO

“Long-term Follow-up of Indocyanine Green-Assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane during Vitrectomy Surgery for Idiopathic Macular Hole Repair”

“Acompanhamento a Longo Prazo da Remoção da Membrana Limitante Interna da Retina Assistida pela Indocianina Verde durante a Cirurgia de Buraco Macular”

Acompanhamento a Longo Prazo da Remoção da MLI com a ICV.pdf

RESUMO

OBJETIVOS: Determinar a eficácia a longo prazo da remoção da MLI da retina assistida pela ICV durante a cirurgia de buraco macular.

METODOLOGIA: Série de casos, não comparativa, retrospectiva e intervencional.

Cento e vinte um (121) olhos de 114 pacientes com buraco macular idiopático estágios 2, 3 ou 4 foram submetidos a cirurgia de buraco macular com a ICV durante o período de agosto de 1999 a janeiro de 2003. Em todos os olhos, foi realizada VVPP incluindo a remoção da hialóide cortical posterior. A solução de ICV (0,5%) foi instilada sobre a mácula e, após a remoção da ICV, a MLI da retina foi removida. Gases de média e longa duração foram utilizados em todos os casos e todos os pacientes foram recomendados a se posicionar com a face para baixo por uma a duas semanas. Foram avaliados os resultados anatômicos, a acuidade visual e as complicações a longo prazo.

RESULTADOS: Os pacientes foram acompanhados no pós-operatório em média por 26 meses (variando entre 12-53 meses). O fechamento anatômico do buraco macular foi alcançado em 118 olhos (98%) com uma única cirurgia. A reoperação obteve sucesso no fechamento de dois dos três buracos maculares que não se fecharam inicialmente. Um buraco macular reabriu 16 meses após a cirurgia inicial e ainda não se submeteu à cirurgia posterior. A acuidade visual melhorou duas ou mais linhas da tabela de Snellen em 116 olhos (96%). A média de melhora visual pós-operatória foi de seis linhas da tabela de Snellen (0-14 linhas), e 96 olhos (79%) alcançaram uma acuidade visual final de 0,4 (20/50) ou melhor. Não houve complicação intra ou pós-operatória associada ao uso da ICV.

CONCLUSÕES: O acompanhamento a longo prazo de pacientes submetidos a cirurgia de buraco macular com o uso da ICV demonstrou resultados anatômicos e visuais excelentes.

CONCLUSÃO DO TERCEIRO TRABALHO E OBJETIVOS DO QUARTO TRABALHO

Este terceiro trabalho, estudando um número significativo de pacientes e por um longo seguimento, confirmou de maneira consistente a efetividade e segurança da técnica empregada. Demonstrou também, como havíamos hipotetizado, que o prognóstico anatômico e funcional poderia melhorar ainda mais se a amostra fosse suficientemente grande para espelhar as características da população com buraco macular. Nesta amostra, os casos com prognóstico reservado não eram proporcionalmente tão expressivos a ponto de modificar o prognóstico global, como acontecera no segundo trabalho. Este fato provavelmente contribuiu para os maiores índices de sucesso. Este trabalho demonstrou também, de maneira consistente, que não houve complicações significativas tanto a curto quanto a longo prazo. É importante ressaltar que, ao aumentar o prazo de seguimento, há uma tendência de obtenção de melhores índices de resultados funcionais. De fato, embora não fosse o objetivo desse trabalho, pôde-se observar que a acuidade visual dos pacientes que obtiveram sucesso anatômico geralmente apresentou uma melhora gradativa e progressiva ao longo dos meses, observações estas também relatadas na literatura.^{34-35,54} É possível também que esses melhores índices de sucesso anatômico e funcional sejam devidos, pelo menos em parte, ao maior domínio, pelos cirurgiões, da técnica cirúrgica, pela própria curva de aprendizado inerente a todos procedimentos cirúrgicos.

Desde a publicação do primeiro trabalho, mas principalmente após o segundo, houve um interesse crescente por esta técnica que assim foi difundida e ganhou aceitação em todo o mundo. Diferentes cirurgiões, utilizando técnicas

relativamente diferentes, desde então têm publicado suas observações. Embora a maioria desses trabalhos tenha apresentado resultados bons e comparáveis aos nossos,^{52-53,55-73} alguns autores apresentaram resultados não tão favoráveis.⁷⁴⁻⁷⁹ Para alguns destes últimos, o uso da ICV poderia estar contribuindo de maneira negativa para os resultados.

Diante desta possibilidade, trabalhos experimentais foram realizados para identificar uma eventual toxicidade da ICV.⁸⁰⁻⁹⁵ É interessante ressaltar que os resultados destes trabalhos experimentais também foram controversos.

Diante desta situação, decidimos aceitar o difícil desafio de fazer uma análise criteriosa dos principais trabalhos, com a finalidade de contribuir para a elucidação das vantagens e limitações do uso da ICV na cirurgia do buraco macular. Para tanto, fizemos uma revisão ampla da literatura e selecionamos os trabalhos de maior relevância para uma análise mais acurada. Os resultados desta análise foram enfeixados em um único trabalho.

Os objetivos específicos deste quarto trabalho foram:

- 1) Analisar criticamente cada trabalho e identificar seus pontos fortes e eventuais limitações científicas que pudessem justificar os seus resultados divergentes;
- 2) Discutir e enfatizar as relevantes evidências clínicas e científicas, a favor e contra o uso da ICV para a coloração da MLI durante a cirurgia de buraco macular.

Os resultados desta pesquisa foram publicados na revista "Retina" em 2005.⁹⁶

QUARTO TRABALHO

“Indocyanine Green-Assisted Internal Limiting Membrane Peeling for Macular Holes. To Stain or Not To Stain?”

“Indocianina Verde para Remoção da Membrana Limitante Interna durante a Cirurgia de Buraco Macular. Corar ou não Corar?”

Cirurgia de Buraco Macular Corar ou não Corar.pdf

RESUMO

A remoção da MLI retiniana parece uma técnica promissora no tratamento de certas patologias que afetam a interface vitreomacular, especialmente buracos maculares. A maioria dos autores concorda que a ICV facilita grandemente a remoção da MLI. Alguns autores acreditam que a ICV melhora os resultados anatômicos e funcionais. Outros acreditam que ela melhora os resultados anatômicos, mas não altera os resultados funcionais. Um terceiro grupo de autores acredita que ela pode ter um efeito adverso sobre os resultados funcionais. Estudos experimentais apresentaram também resultados controversos quanto à eventual toxicidade da ICV para os tecidos adjacentes. Neste trabalho, analisamos criticamente os pontos fortes e fracos da metodologia científica dos mais importantes trabalhos publicados, com a finalidade de buscar um entendimento racional para os diferentes resultados e opiniões.

CONCLUSÃO DO QUARTO TRABALHO

Este trabalho permitiu concluir que a discrepância dos resultados encontrados, por diferentes autores, pode ser, em grande parte, explicada por diferenças na metodologia empregada, que incluíram diferenças nas amostras estudadas, na técnica cirúrgica empregada, e no tempo de seguimento dos pacientes. A análise criteriosa da literatura sugere que o uso da ICV apresenta uma margem de segurança, sendo que alguns investigadores estão consistentemente dentro dessa margem, enquanto outros a ultrapassam. Outra conclusão importante desse trabalho foi que os resultados observados nos trabalhos experimentais nem sempre podem ser extrapolados para as condições clínicas. Finalmente, foi concluído que a ICV, quando usada apropriadamente, é útil e efetiva na cirurgia vitreoretiniana para buracos maculares.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

O buraco macular é uma entidade clínica relativamente freqüente, apresentando uma prevalência de 0,3%.⁴ Afeta predominantemente mulheres na sexta e sétima década de vida e causa uma baixa de acuidade visual significativa. A maioria dos buracos maculares é idiopática e destes 10-15% são bilaterais.⁴⁻⁵ A sua fisiopatologia ainda não está completamente estabelecida.

Há cerca de 15 anos, Kelly e Wendel descreveram o tratamento cirúrgico do buraco macular.²⁰ Inúmeros trabalhos se sucederam relatando a experiência de diversos autores com essa técnica cirúrgica.⁹⁷⁻¹⁰¹ Apesar de os resultados anatômico e funcional relatados por vários autores terem sido satisfatórios, em um número significativo de olhos operados não se conseguia o fechamento do buraco macular; possivelmente pelo desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo da sua formação. Um melhor conhecimento da fisiopatologia parecia assim, essencial, não apenas para compreender a sua formação e eventual prevenção, mas também para o seu efetivo tratamento. Paralelamente, estudos de fisiopatologia sugeriam que forças tracionais tanto ântero-posteriores quanto tangenciais exercidas sobre a mácula seriam responsáveis pela formação dos buracos maculares.⁶⁻⁸ Essas forças tracionais seriam transmitidas à retina através da membrana limitante interna.^{10,12} Esse conhecimento criou um racional para se remover a MLI com a finalidade de melhorar os índices de fechamento do buraco macular. Essa remoção, entretanto, era tecnicamente difícil mesmo para cirurgiões experientes.^{32,42-43} Se essa membrana pudesse ser corada, seria bem possível que a sua remoção fosse facilitada, o que resultaria na melhora dos resultados anatômicos e funcionais. Entre os diversos corantes passíveis de serem utilizados, optamos pela

ICV. Esse corante foi escolhido devido ao conhecimento da sua grande tolerância biológica quando usado sistemicamente, pela boa tolerância da coriorretina a esse corante usado para a angiografia coriorretiniana¹⁰²⁻¹⁰⁶ e pela ausência de efeitos adversos quando injetada na câmara anterior para facilitar a capsulorrexe.⁴⁶⁻⁵⁰ Deve-se notar que a MLI é uma membrana basal, assim como a cápsula anterior do cristalino, cuja coloração já havia sido demonstrada.⁴⁵ Por questões éticas óbvias, o primeiro trabalho foi realizado em olhos de doadores para verificar a capacidade da ICV de corar a MLI de humanos e assim facilitar a sua remoção. Era também essencial que se verificasse a ausência de lesões histológicas que pudessem eventualmente ser causadas pelo corante. Esse trabalho demonstrou que a ICV corou de maneira efetiva a MLI, facilitou a sua remoção e não apresentou efeitos tóxicos. Demonstrou também que o tecido removido era de fato a MLI, e que essa membrana podia ser separada da retina sem causar-lhe danos significativos.⁵¹ Cumprida esta parte da pesquisa científica, e com base nos seus resultados favoráveis, evoluímos para a realização da pesquisa em pacientes, o que resultou no segundo trabalho. Esse trabalho demonstrou que, também em pacientes, a ICV corava a MLI e facilitava a sua remoção, e que a técnica era segura, na medida em que não foi observada qualquer complicação que pudesse ser atribuída ao uso da ICV. Demonstrou ainda que a técnica era efetiva mesmo para alguns casos com o prognóstico reservado, como, por exemplo, buracos maculares de longa duração.⁵² Novamente, os resultados favoráveis desta etapa estimularam as pesquisas para uma etapa seguinte que incluiu o estudo de um número significativamente maior de pacientes e um maior período de seguimento, o que resultou no terceiro trabalho. Este terceiro trabalho demonstrou de maneira consistente que a técnica empregada

apresentava excelentes resultados a curto e longo prazo. Demonstrou também que não ocorreram complicações intra ou pós-operatórias relacionadas ao uso da ICV.⁵³

Desde o primeiro trabalho, essas pesquisas, pela sua grande importância prática, despertaram um interesse extraordinário e a técnica foi difundida, ganhando aceitação em todo o mundo. Milhares de cirurgiões em todo o mundo passaram a empregar essa técnica e centenas de trabalhos foram publicados.^{52-53,55-73} Obviamente, por se tratar de um procedimento cirúrgico que envolve habilidade e técnica, não se surpreende que diferentes autores relatem diferentes resultados. Cabe ressaltar que também os trabalhos experimentais mostraram resultados conflitantes. Face a esses resultados divergentes, julgamos que se impunha um extenso trabalho de revisão criteriosa e análise crítica dos trabalhos científicos mais relevantes, para desta forma contribuir para a determinação das vantagens e limitações do uso da ICV na cirurgia do buraco macular. Essas discussões foram enfileiradas e resultaram no quarto trabalho. Esse quarto estudo discutiu exaustiva e pormenorizadamente os mais relevantes trabalhos da literatura, procurando, de maneira analítica e com critérios puramente científicos, identificar diferenças metodológicas que pudessem justificar os diferentes resultados observados. Este trabalho foi prontamente aceito para publicação, provavelmente devido à grande atualidade e interesse tanto pelo tema, quanto pela controvérsia então vigente. Por ser um trabalho de revisão e análise crítica, a discussão do seu conteúdo constitui a sua própria essência e está amplamente exposta no texto do trabalho publicado.⁹⁶

A análise dos nossos resultados, bem como dos resultados controversos da literatura, sinalizam para uma importante conclusão: É muito provável que a cirurgia do buraco macular com a utilização da ICV envolva múltiplas variáveis que interferem no resultado final. Se a ICV fosse sempre boa ou sempre ruim, não

existiria controvérsia. Talvez o uso da ICV tenha uma margem de segurança, sendo que alguns investigadores estão consistentemente dentro dessa margem, enquanto outros a ultrapassam. Utilizamos, nos pacientes envolvidos nestes trabalhos, assim como a maioria dos autores, a ICV na concentração 0,5%. A nossa experiência entretanto demonstra que mesmo concentrações menores e com menor tempo de permanência são capazes de corá-la. É provável que a utilização dessas concentrações e desses tempos menores ampliem a margem de segurança de sua utilização, e dessa forma tornem o procedimento mais seguro para um número ainda maior de cirurgiões.

Acreditamos, como médicos e pesquisadores, que devemos sempre continuar a buscar métodos para melhorar os nossos resultados e a vida de nossos pacientes. Este trabalho, além de mostrar que a ICV pode ser útil para a cirurgia do buraco macular, despertou um grande interesse para a pesquisa da utilização de outros corantes e de sistemas de iluminação com diferentes comprimentos de onda da luz. É possível que, em futuro próximo, esses estudos identifiquem novos corantes e/ou estabeleçam concentrações ideais dos corantes em uso, inclusive da ICV. Talvez o uso de filtros que bloqueiem a luz em ambos os extremos do espectro visível possa ser vantajoso por limitar a toxicidade e a excitação da ICV. Talvez o uso de luz monocromática de determinados comprimentos de onda possa facilitar a identificação e remoção da MLI sem corantes ou com concentrações mínimas destes.

Enquanto aguardamos os resultados destes estudos, acreditamos que o uso da ICV em baixa concentração, com parcimônia e critério, possibilita uma cirurgia rápida, segura e efetiva para o buraco macular.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Os resultados desta pesquisa permitiram concluir que:

- 1) A ICV cora a MLI em verde mas não cora a retina adjacente;
- 2) A coloração da MLI pela ICV e o contraste com a retina não corada facilita a visualização e a remoção da MLI em olhos de doadores;
- 3) A coloração da MLI pela ICV facilita a sua visualização e remoção durante a cirurgia de buraco macular;
- 4) Na série de pacientes estudados, a remoção da MLI auxiliada pela ICV durante a cirurgia de buraco macular proporcionou excelentes resultados anatômicos e funcionais a curto e longo prazo;
- 5) Os estudos de microscopia óptica e eletrônica comprovaram que a membrana corada e removida é de fato a MLI da retina;
- 6) Os estudos de microscopia óptica e eletrônica mostraram que não houve lesão significativa dos tecidos adjacentes;
- 7) Na série de pacientes estudados, não foram observadas complicações clínicas ou angiográficas da ICV;
- 8) Uma análise crítica dos nossos resultados, bem como da literatura, permitiu identificar diferenças metodológicas que podem explicar, pelo menos em parte, as diferenças nos resultados anatômicos e funcionais observados, por diferentes autores, após a cirurgia de buraco macular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knapp H. Ueber insolirte Zerreibungen der Aderhaut in folge von Traumen auf dem Augapfel. *Arch Augenheilk* 1869; 1:6-29.
2. Noyes HD. Detachment of the retina, with laceration at the macula lutea. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1871; 1:128-9.
3. Ogilvie FM. On one of the results of concussion injury of the eyes ("holes at the macula"). *Trans Ophthalmol Soc UK* 1900; 20:202-29.
4. Gass JDM. Macular dysfunction caused by vitreous and vitreoretinal interface abnormalities. In Gass JDM, editor. *Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment*. St. Louis: Mosby; 1987. p.903-73.
5. Duker JS. Macular hole. In Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. St. Louis: Mosby; 1999. Sec.8 p.31.1-31.6.
6. Altaweel M, Ip M. Macular hole: improved understanding of pathogenesis, staging, and management based on optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(2):58-66.
7. Johnson MW. Improvements in the understanding and treatment of macular hole. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(3):152-60.
8. Bishop F, Walters G, Geall M, Woon H. Scanning laser tomography of full thickness idiopathic macular holes. *Eye* 2005; 19(2):123-8.
9. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(3):525-37.
10. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(7):1986-95.
11. Fine BS. Limiting membranes of the sensory retina and pigment epithelium: an electron microscopic study. *Arch Ophthalmol* 1961; 66:847-60.
12. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol* 1972; 11(10):801-8.
13. Clarkson JG, Green WR, Massof D. A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(1):1-17.

14. Michels RG. A clinical and histopathologic study of epiretinal membranes affecting the macula and removed by vitreous surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80:580-656.
15. Smiddy WE, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z. Ultrastructural studies of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(2):177-85.
16. Smiddy WE, Michels RG, de Bustros S, de la Cruz Z, Green WRT. Histopathology of tissue removed during vitrectomy for impending idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1989; 108(4):360-4.
17. Smiddy WE, Michels RG, Green WR. Morphology, pathology, and surgery of idiopathic vitreoretinal macular disorders. A review. *Retina* 1990; 10(4):288-96.
18. Guyer DR, Green WR, de Bustros S, Fine SL. Histopathologic features of idiopathic macular holes and cysts. *Ophthalmology* 1990; 97(8):1045-51.
19. Zarbin MA, Michels RG, Green WR. Epiretinal membrane contracture associated with macular prolapse. *Am J Ophthalmol* 1990; 110(6):610-8.
20. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(5):654-9.
21. Banker AS, Freeman WR, Azen SP, Lai MY. A multicentered clinical study of serum as adjuvant therapy for surgical treatment of macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(11):1499-502.
22. Ezra E, Gregor ZJ. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport n°. 1. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(2):224-36.
23. Saito Y, Tano Y. Intraoperative adjunctive agents in vitrectomy: serum, cytokines, and glue. *Semin Ophthalmol* 2000; 15(1):36-43.
24. Margherio AR. Macular hole surgery in 2000. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(3):186-90.
25. Goldbaum MH, McCuen BW, Hanneken AM, Burgess SK, Chen HH. Silicone oil tamponade to seal macular holes without position restrictions. *Ophthalmology* 1998; 105(11):2140-8.
26. Kumar V, Banerjee S, Loo AV, Callear AB, Benson MT. Macular hole surgery with silicone oil. *Eye* 2002; 16(2):121-5.

27. Karia N, Laidlaw A, West J, Ezra E, Gregor MZ. Macular hole surgery using silicone oil tamponade. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(11):1320-3.
28. Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J. Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology* 1999; 106(7):1392-8.
29. Eckardt C, Eckardt U, Groos S, Luciano L, Reale E. Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings. *Ophthalmologie* 1997; 94(8):545-51.
30. Olsen TW, Sternberg P Jr, Capone A Jr, Martin DF, Lim JI, Grossniklaus HE et al. Macular hole surgery using thrombin-activated fibrinogen and selective removal of the internal limiting membrane. *Retina* 1998; 18(4):322-9.
31. Yooh HS, Brooks HL Jr, Capone A Jr, L'Hernault NL, Grossniklaus HE. Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(1):67-75.
32. Mester V, Kuhn F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(6):769-77.
33. Kuhn F. Point: to peel or not to peel, that is the question. *Ophthalmology* 2002; 109(1):9-11.
34. Brooks HL Jr. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* 2000; 107(10):1939-49.
35. Al-Abdulla NA, Thompson JT, Sjaarda RN. Results of macular hole surgery with and without epiretinal dissection or internal limiting membrane removal. *Ophthalmology* 2004; 111(1):142-9.
36. Foulquier S, Glacet-Bernard A, Sterkers M, Soubrane G, Coscas G. Study of internal limiting membrane peeling in stage-3 and -4 idiopathic macular hole surgery. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25(10):1026-31.
37. Yamanishi S, Emi K, Motokura M, Oshima Y, Nakayama M, Watanabe M. Visual outcome of macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2001; 105(11):788-93.
38. Gander IC, Senn P, Luthi M, Schipper I. Prognostic factors and results after surgical treatment of idiopathic macular holes, stage 2 and 3. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216(5):272-7.
39. Park DW, Lee JH, Min WK. The use of internal limiting membrane maculorrhexis in treatment of idiopathic macular holes. *Korean J Ophthalmol* 1998; 12(2):92-7.

40. Landolfi M, Zarbin MA, Bhagat N. Macular holes. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15(4):565-72.
41. Kang HK, Chang AA, Beaumont PE. The macular hole: report of an Australian surgical series and meta-analysis of the literature. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28(4):298-308.
42. Maguire AM, Smiddy WE, Nanda SK, Michels RG, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic correlation of recurrent epiretinal membranes after previous surgical removal. *Retina* 1990; 10(3):213-22.
43. Livingstone BI, Bourke RD. A retrospective study of macular holes treated with pars plana vitrectomy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27(5):331-41.
44. McEnerney JK, Peyman GA. Indocyanine green: a new vital stain for use before penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1978; 96(8):1445-7.
45. Horiguchi M, Miyake K, Ohta I, Ito Y. Staining of the lens capsule for circular continuous capsulorrhexis in eyes with white cataract. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(4):535-7.
46. Chung CF, Liang CC, Lai JS, Lo ES, Lam DS. Safety of trypan blue 1% and indocyanine green 0.5% in assisting visualization of anterior capsule during phacoemulsification in mature cataract. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(5):938-42.
47. Marques DM, Marques FF, Osher RH. Three-step technique for staining the anterior lens capsule with indocyanine green or trypan blue. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(1):13-6.
48. Kobayashi A, Segawa Y, Nishimura A, Shirao Y, Sugiyama K. Indocyanine green staining for the triple corneal procedure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(1):23-5.
49. Dada VK, Sharma N, Sudan R, Sethi H, Dada T, Pangtey MS. Anterior capsule staining for capsulorhexis in cases of white cataract: comparative clinical study. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(2):326-33.
50. Guo S, Caputo A, Wagner R, DeRespinis P. Enhanced visualization of capsulorhexis with indocyanine green staining in pediatric white cataracts. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40(5):268-71.
51. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Rosa RH Jr, Foster RE. Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane. *Ophthalmology* 2000; 107(11):2010-4.

52. Da Mata AP, Burk SE, Riemann CD, Rosa RH Jr, Snyder ME, Petersen MR et al. Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair. *Ophthalmology* 2001; 108(7):1187-92.
53. Da Mata AP, Burk SE, Foster RE, Riemann CD, Petersen MR, Nehemy MB, et al. Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2246-53.
54. Scott IU, Moraczewski AL, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Feuer WJ. Long-term anatomic and visual acuity outcomes after initial anatomic success with macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5):633-40.
55. Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S. Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(8):1116-8.
56. Weinberger AW, Schlossmacher B, Dahlke C, Hermel M, Kirchhof B, Schrage NF. Indocyanine-green-assisted internal limiting membrane peeling in macular hole surgery: a follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(11):913-7.
57. Kwok AK, Lai TY, Yuen KS, Tam BS, Wong VW. Macular hole surgery with or without indocyanine green stained internal limiting membrane peeling. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31(6):470-5.
58. Kwok AK, Lai TY, Man-Chan W, Woo DC. Indocyanine green assisted retinal internal limiting membrane removal in stage 3 or 4 macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(1):71-4.
59. Wolf S, Reichel MB, Wiedemann P, Schnurrbusch UE. Clinical findings in macular hole surgery with indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(7):589-92.
60. Kwok AK, Lai TY. Internal limiting membrane removal in macular hole surgery for severely myopic eyes: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(7):885-9.
61. Stalmans P, Parys-Vanginderdeuren R, De Vos R, Feron EJ. ICG staining of the inner limiting membrane facilitates its removal during surgery for macular holes and puckers. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2001; (281):21-6.
62. Kube T, Hermel M, Dahlke C, Hutschenreuter G, Schrage N, Kirchhof B. Macular hole surgery: experience with autologous platelet concentrate and indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219(12):883-8.

63. Kumar A, Prakash G, Singh RP. Indocyanine green enhanced maculorhexis in macular hole surgery. *Indian J Ophthalmol* 2002; 50(2):123-6.
64. Kwok AK, Lai TY, Yew DT, Li WW. Internal limiting membrane staining with various concentrations of indocyanine green dye under air in macular surgeries. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2):223-30.
65. Sheidow TG, Blinder KJ, Holekamp N, Joseph D, Shah G, Grand MG et al. Outcome results in macular hole surgery: an evaluation of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1697-701.
66. Haritoglou C, Neubauer AS, Gandorfer A, Thiel M, Kampik A. Indocyanine green for successful repair of a long-standing macular hole. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2):389-91.
67. Lochhead J, Jones E, Chui D, Lake S, Karia N, Patel CK et al. Outcome of ICG-assisted ILM peel in macular hole surgery. *Eye* 2004; 18(8):804-8.
68. Jaycock PD, Bunce C, Xing W, Thomas D, Poon W, Gazzard G et al. Outcomes of macular hole surgery: implications for surgical management and clinical governance. *Eye* 2005; 19(8):879-84.
69. Kwok AK, Lai TY, Li WW, Woo DC, Chan NR. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: a clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(2):194-9.
70. Slaughter K, Lee IL. Macular hole surgery with and without indocyanine green assistance. *Eye* 2004; 18(4):376-8.
71. Ben Simon GJ, Desatnik H, Alhalel A, Treister G, Moisseiev J. Retrospective analysis of vitrectomy with and without internal limiting membrane peeling for stage 3 and 4 macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(2):109-15.
72. Rezende FA, Kapusta MA. Internal limiting membrane: ultrastructural relationships, with clinical implications for macular hole healing. *Can J Ophthalmol* 2004; 39(3):251-9.
73. Horio N, Horiguchi M. Effect on visual outcome after macular hole surgery when staining the internal limiting membrane with indocyanine green dye. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(7):992-6.
74. Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P Jr, Aaberg TM Sr, Aaberg TM Jr, Martin DF et al. Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):89-94.

75. Gass CA, Haritoglou C, Schaumberger M, Kampik A. Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(9):716-20.
76. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(6):836-41.
77. Ando F, Sasano K, Ohba N, Hirose H, Yasui O. Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(4):609-14.
78. Kanda S, Uemura A, Yamashita T, Kita H, Yamakiri K, Sakamoto T. Visual field defects after intravitreal administration of indocyanine green in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(10):1447-51.
79. Posselt D, Rahman R, Smith M, Simcock PR. Visual outcomes following ICG assisted ILM peel for Macular Hole. *Eye* 2005; 19(3):279-83.
80. Ho JD, Tsai RJ, Chen SN, Chen HC. Cytotoxicity of indocyanine green on retinal pigment epithelium: implications for macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(10):1423-9.
81. Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, Moriarty SE, Jiang S, Aaberg TM Jr et al. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(3):433-5.
82. Yam HF, Kwok AK, Chan KP, Lai TY, Chu KY, Lam DS et al. Effect of indocyanine green and illumination on gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(1):370-7.
83. Rezai KA, Farrokh-Siar L, Ernest JT, van Seventer GA. Indocyanine green induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(5):931-3.
84. Gale JS, Proulx AA, Gonder JR, Mao AJ, Hutnik CM. Comparison of the in vitro toxicity of indocyanine green to that of trypan blue in human retinal pigment epithelium cell cultures. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(1):64-9.
85. Hsu SL, Kao YH, Wu WC. Effect of indocyanine green on the growth and viability of cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004; 20(4):353-62.

86. Jackson TL, Hillenkamp J, Knight BC, Zhang JJ, Thomas D, Stanford MR et al. Safety testing of indocyanine green and trypan blue using retinal pigment epithelium and glial cell cultures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(8):2778-85.
87. Enaida H, Sakamoto T, Hisatomi T, Goto Y, Ishibashi T. Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in rat eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(3):209-13.
88. Iriyama A, Uchida S, Yanagi Y, Tamaki Y, Inoue Y, Matsuura K et al. Effects of indocyanine green on retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3):943-7.
89. Lee JE, Yoon TJ, Oum BS, Lee JS, Choi HY. Toxicity of indocyanine green injected into the subretinal space: subretinal toxicity of indocyanine green. *Retina* 2003; 23(5):675-81.
90. Kawaji T, Hirata A, Inomata Y, Koga T, Tanihara H. Morphological damage in rabbit retina caused by subretinal injection of indocyanine green. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(2):158-64.
91. Maia M, Kellner L, de Juan E Jr, Smith R, Farah ME, Margalit E et al. Effects of indocyanine green injection on the retinal surface and into the subretinal space in rabbits. *Retina* 2004; 24(1):80-91.
92. Maia M, Margalit E, Lakhnani R, Tso MO, Grebe R, Torres G et al. Effects of intravitreal indocyanine green injection in rabbits. *Retina* 2004; 24(1):69-79.
93. Stalmans P, Van Aken EH, Veckeneer M, Feron EJ, Stalmans I. Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(2):282-5.
94. Ho JD, Chen HC, Chen SN, Tsai RJ. Reduction of indocyanine green-associated photosensitizing toxicity in retinal pigment epithelium by sodium elimination. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(6):871-8.
95. Ho JD, Tsai RJ, Chen SN, Chen HC. Removal of sodium from the solvent reduces retinal pigment epithelium toxicity caused by indocyanine green: implications for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(4):556-9.
96. Da Mata AP, Riemann CD, Nehemy MB, Foster RE, Petersen MR, Burk SE. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling for macular holes. To stain or not to stain? *Retina* 2005; 25(4):395-404.
97. Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD. Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology* 1993; 100(11):1671-6.

98. De Bustros S, Wendel RT. Vitrectomy for impending and full-thickness macular holes. *Int Ophthalmol Clin* 1992; 32(2):139-52.
99. Funata M, Wendel RT, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic study of bilateral macular holes treated with pars plana vitrectomy and gas tamponade. *Retina* 1992; 12(4):289-98.
100. Lansing MB, Glaser BM, Liss H, Hanham A, Thompson JT, Sjaarda RN et al. The effect of pars plana vitrectomy and transforming growth factor-beta 2 without epiretinal membrane peeling on full-thickness macular holes. *Ophthalmology* 1993; 100(6):868-72.
101. Smiddy WE, Glaser BM, Thompson JT, Sjaarda RN, Flynn HW Jr, Hanham A et al. Transforming growth factor-beta 2 significantly enhances the ability to flatten the rim of subretinal fluid surrounding macular holes. Preliminary anatomic results of a multicenter prospective randomized study. *Retina* 1993; 13(4):296-301.
102. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994; 101(3):529-33.
103. Guyer DR, Puliafito CA, Mones JM, Friedman E, Chang W, Verdooner SR. Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology* 1992; 99(2):287-91.
104. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 1992; 12(3):191-223.
105. Destro M, Puliafito CA. Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1989; 96(6):846-53.
106. Ho AC, Yannuzzi LA, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Intraretinal leakage of indocyanine green dye. *Ophthalmology* 1994; 101(3):534-41.

ANEXOS

ANEXO 1

Cartas ao Editor e Resposta (*Ophthalmology*, 2001;108:1187-92)

Cartas ao Editor Ophthalmology.pdf

Resposta ao Editor Ophthalmology.pdf

ANEXO 2

Carta ao Editor e Resposta (*Retina*, 2005;25:1119-20)

Carta ao Editor e Resposta Retina.pdf

ANEXO 3

Citações: Trabalho Classificado como de Grande Impacto e entre os 1% mais Citados em Oftalmologia de Acordo com o Essential Science Indicators



Congratulations, AP Da Mata

Since 2000, you have been cited 80 times for your article,
INDOCYANINE GREEN-ASSISTED PEELING OF THE RETINAL
INTERNAL LIMITING MEMBRANE DURING VITRECTOMY
SURGERY FOR MACULAR HOLE REPAIR

THOMSON

Dear AP Da Mata,

It's time to celebrate!

Since 2000, you have had 80 citations to your article,
INDOCYANINE GREEN-ASSISTED PEELING OF THE RETINAL
INTERNAL LIMITING MEMBRANE DURING VITRECTOMY
SURGERY FOR MACULAR HOLE REPAIR.

This means that the number of citations your article
received places it in the top 1% within its field according
to *Essential Science Indicators*SM. Your work is highly
influential, and is making a significant impact among your
colleagues in your field of study.

Keep track of your article's influence:
set up a citation alert in *Web of Science*[®].

If your institution subscribes, simply go to
<http://isiknowledge.com>, and click
"Create Citation Alert" on your article's full record.

If you do not have access to *Web of Science*, the most
in-depth and respected source of citation information and
searching available, ask your librarian to set up a free trial.

Congratulations on your extraordinary
career accomplishment!

THOMSON

3501 Market Street
Philadelphia, PA 19104

PRIORITAIRE

En cas de non service
Priore de retourner a
Deutsche Post
Postfach 2002
60044 Frankfurt
ALLEMAGNE
Dreht Luftpost

AP Da Mata
CINCINNATI EYE INST
10494 MONTGOMERY RD
CINCINNATI
OH
45242
USA

