

# Oclusões venosas da retina - tendências e cautelas

Quando uma doença tem inúmeras recomendações terapêuticas frequentemente nenhuma delas é muito eficiente. As oclusões venosas da retina (OVR) se ajustam na medida a esta máxima médica. Conhecemos o quadro há mais de 150 anos (Liebreich<sup>1</sup>, 1855), incluindo sua associação com a trombose (Von Miche<sup>(12)</sup>, 1878, apoiado na tríade de Virchow<sup>(3)</sup>, 1856). Mas ciclicamente nos deparamos com variantes da sentença asseverada por Duke Elder<sup>(4)</sup> (1967): “Ainda que permaneça alvo de contínuas pesquisas, mesmo assim muitos pontos referentes a etiologia e aos mecanismos íntimos do quadro seguem desconhecidos”.

As OVR como um grupo incidem, aproximadamente, em 0,6-1,1% da população (5-16% com 45 anos ou menos, descrita a partir dos 9 meses), com risco cumulativo em 15 anos estimado de 2,3%. Os fatores significantes de risco relacionados são a hipertensão arterial sistêmica, a hiperlipidemia e o glaucoma<sup>(5)</sup>. A rigor, trata-se de uma doença multifatorial, onde a somação de aspectos ditará a sua severidade. Costuma ser dividida e subdividida em: (a) oclusão da veia central (OVC) isquêmica e não isquêmica; (b) hemioclusão venosa (HOV) isquêmica e não isquêmica; e (c) oclusão de ramo venoso (ORV) maior e macular, com ou sem edema e/ou isquemia. A fotocoagulação permanece até este instante, como a modalidade mais adequadamente testada, sendo comum seu uso nas OVC com neovasos de íris<sup>(5)</sup> e na ORV com neovasos de retina, ou com edema crônico, não isquêmico, e acuidade igual ou inferior a 20/40 (nesta instância o ganho real após 3 anos é ligeiramente maior nos tratados)<sup>(6)</sup>.

Tal categorização é especialmente importante, sendo determinada na OVC pelos níveis iniciais de acuidade visual, resposta pupilar, campimetria (informa a visão de “navegação” restante) e eletrofisiologia<sup>(7)</sup>. Angiografias fluoresceínicas (AF) obtidas em etapas agudas pouco ajudam (40-50% inespecificidade), e a tomografia de coerência óptica (OCT) auxilia esmiuçando o sofrimento edematoso macular, trazendo, ainda, subsídios interessantes, como a relação entre a preservação da banda de fotorreceptores e o prognóstico funcional, além de apontar a concomitância de descolamento sensorial em 40-60% dos casos<sup>(8)</sup>.

Se estas são as linhas gerais ora vigentes em torno desta doença, a adoção de novas propostas, indiscutivelmente necessárias, exige certa reflexão. Dúvidas persistentes: (a) onde, exatamente, situa-se o trombo?; (b) pode ocorrer oclusão sem trombo?; (c) como se forma a obstrução em pacientes anticoagulados? (chega a 20% o número de casos que encontravam-se usando tais medicamentos no momento da trombo-oclusão<sup>(9)</sup>), (d) por que é tão incomum a OVR associada ao glaucoma agudo, uma vez que a pressão ocular é assumidamente um risco?; (e) qual a sequência temporal de efeitos celulares reversíveis ou irreparáveis<sup>(10)</sup>?; (f) qual ou quais as razões para as dissonâncias emitidas nas recomendações publicadas?

Como a maioria das tributárias venosas encontra-se após a porção laminar (fato igualmente apreciado nas AF onde raramente se vê interrupção completa do trânsito do corante, exceto nas oclusões combinadas), e o predomínio dos quadros clínicos de OVC é do tipo não isquêmico, possivelmente o trombo situa-se amiúde além (e não ao nível) da lâmina crivosa (as informações histopatológicas disponíveis - poucas - referem-se a olhos enucleados por OVC isquêmica com glaucoma neovascular).

A simples clipagem experimental de uma veia retiniana central não produz todo o espectro de manifestações. É preciso também tornar insuficiente o aporte arterial<sup>(7)</sup>. Isto se espelha nos cruzamentos artériovenosos e no plano da lâmina crivosa, onde o contato compressivo entre estes vasos, que dividem adventícia, mostra-se proeminente. Ganha relevo entre os prováveis processos conjugados, a hipoperfusão arterial (noturna, ou acentuada por terapias anti-hipertensivas, ou, outrossim, placas ateromatosas redutoras do fluxo<sup>(11)</sup>). Destaca-se que é possível induzir um quadro obstrutivo venoso, dose-relacionado, sem trombo instalado, pela injeção intravítrea de VEGF, e que os níveis desta e outras citoquinas afins chegam a atingir concentrações 30x superiores aos dos controles<sup>(12)</sup>.

Aspecto expressivo diz respeito as consequências teciduais, sobretudo quando se projeta o manejo. O que se pode recuperar num infarto hemorrágico em tecido nervoso? Sabe-se que após 240 minutos de interrupção do aporte arterial há maciça e irreversível destruição retiniana<sup>(13)</sup>. E que os entupimentos venosos deixam sequelas e têm evoluções bastante variáveis, relacionando-se a isso o local, a velocidade, a extensão e a resolução ou dissolução do trombo, a condição da circulação colateral, o estado prévio da árvore circulatória, a sobrevivência das células sensoriais e o reparo glial na zona macular. Como a retina e o córtex cerebral (SNC) dividem muitos aspectos citológicos, pode-se, extrapolando, correlacionar as consequências. No SNC, a perda de endotélio, neurônios e glia é intensa, inicia-se instantaneamente, com largo espectro de possibilidades, desde isquemia com infarto, edema sem

infarto até ausência detectável de modificações<sup>(14)</sup>.

Qualquer nova terapia precisa ser cuidadosamente comparada a história natural conhecida (Tabela 1), existindo grande diversidade de resultados dada a falta de harmonia no desenho dos estudos. São erros comuns nas análises: (1) inclusão de pacientes com tratamentos prévios, não raro múltiplos; (2) oclusões de ramo analisadas junto com as de veia central numa única amostra; (3) durações prévias diferentes dos quadros; (4) seguimento variável; (5) ausência de controles; (6) falta de randomização e cegamento; (7) amostras pequenas; (8) formas isquêmicas e não isquêmicas determinadas por critérios não uniformes ou discutíveis (como é o caso do CVOS<sup>(5)</sup> que fez uso das 10 zonas de diâmetro de disco de não perfusão capilar).

**Tabela 1**

**História natural das oclusões venosas da retina**

<b>Acuidade</b>	<b>Inicial-hayreh<sup>(9)</sup></b> %	<b>Final-hayreh<sup>(9)</sup></b> %	<b>Inicial-cvos<sup>(18)</sup></b> %	<b>Final-cvos<sup>(18)</sup></b> %	<b>Final-brvo<sup>(3)</sup></b> %
20/40	44	65	30	65	50-60
20/200 - 20/50	40	20	43	= 63	20-25 (*)
< 20/200	16	15	28	28	20-25 (#)

CVOS - 'central vein study group'; BRVO - 'branch retinal vein occlusion study group'; (\*) destes, 37% atingem 0,5; (#) 20/100 ou menos

Assim avolumam-se os relatos sobre anticoagulantes (parnaparina<sup>(15)</sup>), trombolíticos (sistêmicos, locais, em doses diferentes<sup>(13)</sup>, laser "subthreshold"<sup>(16)</sup>, triancinolona ou antiVEGF intravítreos<sup>(8,17-21)</sup>, complexas cirurgias<sup>(22,23)</sup> (vitrectomia, neurotomia, canulizações, "sheatotomy" nos cruzamentos vasculares). Hattenbach<sup>(13)</sup>, mesmo tendo misturado casos com ORV e OVC num mesmo grupo, mostra que a rt-PA foi superior a história natural e aos casos tratados pela iso-hemodiluição quando manejados nos primeiros 10 dias de oclusão. O uso associado de laser micropulsado (que é apresentado como equivalente a forma limiar, com menores danos) a triancinolona intravítrea foi - numa série pequena de casos - apreciavelmente mais eficiente do que sua utilização isolada<sup>(16)</sup>. Os procedimentos cirúrgicos aproximam-se da história natural, podendo representar, antes de mais nada, efeito direto da vitrectomia, que sabidamente aumenta a oferta de O<sub>2</sub> e facilita a remoção do VEGF e interleucinas acumulados. Sem contar que acrescentam morbidade elevada (catarata, glaucoma neovascular, descolamento de retina, perda campimétrica)<sup>(22,23)</sup>. A triancinolona mostra-se capaz de reduzir temporariamente o edema, trazendo junto um risco excessivo de aumento da pressão ocular e catarata. Os antiVEGF (ranibizumab, bevacizumab) postam-se como opções da "onda" realmente, reduzindo os escapes, edema, hemorragias e fenômenos neovasculares.

São interessantes as abordagens precoces, combinações de terapias e ações sobre as intercorrências. Na presença de descolamento sensorial de mácula pode-se obter alguma vantagem, usando uma leve grade (laser limiar) na zona macular<sup>(18)</sup>. Vem ganhando corpo, aqui e além, a tendência de se testar a validade da pronta instituição de certas terapias (antiVEGF) que possam potencializar a sobrevida dos elementos celulares, combinando-as a alternativas que minimizem os danos tardios (laser focal ou micropulsado)<sup>(19-20)</sup>. Nas formas de OVC neovasculares a fotocoagulação deve ser concentrada o mais periféricamente possível (a técnica de panfotocoagulação usada na diabetes foi replicada nesta doença, ambas absolutamente distintas), entre equador e ora serrata, visando poupar ao máximo do que resta da visão deambulatória.

As OVR prosseguem empilhando terapias, basta notar os mais de 1500 títulos disponíveis na "medline" nestes últimos 5 anos. Tão profícua produção é acompanhada da forçosa e proporcional desova científica. O cuidado ao esquadrihar tantas exortações significa que devemos resguardar o entusiasmo. Até que se convença que a história natural esteja sendo realmente remodelada.

**Manuel A P Vilela**  
**Professor Titular de Oftalmologia, Faculdade de Medicina,**  
**Universidade Federal de Pelotas (RS), Brasil**

## REFERÊNCIAS

1. Leibreich R. Apoplexia retinae. *Graefes Arch Ophthalmol* 1855; 1:346-51.
2. Von Michel J. Die spontane thrombose der vena centralis des opticus. *Graefes Arch Ophthalmol* 1878; 24(2):37-70.
3. Virchow RLK. Phlogose und thrombose im Gefäßsystem. In: *Gesammelte Abhandlungen zur Wiissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Verlag von Meidinger Sohn & Comp; 1856.
4. Duke-Elder S. Diseases of the retina. In: Duke-Elder S, editors. *System of ophthalmology*. St Louis: Mosby; 1967. p.98. v.10.
5. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):486-91.
6. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984 Sep 15;98(3):271-82.
7. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jul;24(4):493-519.
8. Yamaike N, Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, Kotera Y, Miyamoto K, et al. Retinal sensitivity after intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Retina*. 2009 Jun;29(6):757-67.
9. Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekhar R, Stinnett S, Lai JC, Deramo V, et al. Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina*. 2006 Mar;26(3):285-91.
10. Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina*. 2009 Jan;29(1):1-7.
11. Gandhi JS. Diurnal variation in the onset of branch retinal vein occlusion: early morning blood pressure surge as a possible risk factor. *Ophthalmologica*. 2008;222(6):425-6.
12. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):87-93.
13. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina*. 2009 Jul-Aug;29(7):932-40.
14. Bioussé V, Newman NJ. Venous disease of the central nervous system. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke*. 2004; 4(1): 2-17.
15. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res*. 2009 May 26. [Epub ahead of print]
16. Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Intravitreal triamcinolone acetate combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2008 Aug;92(8):1046-50.
17. Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, Schrader W. Comparison of Bevacizumab and Triamcinolone for Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion - A Matched-Pairs Analysis. *Ophthalmologica*. 2009 Sep 5;224(2):126-132. [Epub ahead of print]
18. Parodi MB, DI Stefano G, Ravalico G. Grid laser treatment for exudative retinal detachment secondary to ischemic branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2008 Jan;28(1):97-102.
19. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009 Apr;93(4):452-6.
20. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009 Apr;29(4):511-5.
21. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009 Feb;147(2):298-306.
22. Crafoord S, Karlsson N, la Cour M. Sheathotomy in complicated cases of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2008 Mar;86(2):146-50.
23. Yamamoto T, Kamei M, Sakaguchi H, Oshima Y, Ikuno Y, Gomi F, et al. Comparison of surgical treatments for central retinal vein occlusion; RON vs. cannulation of tissue plasminogen activator into the retinal vein. *Retina*. 2009 Sep;29(8):1167-74.