

MESTRADO INTEGRADO  
MEDICINA

# **Oximetria de retina em patologias oftalmológicas e sistémicas**

Laura Isabel Torres Teixeira

**M**  
2020



# Oximetria de retina em patologias oftalmológicas e sistémicas

Laura Isabel Torres Teixeira

Mestrado Integrado de Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

**Orientador:** Prof. Doutor João Nuno de Melo Beirão

Professor Catedrático Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Oftalmologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto

**Coorientador:** Prof. Dr. Pedro Miguel Alves Moreira Menéres

Professor Catedrático Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Diretor de Serviço de Oftalmologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Maio de 2020

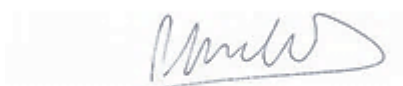
**A Aluna:**

Laura Teixeira

**O Orientador:**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Bruno', written in a cursive style.

**O Coorientador:**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Marta', written in a cursive style.

## AGRADECIMENTOS

Ao Excelentíssimo Doutor João Nuno Melo Beirão, por me propor este tema, pela sua paciência, disponibilidade e empenho ao longo deste projeto.

Ao Excelentíssimo Dr. Pedro Miguel Alves Moreira Menéres por aceitar fazer parte deste desafio e colaboração na elaboração desta dissertação.

Aos meus Pais pelo esforço que fizeram ao longo destes anos para que fosse possível estudar longe de casa e pelo seu apoio incondicional.

Ao meu Irmão por me ter acompanhado e ter sido o meu porto seguro nesta jornada.

Finalmente, ao meu namorado Tiago, por toda a paciência e o apoio durante este processo, e por me inspirar a querer ser e fazer melhor todos os dias.

## RESUMO

**Enquadramento:** O estudo imagiológico da oximetria retiniana dos vasos sanguíneos mede a saturação de oxigénio da hemoglobina. A tecnologia utilizada é não invasiva e reproduzível com variabilidade reduzida em indivíduos saudáveis. Adicionalmente, têm vindo a ser descritos princípios fisiopatológicos e novos biomarcadores em várias doenças retinianas e possíveis aplicações sistémicas. Na retinopatia diabética, foram descritas uma saturação de oxigénio venosa retiniana elevada e uma redução progressiva da diferença arteriovenosa nos estádios avançados, comparativamente com indivíduos saudáveis, estando em concordância com a fisiopatologia da retinopatia diabética, na qual a hipoxia induz a produção de VEGF. O tratamento laser e a vitrectomia melhoram os valores obtidos da oximetria retiniana, correlacionando-se com o resultado clínico. Assim sendo, a oximetria de retina pode ter utilidade como biomarcador, fornecendo uma previsão da resposta ao tratamento, bem como da sua gravidade. Na oclusão da veia central da retina, ocorre hipoxia retiniana apresentando-se de forma evidente na oximetria. A hipoxia, por sua vez, correlaciona-se com a extensão da isquemia periférica, acuidade visual e espessura do edema macular. Este biomarcador pode, deste modo, ser útil no diagnóstico e na quantificação da gravidade da oclusão venosa retiniana. A atrofia retiniana glaucomatosa caracteriza-se por uma redução do consumo de oxigénio, originando uma diferença arteriovenosa reduzida e uma saturação venosa retiniana mais elevada. Estes achados resultam num campo visual com maior perda de sensibilidade e com uma camada de fibras nervosas mais reduzida. Assim, permite uma avaliação objetiva da lesão glaucomatosa. Na retinite pigmentar, existe uma associação entre a diferença arteriovenosa reduzida, a saturação de oxigénio venosa retiniana elevada e a atrofia retiniana avançada, com um pior campo visual. Pode assim, vir a ser útil para a avaliação da gravidade e da progressão da retinite pigmentar. A oximetria retiniana também nos pode dar informações sobre os vasos sanguíneos sistémicos, permitindo uma monitorização da hipoxia sistémica presente em pacientes com patologias cardíacas e/ou pulmonares.

**Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre os desenvolvimentos e novas informações relativamente à fisiologia da saturação de oxigénio da hemoglobina nos vasos retinianos e sua utilidade na avaliação de patologias oftalmológicas e sistémicas.

**Metodologia:** Para a realização deste artigo de revisão procedeu-se à pesquisa de artigos publicados na PubMed usando as palavras-chave “retinal oximetry” , “hypoxia” e “retinal ischemia”.

## ABSTRACT

**Introduction:** The imaging studies of retinal oximetry of blood vessels measures the oxygen saturation of hemoglobin. This technology is characterized by being noninvasive and reproducible and has low variability in healthy individuals. Furthermore, pathophysiological principles and new biomarkers in many diseases of the retina are being described, as well as its possible systemic applications. In diabetic retinopathy, it was found an elevated retinal venous oxygen saturation and a progressive reduction of arteriovenous difference in advanced stages of retinopathy, comparing to healthy individuals. These findings are in agreement with the pathophysiology of diabetic retinopathy, which has hypoxia that induces VEGF production. The laser treatment and vitrectomy improved values on retinal oximetry, correlating with the clinical outcome. Therefore, the retinal oximetry could be useful as a biomarker, providing a prediction of the treatment response as well as evaluating the severity of the diabetic retinopathy. In central retinal vein occlusion, there is retinal hypoxia noticeable in retinal oximetry. The hypoxia correlates with the extent of peripheral ischemia, the thickness of the macular edema and the visual acuity. This biomarker could, therefore, be useful in the diagnosis and evaluation of the severity of the retinal vein occlusion as well as the degree of retinal ischemia. The retinal glaucomatous atrophy is characterized by a reduction of the consumption of oxygen leading to a reduced arteriovenous difference. These finding will correlate with a worse visual field and thinner nerve fibers layer. In retinitis pigmentar, there is an association between reduced arteriovenous difference, elevated retinal venous oxygen saturation, advanced atrophy and worse visual field. This biomarker could become key in evaluating the severity and progression of retinitis pigmentar. The retinal oximetry could give information of systemic vessels. This allows monitoring of systemic hypoxia in heart and pulmonary diseases.

**Purpose:** This work has the objective of being a review of the literature about the development and novelties regarding the physiology of hemoglobin oxygen saturation in the retinal vessels and its usefulness in evaluating ophtalmologic and systemic diseases.

**Methodology:** For this review, research was done on Pubmed database using keywords "retinal oximetry", "hypoxia" and "retinal ischemia"

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**DO** – Densidade ótica

**GAA** – Glaucoma de ângulo aberto

**IIS** – Índice isquêmico

**ORVCR** – Oclusão dos ramos da veia central da retina

**OVCR** – Oclusão veia central da retina

**PIO** – Pressão Intra-ocular

**RDP** - Retinopatia diabética proliferativa

**RP** - Retinite pigmentar

**VEGF** – Fator de crescimento endotelial vascular

**OCT** – Tomografia de coerência ótica

## ÍNDICE

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| Agradecimentos                                              | i   |
| Resumo                                                      | ii  |
| <i>Abstract</i>                                             | iii |
| Lista de abreviaturas                                       | iv  |
| Índice                                                      | v   |
| Introdução                                                  | 1   |
| Oximetria de retina em indivíduos saudáveis                 | 2   |
| Fisiologia normal                                           | 2   |
| Informação da população normal                              | 3   |
| Quadrantes retinianos                                       | 3   |
| Idade, qualidade da imagem e miopia                         | 4   |
| Hipoxia/ Hiperoxia                                          | 5   |
| Escuro, luz e “Flicker”                                     | 6   |
| Oclusão da veia central da retina                           | 7   |
| Retinopatia diabética                                       | 9   |
| Retinopatia diabética e mecanismos de distúrbio de oxigénio | 10  |
| Vitrectomia e oximetria de retina                           | 14  |
| Tratamento laser e oximetria de retina                      | 14  |
| Glaucoma                                                    | 15  |
| Tratamento de glaucoma                                      | 17  |
| Retinite pigmentar                                          | 18  |
| Oximetria de retina e patologia cardíaca e pulmonar         | 19  |
| Conclusão                                                   | 20  |
| Referências                                                 | 21  |

## INTRODUÇÃO

A primeira descrição da oximetria retiniana não invasiva foi há 50 anos.<sup>1, 2</sup> Contudo, as investigações clínicas apenas surgiram nos últimos 10 anos, quando foram desenvolvidos sistemas de oximetria de retina. Desde então têm surgido sucessivas descobertas e descrições sobre este tema.

Sabe-se que o metabolismo do oxigénio é diferente num conjunto de doenças oftalmológicas. Podemos dividir estas alterações em 2 grandes categorias: doenças retinianas isquémicas e doenças retinianas atróficas.<sup>3</sup>

As doenças retinianas isquémicas podem apresentar-se por isquemia, edema e neovascularização. Incluem-se, nestas patologias a retinopatia diabética, as oclusões da veia retiniana e a degenerescência macular da idade. As alterações do metabolismo de oxigénio são particularmente relevantes nestas patologias, visto que frequentemente resultam em hipoxia, levando à produção de VEGF. Como consequência, pode surgir edema e/ou neovascularização retiniana.

As doenças retinianas atróficas condicionam uma redução no consumo de oxigénio detetável na oximetria, em resultado da atrofia. Estão incluídas nesta categoria a retinite pigmentar, o glaucoma e outras retinopatias atróficas.

A oximetria de retina utiliza 2 comprimentos de ondas diferentes para determinar a diferença na absorção de luz entre a oxihemoglobina e a desoxihemoglobina calculando a saturação de oxigénio nos vasos da retina <sup>4</sup>. Deste modo, é necessário capturar simultaneamente duas imagens da mesma área da retina, uma para cada comprimento de onda. A absorção da desoxihemoglobina e da oxihemoglobina é igual para determinados comprimentos de onda designados como isosbéticos. Pelo contrário, existem comprimentos de onda em que a absorção da oxihemoglobina e da desoxihemoglobina são diferentes, sendo sensíveis às alterações de saturação de oxigénio, sendo estes não-isosbéticos. A densidade ótica (DO) refere-se à absorção de luz por uma solução. A partir das DO's dos dois comprimentos de onda, obtém-se um rácio (rácio da densidade ótica) que tem uma relação aproximadamente linear com a saturação de oxigénio. <sup>4, 5</sup>

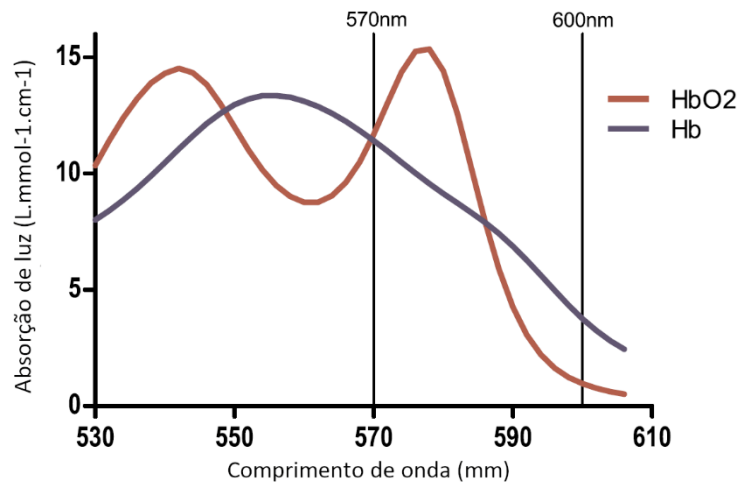


Figura 1 - Gráfico dos comprimentos de onda isobélicos e não-isobélicos (adaptado de Eliasdottir TS. 2018<sup>6</sup>)

Na última década, foram utilizados um dos dois sistemas nas investigações clínicas da oximetria de retina, o oxímetro de Oxymap (Reykjavik, Islândia) e o oxímetro de Imedos (Jena, Alemanha). Para a captura das imagens, o Oxymap T1, última versão do Oxymap, utiliza como comprimentos de onda 570 (isobélico) e 600 (não-isobélico) nm (Fig.1), enquanto que o Imedos utiliza 548 (isobélico) e 610 (não-isobélico) nm.

Qualquer um dos sistemas utilizados apresenta uma média dos níveis de saturação de oxigénio semelhante, tanto nas artérias como nas veias, para além de apresentarem excelente reprodutibilidade.<sup>7</sup>

## OXIMETRIA DE RETINA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Em 1959<sup>2</sup>, realizaram-se as primeiras medições da oximetria não invasiva em indivíduos saudáveis. Atualmente, existem múltiplos estudos, que vão ser abordados para o entendimento da oximetria normal.

### Fisiologia Normal

Uma das razões pelas quais foi difícil obter medições não invasivas precisas é o facto de não ser possível obter sangue retiniano para comparação. No caso de Hickam *et al* em 1959<sup>2</sup>, o instrumento foi calibrado utilizando sangue presente em tubos de vidro cuja saturação era conhecida. Descobriram, assim, que a saturação de oxigénio venoso retiniano era de cerca de 57% junto ao disco ótico em indivíduos saudáveis. Cerca de 40 anos depois, um outro estudo viria a obter resultados muito semelhantes com uma tecnologia mais desenvolvida, utilizando um oxímetro que captava vários comprimentos

de onda simultaneamente.<sup>5</sup> À semelhança do estudo realizado em 1959, foi utilizado para calibração tubos de vidro com sangue, obtendo-se como resultados uma saturação retiniana arteriolar de 92,2% e uma saturação oxigénio venosos de 57,9%. Estes valores foram semelhantes em outros estudos.<sup>4, 8, 9</sup>

### **Informação da População Normal**

Num estudo de coorte amplo<sup>8</sup>, incluíram-se pessoas de todas as idades, concluindo que a saturação de oxigénio nas arteríolas retinianas era de  $92,2 \pm 3,7\%$  e nas vênulas  $55,6 \pm 6,3\%$ . Em comparação com medidas fisiológicas como pressão arterial e pressão intraocular, a saturação de oxigénio nas vênulas e arteríolas retinianas apresenta desvios padrões muito menores, graças à tecnologia de oximetria ser robusta e estável, bem como pela maior estabilidade do oxigénio e outras variáveis bioquímicas no sistema nervoso central.

Foi realizado o mesmo estudo com uma amostra de população mais jovem<sup>9</sup>, tendo o desvio padrão sido ainda menor, obtendo-se nas vênulas uma saturação de  $64 \pm 3,3\%$  e nas arteríolas uma saturação de  $93,1 \pm 2,3\%$ .

Outro estudo<sup>10</sup> obteve boa reprodutibilidade tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com glaucoma, bem como outras doenças retinianas hereditárias.

A saturação encontrada na oximetria de pulso e em artérias de maior calibre é maior do que nas arteríolas retinianas.<sup>11</sup> Tal pode ser parcialmente explicado pelo mecanismo contracorrente de troca de oxigénio presente no disco ótico, em que há difusão da artéria central da retina para a veia central da retina adjacente. Contudo, não é possível excluir possíveis erros de calibração. A taxa de extração de oxigénio pela retina é quase 2 vezes superior comparativamente com os restantes tecidos do corpo. Assim, a retina extrai cerca de 35% de oxigénio da circulação, comparativamente com os 20% da maioria dos tecidos. Trata-se, por isso, de um tecido com uma elevada necessidade de oxigénio e a vascularização tem limitações físicas, estando assim constantemente no limite das suas necessidades de oxigénio.

### **Quadrantes Retinianos**

Os quadrantes retinianos foram estudados do ponto de vista de saturação de oxigénio<sup>8</sup>, sendo que o quadrante com menor saturação de oxigénio foi o inferotemporal, verificado nas arteríolas e nas vênulas. Outros estudos realizados foram concordantes com este resultado, apesar de nem todos terem obtido resultados estatisticamente significativos.<sup>9, 12-17</sup> É admissível, entre quadrantes, a existência de divergência da saturação venosa, já que a vascularização e tecido retiniano ao longo do fundo ocular é heterogênea. Adicionalmente, num estudo sobre fluxo sanguíneo,<sup>18</sup> descobriu-se que o

fluxo sanguíneo era menor no quadrantes superonasal, seguido pelo inferonasal, superotemporal e pelo inferotemporal. Podemos inferir que a saturação venosa variava consoante o fluxo sanguíneo e consumo de oxigénio.

Esta informação não é ainda conclusiva, visto que há estudos que apresentam entre arteríolas de diferentes quadrantes graus de saturação consoante o ângulo de observação, podendo-se tratar de uma questão técnica.<sup>9</sup>

### **Idade, Qualidade de Imagem e Miopia**

A saturação de oxigénio dos vasos retinianos também pode ser influenciada pela idade. O fluxo sanguíneo na retina diminui com a idade, bem como o consumo de oxigénio, resultando numa saturação de oxigénio venosa alterada. Dois estudos<sup>8, 15</sup> relataram uma ligeira diminuição da saturação venosa, com igual saturação arterial, enquanto outro descreveu uma saturação menor nas vénulas e arteríolas.<sup>12</sup> É plausível haver redução da saturação arteriolar retiniana, dado que parte do oxigénio se difunde pelas paredes das arteríolas, sendo a sua quantidade relacionada com o fluxo sanguíneo, que vai diminuindo com a idade.

Estudos mais recentes sugerem que a saturação vai diminuindo com a idade e pode ter relação com formação de cataratas que condicionam uma qualidade de imagem pior.<sup>19, 20</sup> Contudo, outros estudos descrevem uma saturação aumentada.<sup>21, 22</sup> Esta discrepância nos valores entre os vários estudos não está explicada.

Num grupo de indivíduos saudáveis, a saturação de oxigénio medida tem uma variação inter-pessoal pouco significativa, mesmo quando se considera a variação que existe com a idade. Num grupo de caucasianos entre os 18-80 anos<sup>8</sup>, foi obtido nas arteríolas uma saturação de  $92,2 \pm 3,7\%$ , enquanto que nas vénulas foi de  $55,6 \pm 6,3\%$ . Outro estudo<sup>15</sup> com indivíduos entre 20-93 anos de etnia japonesa, as arteríolas apresentavam uma saturação arterial ligeiramente superior ( $97,0 \pm 6,9\%$ ) enquanto que nas vénulas foi  $52,8 \pm 8,3\%$ .

Um estudo na China realizado em indivíduos jovens (5-13 anos)<sup>14</sup> demonstrou uma saturação de oxigénio retiniano mais baixa, com o valor arteriolar de  $85,5 \pm 7,1\%$  e o venular de  $48,2 \pm 5,5\%$ . É importante referir que não foram utilizados indivíduos adultos para controlo dos dados, o que ajudaria a explicar estes valores. Este mesmo estudo descreve um aumento da saturação de oxihemoglobina com a idade e com a miopia, havendo igual relação nas vénulas retinianas, mas apenas na miopia. Os investigadores formularam a hipótese de as crianças terem uma saturação de oxigénio menor, seria devido ainda não ter ocorrido a maturação completa da retina e sistema nervoso central. Importante referir que não se pode afastar a possibilidade de se tratar de um erro de calibração.

Outro estudo<sup>23</sup> demonstrou que a saturação arterial e a diferença arterio-venular era menor em crianças saudáveis em idade pré-escolar (<10 anos), comparativamente a jovens adultos, podendo ser explicado pelo aumento do consumo de oxigénio que surge com o desenvolvimento, o crescimento e a maturação.

No que toca a relação entre miopia e saturação de oxigénio retiniano<sup>24</sup> demonstrou-se que doentes com miopia elevada diferia dos indivíduos saudáveis. Nos míopes, a saturação arteriolar retiniana foi de  $92,3 \pm 5,6\%$ , enquanto que a diferença arteriovenosa apresentava uma saturação de  $30,8 \pm 5,0\%$ . Os valores foram significativamente menores relativamente a indivíduos saudáveis que demonstraram uma saturação de  $96,0 \pm 5,8$  nas arteríolas e  $35,4 \pm 6,2\%$  de diferença arteriovenosa.

### **Hipóxia/Hiperóxia**

Foi testado a sensibilidade dos oxímetros usando diferentes graus de concentração. Quanto maior a concentração de oxigénio do ar inalado, maior a saturação de oxigénio nos vasos retinianos. Registado pela primeira vez em 1959<sup>2</sup>, concluiu-se que as alterações ao nível da concentração de oxigénio inalado não correspondiam diretamente com as alterações na saturação de oxigénio venoso retiniano. Houve uma redução de 97,9% para 70,1% da saturação das arteríolas retinianas aquando de uma administração oxigénio a 10% inalado por indivíduos saudáveis. Já nas vénulas, a saturação passou de 54% para 38%. Estudos posteriores apoiaram esta diminuição menor nas vénulas.<sup>1, 4</sup> Tal se deve à vasodilatação das vénulas como forma de compensação, fornecendo assim uma explicação para uma redução mais discreta.<sup>25</sup> Foi feito um estudo<sup>26</sup> em que se mediu a saturação de oxigénio e o fluxo sanguíneo, concluindo-se que, durante a inalação de oxigénio a 21%, 15% e 12%, a extração de oxigénio pela retina era muito semelhante, já que a diminuição de saturação de oxigénio era compensada com o aumento do fluxo sanguíneo.

Foi documentado um aumento marcado na saturação de oxigénio venoso quando os indivíduos inalavam oxigénio puro, passando de 55 para 78%.<sup>2</sup> A razão para este aumento dramático é explicada pela a difusão que ocorre para a retina a partir da coróide, bem como o elevado fluxo sanguíneo na coróide. O fluxo sanguíneo na coróide durante a hiperóxia sistémica não diminui, ao contrário do que acontece no fluxo sanguíneo da retina.<sup>27</sup> Em modelos animais, a pressão parcial de oxigénio da coróide aumenta significativamente durante a inalação de oxigénio puro<sup>28</sup>, com um aumento de cerca de 10% de oxigénio ligado a hemoglobina durante a inalação de oxigénio puro.

Podemos inferir que a dissolução de oxigénio é suficiente para suprir as necessidades da coróide, uma vez que a extração de oxigénio do sangue que circula na coróide é de 3%, logo isto possibilita que a  $PO_2$  seja superior à saturação da

hemoglobina. A presença de um aumento acentuado do gradiente de  $PO_2$  provoca o movimento de oxigénio para a retina a partir da coróide.<sup>28</sup> Isto traduz numa maior difusão de oxigénio para a retina interna. Durante a hiperóxia sistémica, a maior contribuição pela coróide, traduz-se numa menor extração de oxigénio a partir da circulação retiniana e aumento da saturação de oxigénio venoso.

### **Escuro, Luz e “Flicker”**

O primeiro a demonstrar alterações da tensão de oxigénio na retina com a iluminação foi Stefánsson *et al.*<sup>29, 30</sup> As condições luminosas desempenham um papel importante no ritmo metabólico da retina. No escuro, é utilizado mais oxigénio pelos fotorreceptores do que na presença de luz contínua<sup>31, 32</sup>. No caso da retina interna, o cálculo do seu consumo de oxigénio é mais complexo, com resultados semelhantes perante luz contínua ou escuro em modelos animais<sup>33, 34</sup>, comprovando o aumento de consumo de oxigénio total da retina no escuro.<sup>30, 35</sup>

Foram medidas as alterações na presença e na ausência de luz,<sup>36</sup> utilizando um oxímetro incorporado numa câmara não midriática, o que tornou possível o alinhamento entre o olho e a lente na ausência de luz visível. Houve um aumento da saturação de oxigénio de 4-5% ao nível das vénulas retinianas e de 3-4% nas arteríolas retinianas durante a transição entre luz e escuro. Os resultados obtidos perante luz “flicker”,<sup>37</sup> foram semelhantes ao da luz constante.

Acredita-se que a retina interna sofre um aumento da sua taxa metabólica perante a luz “flicker”.<sup>38</sup> O aumento da atividade dos potenciais de ação das células ganglionares pode ser responsável por este aumento na taxa metabólica. Deve ser considerado que, durante o bloqueio periódico da luz de base provocando a luz “flicker”, a quantidade de luz total aquando do período de intermitência vai ser menor do que se estivesse sob o efeito da luz de base. Assim, pode haver um aumento do consumo de oxigénio por 2 mecanismos durante a luz “flicker” versus luz constante: o aumento da corrente de iões que atravessam as membranas celulares dos fotorreceptores, provocado pela diminuição do nível médio de luz, e o aumento do ritmo de disparo das células ganglionares, devido à luz “flicker”.

Comparativamente com a luz constante, a luz “flicker” e o escuro são condições em que se acredita levarem a um maior consumo de oxigénio, embora através de mecanismos diferentes. Deste modo, a maior saturação de oxigénio nos vasos retinianos pode parecer paradoxal. É sugerida como possível explicação o aumento de fluxo sanguíneo que acompanha o aumento de consumo de oxigénio durante a luz “flicker” ou o escuro.<sup>36, 37</sup> O aumento do fluxo faz com que nos capilares da retina ocorra um aumento da pressão parcial de  $O_2$ , resultando num gradiente de oxigénio aumentado

entre os vasos e o tecido. Este aumento do gradiente permite que, perante o aumento das necessidades de oxigénio dos tecidos, haja um aumento da difusão de O<sub>2</sub>.

Foram investigadas<sup>39</sup> as alterações que surgiam durante o estímulo de luz “flicker” relativamente ao fluxo sanguíneo da retina e ao consumo de oxigénio. Os resultados foram a diminuição da diferença arterio-venosa, aumento da saturação de oxigénio venosa e arterial, e aumento do fluxo sanguíneo na retina. Isto favorece a hipótese de que, perante a estimulação visual para se conseguir cumprir o aumento das necessidades de oxigénio da retina interna, é necessário a existência de uma resposta vasodilatadora.

### OCCLUSÃO DA VEIA CENTRAL DA RETINA

A principal etiologia de oclusão da veia central da retina é trombótica. O menor fluxo sanguíneo resultante do trombo, pode resultar em hipoxia. Por sua vez, a hipoxia pode aumentar o VEGF. Assim, a hipoxia desempenha um papel fulcral nas consequências clínicas e na fisiopatologia da OVCR como a promoção de neovascularização da retina e edema macular. Deste modo, a melhor forma de analisar a gravidade da OVCR pode ser através da imagiologia de oxigénio.

O primeiro estudo na OVCR para avaliar a saturação de oxigénio ao nível do fundo ocular, foi por imagiologia espectral de retina, tendo por base a transformação de Fourier com visão de 35°. <sup>40</sup> Relatou-se que, ao nível das vénulas, houve uma diminuição semi-quantitativa da saturação de oxigénio. Estes valores viriam a ser confirmados noutro estudo<sup>41</sup>, observando-se uma saturação de oxigénio nas vénulas da retina de 49±12%, representando um valor significativamente menor ao normal e apresentando uma variabilidade maior relativamente a olhos sem a doença (65%±6%). Isto está de acordo com estudos invasivos prévios<sup>42</sup> que detetaram nos olhos com OVCR uma pressão de oxigénio intravítrea diminuída. Mais tarde, foi utilizada uma versão mais desenvolvida do oxímetro e com uma visão do fundo ocular de 50°, em que se verificou a existência de variabilidade topográfica entre e nos olhos com OVCR. <sup>43</sup>

<sup>44</sup>

Um estudo<sup>44</sup> composto por 17 doentes com OVCR mediu a saturação de oxigénio na retina antes do tratamento com ranibizumab, bem como a sua evolução durante os 6 meses de tratamento, com o esquema de 1 injeção mensal durante 3 meses e repetição do tratamento, se necessário. Foi utilizado em cada caso como controlo o olho adelfo. Verificou-se que a saturação venosa na retina era maior nos olhos saudáveis relativamente ao olho com OVCR antes do tratamento (59% vs 35%). Após o tratamento por 3 e 6 meses, a saturação venosa aumentou comparativamente aos

seus níveis prévio (43% e 43,5% vs 35,5%). Contudo, a saturação venosa da retina nos 6 meses que se seguiram ao fim do tratamento nos olhos afetados permaneceu inferior relativamente aos olhos saudáveis (43,5% vs 59%).

Noutro estudo, a saturação de oxigénio também foi estudada em 14 pacientes<sup>43</sup> com OVCR unilateral. Os olhos com OVCR, em oposição aos olhos saudáveis, apresentaram uma diminuição da saturação venosa (31% vs 52%). Para além disso, nos olhos com OVCR a diferença arteriovenosa foi superior, em comparação com os olhos saudáveis. A saturação oxigénio venoso apresentou uma variabilidade substancial inter e intra olhos com OVCR. Foi feito o seguimento dos doentes<sup>43</sup>, repetindo as medições de oximetria de retina, com melhoria das saturações das vénulas retinianas ao longo do tratamento, sendo concordante com outro estudo.<sup>44</sup> Deste modo, a oximetria de retina pode ser um possível biomarcador útil na OVCR.

Na maioria dos indivíduos, a saturação de oxigénio venoso consegue diferenciar os olhos normais dos com OVCR, já que a saturação venosa raramente é superior a 40% nos olhos com OVCR e raramente é inferior a 40% nos olhos saudáveis. A variabilidade dos olhos com OVCR pode estar relacionada com a diferente gravidade da patologia.

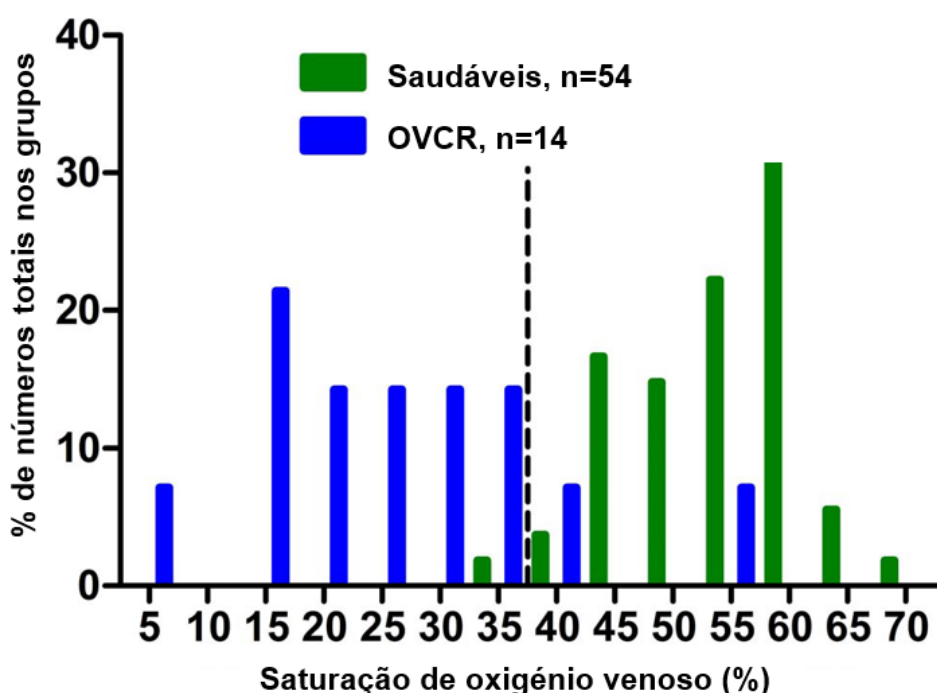


Figura 2 - Distribuição de saturação de oxigénio venoso em olhos saudáveis (adaptado de Stefansson, E. (2017)<sup>45</sup>

Vários estudos iniciais de oximetria obtiveram resultados que sugeriam que a obstrução dos capilares visualizada na angiografia fluoresceínica de pacientes com OVCR correlacionava-se com a hipóxia nas vénulas da retina<sup>40, 46</sup>. Num estudo mais recente<sup>47</sup>, estes resultados foram confirmados, ao analisar a relação entre a saturação

de oxigénio nos vasos da retina e o grau de não perfusão dos capilares nas angiografias fluoresceínicas definidas pelo IIS da OVCR. Constatou-se uma forte correlação negativa entre a saturação venosa e o IIS, bem como uma significativa correlação positiva entre a diferença arteriovenosa e o IIS em doentes com OVCR, refletindo a capacidade da oximetria em monitorizar o grau de isquemia global.

Um estudo com 91 pacientes com OVCR analisou a relação entre acuidade visual e a saturação de oxigénio nos vasos da retina, avaliando também se a saturação de oxigénio tinha valor preditivo no prognóstico visual após 3 meses de injeções intravítreas mensais de anti-VEGF.<sup>48</sup> Os resultados foram de uma correlação negativa significativa entre a saturação de oxigénio nas arteríolas da retina e a acuidade visual, bem como uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a saturação das vénulas da retina e a acuidade visual. A análise multivariada demonstrou que a acuidade visual, ao contrário da saturação de oxigénio, apresentava maior utilidade no prognóstico visual após o uso durante 3 meses de injeções intravítreas.

As medições seriadas de oximetria em pacientes com OVCR pareceu demonstrar uma melhoria da saturação de oxigénio nas vénulas da retina com o tempo e com tratamento.<sup>43</sup> Contudo, os valores da saturação de oxigénio aquando do diagnóstico OVCR não têm valor preditivo relativamente ao prognóstico visual nos primeiros 3 meses.<sup>48</sup> É necessário que sejam realizados mais estudos com um *follow-up* com períodos de tempo mais extensos, de forma a analisar o prognóstico entre a trombose venosa da retina e a saturação de oxigénio da retina.

Foi descrita uma variabilidade considerável na saturação de oxigénio dos doentes com ORVCR.<sup>49</sup> Foi relatado<sup>13</sup> que os olhos saudáveis apresentam uma diferença arteriovenosa menor significativa, em comparação com os olhos contralaterais com ORVCR isquémico. Não obstante, os doentes com ORVCR não apresentaram uma diferença considerável entre vénulas sem doença e vénulas ocluídas. Devido às hemorragias adjacentes e devido a ser difícil captar imagens de secções curtas de vénulas ocluídas, é difícil obter dados de oximetria em pacientes com ORVCR. Enquanto os dados de oximetria na OVCR parecem demonstrar uma forte correlação entre a gravidade clínica e não perfusão capilar por um lado e a hipoxia detetada por oximetria por outro lado, os dados da atual oximetria na ORVCR ainda são pouco claros.

## RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética caracteriza-se pela lesão dos capilares da retina e, consequentemente, ocorre hipóxia<sup>50</sup>, sendo um fator importante desta patologia. A hipoxia e a isquemia podem induzir diretamente lesão celular, resultando na perda de visão. Também ocorre a produção de VEGF em resposta à hipoxia, podendo resultar

em neovascularização e edema macular. A oxigenação retiniana em pacientes diabéticos tem vindo a ser objeto de estudo, devido ao oxigénio ser um componente importante envolvido na retinopatia diabética. O primeiro estudo de oximetria de retina foi em 1959<sup>2</sup>, incluindo estudos em pacientes com diabetes. Foram avaliados 12 pacientes diabéticos, sendo que só alguns apresentavam retinopatia, detetando-se uma saturação de oxigénio venoso retiniano normal. Após infusão de glicose em indivíduos saudáveis, a saturação de oxigénio nas vénulas aumentou. Foi sugerido que isto se devia ao efeito 'Crabtree', ou seja, o aumento no consumo de oxigénio e o aumento no metabolismo anaeróbico perante uma concentração de glucose elevada. A oximetria foi repetida 40 anos depois<sup>51</sup> durante episódios agudos de hiperglicemia em pacientes diabéticos sem retinopatia, aparecendo uma diminuição dos níveis de saturação venosa da retina, contrariando o estudo original. Assim, propuseram que, durante os episódios de hiperglicemia aguda, ocorria uma diminuição e não um aumento do consumo de oxigénio. A duração da doença também se correlacionava com a diminuição na saturação venosa o que pode significar que, ao longo da doença, os processos de autorregulação tornam-se cada vez menos eficazes. No entanto, o assunto é complexo e multifactorial, visto que há um aumento do fluxo sanguíneo na retina, em resposta aos efeitos vasodilatadores induzidos pela glucose.<sup>52</sup>

No estudo<sup>2</sup> mencionado anteriormente, os níveis de saturação venosa de oxigénio em indivíduos diabéticos foram normais. Outro estudo<sup>53</sup> demonstrou que os indivíduos com retinopatia diabética não proliferativa ligeira a moderada não apresentaram uma saturação de oxigénio nos vasos da retina significativamente diferente, em relação aos indivíduos saudáveis. Contudo, estudos posteriores encontraram uma saturação de oxigénio venoso aumentada em pacientes diabéticos.<sup>49, 50, 54-56</sup> Alguns estudos<sup>54-56</sup> sugeriram que quanto mais grave fosse a retinopatia maior seria a saturação venosa. Outro estudo<sup>57</sup>, os pacientes diabéticos sem retinopatia apresentaram uma saturação venosa menor do que os pacientes com retinopatia.

### **Retinopatia diabética e mecanismos de distúrbio de oxigénio**

A teoria de que na retinopatia diabética há hipoxia pode ser questionada por uma saturação de oxigénio venoso retiniano aumentado ou normal. Contudo, isto não é necessariamente verdade. Três teorias explicam uma saturação aumentada: 1. oxigénio e fluxo sanguíneo têm uma má distribuição, 2. aumento do fluxo leva a um fornecimento de oxigénio aumentado, 3. consumo de oxigénio está diminuído. Estes mecanismos podem estar combinados.

O encerramento de alguns capilares da retina e a dilatação de outros está englobado na teoria de distribuição desadequada de fluxo sanguíneo e de oxigénio,

observada nos estudos histológicos<sup>58, 59</sup> e na angiografia. A teoria é de que, no encerramento e lesão dos vasos, existem áreas da retina que têm acesso a menos oxigénio e menor fluxo sanguíneo, enquanto que nas áreas de vasos dilatados o sangue circula mais facilmente. Deste modo, os estudos que demonstraram uma saturação venosa retiniana maior<sup>49, 54, 55</sup> podem sugerir que há uma menor distribuição de oxigénio como consequência da lesão da rede de capilares. Nem todas as áreas do tecido recebem oxigénio e uma quantidade significativa do oxigénio sai com o sangue venoso. A este fenómeno pode acrescer a maior afinidade da hemoglobina pelo oxigénio e o aumento da espessura da parede dos vasos.

Perante a hipoxia, ocorre como resposta a vasodilatação, de forma a aumentar o fluxo sanguíneo. Na retinopatia diabética, é controverso se a hipoxia tecidular induz o aumento do fluxo sanguíneo retiniano total. Os capilares ocluídos levam a áreas de hipoxia que não é revertida com o aumento do fluxo sanguíneo retiniano total. Contudo, no lado venoso, a saturação de oxigénio tende a aumentar com o aumento do fluxo sanguíneo (teoria 2). Os diferentes graus de retinopatia diabética apresentaram um fluxo sanguíneo inalterado, aumentado ou diminuído em vários estudos.<sup>60, 61</sup> O consumo de oxigénio pode surgir como resultado do funcionamento deficiente ou morte das células por uma má distribuição de oxigénio e de sangue. Outros mecanismos como a neurodegeneração e a inflamação podem ser fatores importantes para a morte celular, para além da hipoxia e isquemia, contribuindo para um menor consumo de oxigénio (mecanismo 3). Tendencialmente, há um aumento da saturação do sangue venoso quando o consumo de oxigénio diminui. Nos doentes diabéticos, foi confirmada a existência de hipoxia retiniana.<sup>62</sup> Um estudo recente<sup>63</sup> confirmou uma saturação de oxigénio elevada nas vénulas e arteríolas em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa em comparação com indivíduos saudáveis. Foi estabelecida uma associação entre biomarcadores proteicos no humor aquoso e níveis elevados de oxigénio, no sentido que existe uma relação causal entre o aumento dos níveis de oxigénio e morte celular com os biomarcadores proteicos, ou seja, que o consumo diminuído e a lesão retiniana resultam em níveis elevados de oxigénio.<sup>63</sup>

Foi estudado o efeito da luz "flicker" nos vasos da retina em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa, obtendo como resultados uma menor dilatação dos vasos e um menor aumento da saturação de oxigénio nas vénulas.<sup>64</sup> A explicação sugerida pelos autores é de que há uma deficiente regulação do fluxo sanguíneo. Não obstante, a diminuição do metabolismo das células e/ou a morte celular podem ser a razão para uma menor resposta à luz "flicker". Acredita-se que o aumento do consumo de oxigénio é mediador da resposta à luz "flicker".<sup>38</sup> Durante o estímulo da luz "flicker",

o metabolismo não aumenta tanto porque existe um menor número de células funcionais remanescentes.

A saturação venosa pode apresentar um aumento como resultado de várias combinações das teorias 1 e 3. Uma dessas possíveis combinações pode surgir da seguinte forma: ocorre lesão nos capilares da retina, que leva a má distribuição do oxigénio tecidual e, conseqüentemente, algumas áreas da retina ficam sujeitas a hipoxia (teoria 1). Perante a hipoxia, ocorre vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo (teoria 2). Contudo, nem todas as áreas com hipoxia recebem sangue, pois ocorreu lesão e oclusão de alguns capilares. Concomitantemente, os processos não isquémicos e isquémicos podem induzir à degeneração tecidual (teoria 3).

Alguns estudos realizados demonstraram que há um aumento da saturação arteriolar para além do aumento já reconhecido da saturação venosa. Enquanto que outros estudos demonstraram haver uma tendência diretamente proporcional entre a gravidade e a saturação arteriolar<sup>54, 56</sup>; outro estudo<sup>49</sup> afirma que tanto na doença avançada como no início da doença, há uma saturação arterial aumentada. Foi relatado que apenas na retinopatia diabética proliferativa (RDP) não tratada, ocorria o aumento da saturação.<sup>55</sup> Num estudo posterior, observaram que, tanto na retinopatia diabética proliferativa como na maculopatia diabética, as vénulas e arteríolas apresentaram uma saturação oxigénio significativamente maior comparativamente com pacientes saudáveis. De forma geral, de entre os três grupos, os indivíduos com RDP foram os que apresentaram níveis mais elevados da saturação de oxigénio.<sup>65</sup> Outro estudo apoiou estes dados, corroborando o grau de isquemia retiniana visualizado na angiografia fluoresceínica com a saturação de oxigénios nos vasos retinianos.<sup>66</sup> Para além disto, foi observado que quanto mais grave a diabetes (retiniana ou sistémica), maior a saturação, bem como quanto maior o tempo da evolução, maior o aumento do diâmetro das vénulas e redução do diâmetro das arteríolas.<sup>67</sup> Existem algumas exceções em relação a estes achados<sup>68</sup>, em que os doentes com retinopatia não proliferativa leve a moderada não apresentaram nas arteríolas uma diferença significativa. Outra investigação<sup>69</sup> formada por um pequeno grupo de pacientes com retinopatia proliferativa que já tinham realizado tratamento laser, demonstrou saturação arteriolar diminuída. Na retinopatia diabética proliferativa, a neovascularização retiniana avaliada por oximetria é arterializada<sup>70</sup>, o que pode significar que existe um *shunt* que permite a circulação entre vénulas e arteríolas, criando uma fuga dos capilares da retina que estão ocluídos.

Importante referir que as paredes dos vasos da retina podem apresentar reflexões luminosas diferentes, criando um artefacto técnico aparecendo diferenças na

saturação que são inexistentes. Contudo, nos estudos são tomadas medidas para evitar o mesmo.

As diferenças na saturação arteriolar da retina também podem ser explicadas por mecanismos fisiológicos. Parte do oxigénio vai difundir para uma vénula adjacente ou para o tecido através da parede dos vasos. A veia e a artéria central da retina no nervo ótico estão muito próximas, o que pode permitir uma troca num mecanismo contra corrente. Na retina, também pode haver uma permuta de oxigénio por um mecanismo contracorrente, por troca de oxigénio da arteríola para a vénula adjacente, saindo depois da retina. Visto que as artérias e as arteríolas têm perdas de oxigénio, a saturação que é medida nas arteríolas que estão a alguma distância do disco ótico vai estar diminuída. O fluxo sanguíneo vai provavelmente determinar a quantidade de oxigénio no sangue arteriolar que é perdido, isto é, com o aumento do fluxo sanguíneo, a perda de oxigénio é cada vez menor. Assim, o aumento do fluxo sanguíneo na retinopatia diabética pode ter como consequência uma saturação arteriolar retiniana aumentada. Além disso, a concentração elevada de oxigénio na vénula altera o gradiente de concentração entre a vénula e a arteríola, provocando a difusão de oxigénio, logo influencia as perdas de O<sub>2</sub> pelas paredes das arteríolas.

Nos pacientes diabéticos sujeitos a vitrectomia, as medições invasivas da tensão de oxigénio no vítreo apontam para a existência de hipoxia. Constatou-se que, nos pacientes diabéticos, no vítreo central a tensão de oxigénio era menor, o que pode ser resultado de uma oxigenação retiniana menor.<sup>62,71</sup>

Quando foi medido a tensão de oxigénio sobre os neovasos, encontraram-se níveis aumentados.<sup>72</sup> No entanto, para interpretar estes resultados, é necessário a ressalva de que os pacientes tinham retinopatia diabética avançada e a maioria tinha feito tratamento laser. Além disso, a comparação foi feita com pacientes submetidos a vitrectomia com outras patologias, que não o diabetes. Adicionalmente, as conclusões tiradas da retina a partir de resultados vítreos devem ser feitas com prudência.

A suplementação com oxigénio melhora a função e a estrutura na retinopatia diabética, podendo ser objeto de estudo. A inalação de oxigénio a 100% melhora o edema macular<sup>73</sup>, tendo sido demonstrado uma melhoria estrutural após 3 meses de inalação de oxigénio em 5 pacientes com edema macular diabético. Quando é dado oxigénio suplementar em pacientes com diabetes sem retinopatia, os potenciais oscilatórios do electroretinograma normalizam<sup>74</sup> e pacientes com retinopatia diabética ligeira apresentam uma melhoria na sensibilidade ao contraste<sup>75</sup>, o que reforça o papel da hipoxia nesta patologia.

## VITRECTOMIA E OXIMETRIA DE RETINA

No início dos anos 70, foi introduzido o procedimento cirúrgico vitrectomia via *pars plana*.<sup>76</sup> Desde então, tornou-se o tratamento *standard* de muitas patologias oftalmológicas. Contudo, a fisiologia do olho sofre repercussões aquando da remoção do corpo vítreo. O risco de cataratas<sup>77</sup> e neovascularização na câmara anterior<sup>78</sup> aumenta, enquanto que o risco de neovascularização da coroideia e da retina diminui.<sup>79</sup>

80

Estudos realizados com a oximetria de retina, sendo um exame não invasivo, seguro e de fácil execução, demonstrou que após a vitrectomia ocorre uma melhoria de oxigenação, principalmente nos três meses seguintes.<sup>81</sup> Neste estudo, todos os pacientes incluídos realizaram concomitantemente à vitrectomia a facoemulsificação, o que é importante visto que a qualidade da imagem obtida é comprometida na presença de cataratas, podendo subvalorizar a saturação de oxigénio<sup>19, 36</sup> e, por isso, é difícil distinguir se os resultados se devem à vitrectomia, e/ou também remoção de cataratas.

Um estudo mais recente em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa e pacientes não diabéticos, compararam os valores de saturação prévios à vitrectomia com os valores após vitrectomia.<sup>82</sup> Nos pacientes não diabéticos, houve um aumento de saturação venosa, tendo-se mantido por um ano. Contudo, o aumento já não foi estatisticamente significativo nos pacientes diabéticos.

Há uma concordância entre os achados fisiológicos e clínicos. De forma a contrabalançar a hipoxia dos tecidos na diabetes, é necessário oxigénio extra. A sua suplementação, por sua vez, vai aumentar o consumo pela retina, bem como a sua oxigenação. Isto pode justificar porque é que a saturação venosa não aumenta quando há um aumento da oxigenação em pacientes diabéticos.

## TRATAMENTO LASER E OXIMETRIA DE RETINA

O processo da doença é alterado quando a retinopatia diabética proliferativa e o edema macular diabético são tratados com laser, melhorando a oxigenação. As necessidades de oxigénio diminuem por destruição das células aquando do tratamento laser, logo a hipoxia é atenuada.<sup>83</sup> Relatou-se que a melhor oxigenação da retina interna no coelho e o consumo de oxigénio pela camada dos fotorreceptores tinha correlação com a intensidade do tratamento laser.<sup>84</sup>

Após a fotocoagulação retiniana, há uma redução das áreas da retina hipoxias que libertam VEGF e há uma melhor difusão de oxigénio a partir da coróide. Nos vasos retinianos de maior calibre, a saturação de oxigénio tende a aumentar após fotocoagulação retiniana<sup>55</sup>, o que pode significar que há redução do consumo de oxigénio.

## GLAUCOMA

Glaucoma é uma neuropatia ótica crónica que se apresenta com alterações típicas na morfologia do disco ótico acompanhadas por anomalias no campo visual, resultante da perda progressiva das células ganglionares retinianas bem como dos seus axónios.<sup>85</sup> É provável que ocorra uma diminuição das necessidades de oxigénio pela retina interna, bem como do seu metabolismo, visto que há atrofia da camada de células ganglionares e da camada de fibras nervosas retinianas. Existe evidência de que a oximetria de retina fornece dados reprodutíveis e fiáveis como método de avaliação da saturação de oxigénio nos vasos da retina em olhos glaucomatosos.<sup>10, 86</sup> Para avaliar a redução do consumo de oxigénio pela retina no glaucoma, pode-se utilizar como método objetivo a diferença de oxigénio arteriovenosa retiniana, representando uma alternativa à avaliação dos campos visuais menos variável e subjetiva.

O glaucoma de ângulo aberto (GAA) tem vindo a ser investigado em vários estudos utilizando oximetria de retina. Os resultados permaneceram coerentes com a hipótese de ocorrer uma redução do consumo de oxigénio nos olhos com glaucoma, como consequência da atrofia do tecido. Tem sido documentado por vários estudos um aumento significativo na saturação de oxigénio venoso retiniano no GAA.<sup>87-90</sup> Reportou-se que os doentes com glaucoma avançado apresentavam um aumento significativo da saturação de oxigénio venoso retiniano, quando comparado com doentes saudáveis contudo o mesmo já não se verificava no glaucoma com menor tempo de evolução. Adicionalmente, constatou-se que os pacientes com glaucoma apresentaram no hemisfério com mais alterações do campo visual uma saturação de oxigénio venoso retiniano maior em comparação com o hemisfério menos afetado.<sup>91</sup> Neste estudo, é feita uma comparação intraocular dos dois hemisférios, o que permite eliminar, de forma eficaz, o efeito de fatores confundidores nas medições de oximetria, como a medicação, pressão arterial, pressão intraocular e a idade entre outros. Contudo, estes valores já não foram encontrados num estudo semelhante.<sup>92</sup>

Em vários estudos, estabeleceu-se uma correlação entre as alterações oftalmológicas estruturais e funcionais resultantes do glaucoma e a saturação de oxigénio retiniano. Foi descrita uma correlação positiva entre o agravamento dos defeitos médios do campo visual e a saturação de oxigénio venoso retiniano.<sup>88, 90</sup> Contudo, esta relação não foi encontrada noutro estudo, embora com número mais reduzido de pacientes com alterações do campo visual.<sup>93</sup>

Um estudo demonstrou que<sup>90</sup> a diferença arteriovenosa correlacionou-se diretamente com a área do anel neurorretiniano, contudo este achado não foi reproduzido posteriormente<sup>94</sup>, podendo estar relacionados com a discrepância entre a

metodologia usada e o grau de perda glaucomatosa entre os participantes dos dois grupos .

Um potencial fator primário que contribui para a lesão glaucomatosa são os distúrbios na regulação da circulação sanguínea retiniana.<sup>27, 95</sup> Concordantemente com esta hipótese, foi demonstrado que, perante o estímulo de luz “flicker”, a alteração na saturação venosa retiniana foi menor nos indivíduos com glaucoma, comparativamente com os indivíduos saudáveis.<sup>93</sup>

Foi sugerido por vários estudos que nos pacientes com glaucoma a regulação do fluxo sanguíneo está comprometida. Acredita-se que esta desregulação vascular desempenha um papel relevante na patogénese da lesão glaucomatosa, sobretudo no glaucoma de pressão normal.<sup>27, 95</sup> Curiosamente, verificou-se em vários estudos que os pacientes com glaucoma de pressão normal apresentaram alterações mais marcadas da saturação de oxigénio nos vasos da retina comparativamente aos indivíduos com glaucoma de ângulo aberto de pressão elevada. Reportou-se um aumento na saturação venular nos pacientes com glaucoma de pressão normal e com um campo visual moderadamente afetado.<sup>96</sup> Nos pacientes com glaucoma de ângulo aberto com aumento da pressão intraocular, apenas os que tinham danos glaucomatosos mais avançados apresentaram uma saturação venular aumentada. Concordantemente, também se verificou uma saturação de oxigénio venular aumentada, bem como uma diferença arteriovenosa diminuída, em pacientes com glaucoma de pressão normal, comparativamente aos indivíduos com glaucoma de ângulo aberto com pressão intraocular aumentada.<sup>87</sup> Neste estudo, também se verificou que os pacientes com glaucoma de pressão normal apresentaram menores velocidades do fluxo sanguíneo no final da diástole, quando comparados com os pacientes com glaucoma de pressão elevada.

Foi relatado uma elevação significativa na saturação arterial retiniana no glaucoma de ângulo fechado, quando comparado com o grupo de controle, mas o mesmo não se verificou no glaucoma de ângulo aberto.<sup>67</sup> Nos pacientes com glaucoma primário de ângulo fechado assimétrico, os olhos que tinham defeitos do campo visual mais graves apresentaram uma diferença arteriovenosa significativamente maior, comparativamente aos olhos contralaterais menos afetados. Contudo, noutro estudo não foram encontradas diferenças significativas na saturação de oxigénio nos vasos da retina entre os hemisférios no glaucoma com assimetria de hemisférios e no glaucoma primário de ângulo fechado.<sup>92</sup>

## Tratamento de Glaucoma

Vários investigadores procuraram estudar os efeitos dos tratamentos do glaucoma na saturação de oxigénio. O pilar da terapêutica do glaucoma é a diminuição da pressão intraocular: medicação tópica, cirurgia ou tratamento laser. Estudos em animais demonstraram que a tensão de oxigénio no nervo ótico é sensível à PIO.<sup>97</sup> Quando a PIO excede a capacidade regulatória, ocorre uma diminuição da  $PO_2$  no nervo ótico<sup>98</sup>. Assim sendo, a oxigenação retiniana pode ser influenciada pelas terapêuticas que diminuem a PIO. Um estudo corrobora com esta teoria, visto que encontrou um aumento de 2% na saturação de oxigénio arterial retiniano após cirurgia de filtração, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto.<sup>36</sup> Também foi relatado um aumento da saturação de oxigénio arteriolar após trabeculectomia em pacientes com glaucoma de ângulo aberto.<sup>99</sup> Por outro lado, outro estudo encontrou aumento significativo de saturação venosa retiniana, mas não de saturação arterial após cirurgia de filtração.<sup>100</sup>

Foi reportado que no mês seguinte à trabeculectomia para tratamento de glaucoma de ângulo fechado, a diferença arteriovenosa de oxigénio aumentou ( $47,0 \pm 22,7\%$  antes  $33,6 \pm 6,3\%$ ,  $p=0,0037$ ), e a saturação venosa retiniana diminuiu ( $50,0 \pm 9,1\%$  antes  $59,0 \pm 5,4\%$ ,  $p=0,004$ ).<sup>101</sup> Assim, estes achados parecem sugerir que o glaucoma de ângulo fechado apresenta hipoxia retiniana e que esta melhora após cirurgia de filtração. Estes resultados foram reproduzíveis noutro estudo semelhante.<sup>99</sup>

A terapêutica tópica utilizada no glaucoma, além de diminuir a pressão intraocular, pode atuar diretamente na vasculatura retiniana. Estudos em animais demonstraram uma melhoria da tensão de oxigénio no nervo ótico após a administração de inibidores da anidrase carbónica, entre os quais a dorzolamida.<sup>98, 102</sup>

Nos humanos, reportou-se um aumento do fluxo sanguíneo retiniano após administração tópica de dorzolamida<sup>103</sup> e foi relatado um aumento da saturação de oxigénio nas veias da retina superior e inferior com a dorzolamida e a brinzolamida.<sup>104</sup> Também se demonstrou que, perante a alteração de terapêutica dupla com timolol e dorzolamida para uma monoterapia com timolol, ocorria uma diminuição significativa da saturação venosa e arterial retiniana.<sup>105</sup> Contrariamente, houve alterações significativas na saturação de oxigénio nos vasos retinianos após modificação da monoterapia de timolol para uma terapêutica dupla com timolol e dorzolamida, tendo concluído que o fluxo sanguíneo retiniano aumentou e a saturação de oxigénio manteve-se constante.<sup>106</sup> Todos estes achados combinados, que foram independentes da baixa da PIO, sugerem que a difusão de oxigénio na retina nos olhos glaucomatosos pode melhorar com a administração de inibidores da anidrase carbónica.

## RETINITE PIGMENTAR

Foi relatado que na RP a velocidade do fluxo sanguíneo na retina e o fluxo volumétrico estão diminuídos nos grandes e pequenos vasos retinianos.<sup>107</sup> A alteração do fluxo sanguíneo na retina surge como forma de adaptação à diminuição das necessidades de oxigénio que ocorre na RP por perda de fotorrecetores. A retina periférica é geralmente o local de início de perda de fotorrecetores na RP, podendo também ocorrer em áreas específicas do fundo ocular, começando pelos bastonetes, seguido pelos cones. Devido à perda significativa especialmente dos fotorrecetores, ocorre uma diminuição das necessidades da camada externa da retina e do consumo de oxigénio. Começa a ocorrer difusão de oxigénio da coróide para a retina interna, como consequência da perda de células, e, por sua vez, torna-se menos importante a entrega de oxigénio pela circulação retiniana.<sup>108</sup> Deste modo, a diferença arteriovenosa da saturação de oxigénio dos vasos da retina encontra-se reduzida devido a estas alterações na RP.

Foram testadas todas estas hipóteses quando se utilizou a oximetria de retina e fez-se uma comparação entre os pacientes saudáveis e os pacientes com RP.<sup>109-113</sup> Detetou-se que nos doentes com RP a saturação de oxigénio nas vénulas era significativamente superior.<sup>111, 113</sup> Os resultados nas arteríolas não foram conclusivos, sendo que enquanto alguns estudos não detetaram alterações relevantes<sup>111-113</sup>, outros relataram um aumento da saturação nas arteríolas.<sup>109</sup> As diferenças no tamanho das amostras e na população de pacientes pode justificar estas disparidades. Quando comparados com indivíduos saudáveis, os pacientes com RP apresentaram uma diferença arteriovenosa menor, sendo que nalguns casos isto foi muito significativo.<sup>109, 111, 112</sup> Foram também avaliadas as alterações estruturais na RP através da tomografia de coerência ótica (OCT), concluindo-se que esta correlacionava-se com as alterações na diferença arteriovenosa.<sup>112</sup> A linha que delimita o segmento interno/externo da retina, bem como a mácula, nos doentes com RP encontra-se com espessura mais reduzida, sendo que esta diminuição na espessura correlaciona-se com uma diferença arteriovenosa menor. Também foi examinado se existe uma correlação entre as avaliações funcionais, nomeadamente o eletroretinograma e os campos visuais, e os achados na oximetria de retina. Foi realizado um estudo em que se detetou que as áreas residuais dos campos visuais correlacionavam-se com a saturação de oxigénio venoso da retina em pacientes com RP, sendo que quanto menor o campo visual, maior a saturação.<sup>113</sup>

Com a evolução da doença, é provável que a saturação de oxigénio e o diâmetro dos vasos da retina sofram alterações, já que a RP é uma patologia degenerativa progressiva. Um estudo incluiu indivíduos saudáveis e pacientes com RP que se

dividiram por idades: indivíduos com 20-40 anos e mais de 40.<sup>114</sup> Os resultados obtidos indicaram que os pacientes com mais de 40 anos tinham uma saturação arteriolar menor, comparando com indivíduos saudáveis para a mesma faixa etária, enquanto que nos pacientes mais jovens a saturação foi significativamente maior. Adicionalmente, relataram que o diâmetro dos vasos da retina em ambos os grupos era mais reduzido relativamente aos indivíduos normais. Na saturação venosa não foi encontrada qualquer diferença.<sup>114</sup> Isto parece indicar que os resultados de oximetria são afetados pela duração da doença e pela idade.

Os estudos mencionados nesta revisão demonstram que na retinite pigmentar ocorrem alterações a nível do diâmetro dos vasos e da saturação de oxigénio na retina. Esta saturação é superior nas vénulas da retina e, nalgumas situações, também foram verificadas alterações nas arteríolas. A duração da patologia e a idade do doente podem influenciar as alterações nas vénulas e nas arteríolas. Por fim, existe uma correlação entre as alterações funcionais e estruturais da retina e as alterações na saturação de oxigénio na retina, particularmente nas camadas mais externas.<sup>114</sup> Assim, a oximetria de retina pode vir a ser útil para avaliação da gravidade e da progressão da RP.

## **OXIMETRIA DE RETINA E PATOLOGIAS CARDIACAS E PULMONARES**

Nos doentes com patologias pulmonares e cardíacas que condicionam hipóxia sistémica, foram realizados vários estudos de oximetria de retina, concluindo-se que é um método fiável para medição da hipoxia sistémica.<sup>115, 116</sup> Nos pacientes com hipoxemia sistémica e malformações cardíacas (síndrome de Eisenmenger), foi descrito uma hipoxia significativa nas arteríolas retinianas.<sup>115</sup> Nos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) grave, recolheram-se amostras de sangue dos capilares do lóbulo da orelha, verificando-se que a saturação de oxigénio nos capilares correlacionou-se com a hipóxia detetada nas arteríolas.<sup>116</sup> Estes achados foram confirmados por um estudo que descreveu uma correlação entre as amostras de sangue arterial (gasimetria) e as medições encontradas na oximetria das arteríolas da retina.<sup>6</sup> Encontrou-se, também, uma boa correlação entre as medições efetuadas com os oxímetros de retina e a oximetria de sangue periférica.

Igualmente, na oximetria retiniana há uma boa correlação com a saturação de oxigénio arterial femoral nos doentes com síndrome de Eisenmenger<sup>115</sup> e com o sangue capilar da artéria radial nos pacientes com DPOC.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

A oximetria de retina é uma tecnologia emergente que fornece um método acessível e não invasivo para a medição da saturação de oxigênio nos vasos da retina. Adicionalmente, foi demonstrado ser um método fiável e reproduzível. Assim, é provável que venha a ser cada vez mais utilizado, dado que foi disponibilizado para investigações clínicas há relativamente pouco tempo e já foram encontrados muitos possíveis biomarcadores em várias patologias.

De igual forma, a oximetria de retina pode ser uma ferramenta útil para guiar as decisões de diagnóstico e de terapêutica, bem como para acompanhar a evolução de determinadas patologias, particularmente quando têm componentes de isquemia e/ou atrofia que afetam diretamente o metabolismo de oxigênio.

Na retinopatia diabética, a saturação venosa correlaciona-se com a gravidade da doença. Foram detetadas alterações nesta patologia pela oximetria de retina após tratamento laser ou vitrectomia e, por isso, no futuro pode ser um importante auxiliar na avaliação dos efeitos do tratamento.

Foi ainda mais evidente a associação que se estabeleceu entre a OVCR e a saturação de oxigênio. A hipoxia pode ser avaliada de forma direta e tem uma correlação importante com a isquemia, a acuidade visual e a gravidade da doença. Assim, a oximetria pode ser um biomarcador importante na OVCR.

Em contraste com as retinopatias descritas anteriormente em que a isquemia é o fator desencadeante essencial para a hipoxia, no glaucoma e na retinite pigmentar, a hipoxia resulta da diminuição do consumo de oxigênio por atrofia. A oximetria de retina permite avaliar o consumo de oxigênio e pode ser utilizada para avaliar a gravidade e a progressão da atrofia, bem como os efeitos do tratamento.

Concluindo, a oximetria de retina tem sido muito desenvolvida, mas são necessários mais estudos para validar os biomarcadores e otimizar o uso desta tecnologia na prática clínica.

## REFERENCIAS:

1. Hickam JB, Frayser R, Ross JC. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*. 1963;27:375-85.
2. Hickam JB, Sieker HO, Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1959;71:34-44.
3. Hardarson SH. Retinal oximetry. *Acta Ophthalmol*. 2013;91 Thesis 2:1-47.
4. Beach JM, Schwenzer KJ, Srinivas S, et al. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol*. 1999;86(2):748-58.
5. Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, et al. In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(12):1454-65.
6. Eliasdottir TS. Retinal oximetry and systemic arterial oxygen levels. *Acta Ophthalmol*. 2018;96 Suppl A113:1-44.
7. Told R, Wang L, Cull G, et al. Total Retinal Blood Flow in a Nonhuman Primate Optic Nerve Transection Model Using Dual-Beam Bidirectional Doppler FD-OCT and Microsphere Method. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):1432-40.
8. Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson SH, et al. Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5433-42.
9. Palsson O, Geirsdottir A, Hardarson SH, et al. Retinal oximetry images must be standardized: a methodological analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1729-33.
10. Turksever C, Orgul S, Todorova MG. Reproducibility of retinal oximetry measurements in healthy and diseased retinas. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(6):e439-45.
11. Eliasdottir TS, Bragason D, Hardarson SH, et al. Retinal oximetry measures systemic hypoxia in central nervous system vessels in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174026.
12. Jani PD, Mwanza JC, Billow KB, et al. Normative values and predictors of retinal oxygen saturation. *Retina*. 2014;34(2):394-401.
13. Li J, Yang Y, Yang D, et al. Normative Values of Retinal Oxygen Saturation in Rhesus Monkeys: The Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150072.
14. Liu X, Wang S, Liu Y, et al. Retinal oxygen saturation in Chinese adolescents. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(1):e54-e61.
15. Nakano Y, Shimazaki T, Kobayashi N, et al. Retinal Oximetry in a Healthy Japanese Population. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159650.
16. Yang W, Fu Y, Dong Y, et al. Retinal vessel oxygen saturation in a healthy young Chinese population. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(4):373-9.
17. Yip W, Siantar R, Perera SA, et al. Reliability and determinants of retinal vessel oximetry measurements in healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7104-10.
18. Garhofer G, Werkmeister R, Dragostinoff N, et al. Retinal blood flow in healthy young subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(2):698-703.
19. Chen H, Lin H, Chen W, et al. Preoperative and postoperative measurements of retinal vessel oxygen saturation in patients with different grades of cataracts. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(6):e436-e42.
20. Hardarson S, Jónsson B, Karlsson R, et al. Image Quality Affects Measurements of Retinal Vessel Oxygen Saturation 2015.
21. Man RE, Sasongko MB, Kawasaki R, et al. Associations of retinal oximetry in healthy young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1763-9.
22. Mohan A, Dabir S, Yadav NK, et al. Normative database of retinal oximetry in Asian Indian eyes. *PLoS One*. 2015;10(4):e0126179.
23. Waizel M, Turksever C, Todorova MG. Normative values of retinal vessel oximetry in healthy children against adults. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(7):e828-e34.

24. Zheng Q, Zong Y, Li L, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in high myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35(5):562-9.
25. Delaey C, Boussery K, Van de Voorde J. A retinal-derived relaxing factor mediates the hypoxic vasodilation of retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3555-60.
26. Palkovits S, Lasta M, Told R, et al. Retinal oxygen metabolism during normoxia and hyperoxia in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):4707-13.
27. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93(2):141-55.
28. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(4):547-57.
29. Stefansson E. Retinal oxygen tension is higher in light than dark. *Pediatr Res.* 1988;23(1):5-8.
30. Stefansson E, Wolbarsht ML, Landers MB, 3rd. In vivo O<sub>2</sub> consumption in rhesus monkeys in light and dark. *Exp Eye Res.* 1983;37(3):251-6.
31. Linsenmeier RA. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol.* 1986;88(4):521-42.
32. Tsacopoulos M, Poitry S. Oxygen transport in the bullfrog retina. *Exp Eye Res.* 1980;31(6):725-8.
33. Braun RD, Linsenmeier RA, Goldstick TK. Oxygen consumption in the inner and outer retina of the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(3):542-54.
34. Medrano CJ, Fox DA. Oxygen consumption in the rat outer and inner retina: light- and pharmacologically-induced inhibition. *Exp Eye Res.* 1995;61(3):273-84.
35. Alder VA, Cringle SJ. Vitreal and retinal oxygenation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;228(2):151-7.
36. Hardarson SH, Basit S, Jonsdottir TE, et al. Oxygen saturation in human retinal vessels is higher in dark than in light. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2308-11.
37. Hammer M, Vilser W, Riemer T, et al. Retinal venous oxygen saturation increases by flicker light stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):274-7.
38. Riva CE, Logean E, Falsini B. Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(2):183-215.
39. Palkovits S, Lasta M, Told R, et al. Relation of retinal blood flow and retinal oxygen extraction during stimulation with diffuse luminance flicker. *Sci Rep.* 2015;5:18291.
40. Yoneya S, Saito T, Nishiyama Y, et al. Retinal oxygen saturation levels in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2002;109(8):1521-6.
41. Hardarson SH, Stefansson E. Oxygen saturation in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6):871-5.
42. Williamson TH, Grewal J, Gupta B, et al. Measurement of PO<sub>2</sub> during vitrectomy for central retinal vein occlusion, a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(8):1019-23.
43. Eliasdottir TS, Bragason D, Hardarson SH, et al. Venous oxygen saturation is reduced and variable in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(8):1409.
44. Traustason S, la Cour M, Larsen M. Retinal vascular oximetry during ranibizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1208-11.
45. Stefansson E, Olafsdottir OB, Einarsdottir AB, et al. Retinal Oximetry Discovers Novel Biomarkers in Retinal and Brain Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO227-BIO33.
46. Rosen RB, Sripsema N, Bhoomibunchoo C. Patterns Of Oxygen Saturation In Retinal Vein Occlusions As Measured With Oxymap. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012;53(14):2173-.
47. Sinova I, Rehak J, Nekolova J, et al. Correlation Between Ischemic Index of Retinal Vein Occlusion and Oxygen Saturation in Retinal Vessels. *Am J Ophthalmol.* 2018;188:74-80.

48. Jeppesen SK, Bek T. Retinal Oxygen Saturation Correlates With Visual Acuity but Does Not Predict Outcome After Anti-VEGF Treatment in Central Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(5):2498-502.
49. Hardarson SH, Stefansson E. Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):466-70.
50. Kohner EM. Diabetic retinopathy. *BMJ.* 1993;307(6913):1195-9.
51. Tiedeman JS, Kirk SE, Srinivas S, et al. Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology.* 1998;105(1):31-6.
52. Sullivan PM, Davies GE, Caldwell G, et al. Retinal blood flow during hyperglycemia. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(10):2041-5.
53. Schweitzer D, Beuermann B, Hammer M, et al. [Fundus spectrometry in age-related maculopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222(5):396-408.
54. Hammer M, Vilser W, Riemer T, et al. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(8):1025-30.
55. Jorgensen C, Bek T. Increasing oxygen saturation in larger retinal vessels after photocoagulation for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):5365-9.
56. Khoobehi B, Firn K, Thompson H, et al. Retinal arterial and venous oxygen saturation is altered in diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(10):7103-6.
57. Man RE, Sasongko MB, Xie J, et al. Associations of retinal oximetry in persons with diabetes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):124-31.
58. Cogan DG, Kuwabara T. Capillary Shunts in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes.* 1963;12:293-300.
59. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:366-78.
60. Pournaras CJ, Rungger-Brandle E, Riva CE, et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(3):284-330.
61. Yu DY, Cringle SJ, Yu PK, et al. Retinal capillary perfusion: Spatial and temporal heterogeneity. *Prog Retin Eye Res.* 2019;70:23-54.
62. Holekamp NM, Shui YB, Beebe D. Lower intraocular oxygen tension in diabetic patients: possible contribution to decreased incidence of nuclear sclerotic cataract. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1027-32.
63. Tayyari F, Khuu LA, Sivak JM, et al. Retinal blood oxygen saturation and aqueous humour biomarkers in early diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(5):e673-e9.
64. Hammer M, Heller T, Jentsch S, et al. Retinal vessel oxygen saturation under flicker light stimulation in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):4063-8.
65. Jorgensen CM, Bek T. Lack of differences in the regional variation of oxygen saturation in larger retinal vessels in diabetic maculopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(6):752-7.
66. Guduru A, Martz TG, Waters A, et al. Oxygen Saturation of Retinal Vessels in All Stages of Diabetic Retinopathy and Correlation to Ultra-Wide Field Fluorescein Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5278-84.
67. Cheng CS, Lee YF, Ong C, et al. Inter-eye comparison of retinal oximetry and vessel caliber between eyes with asymmetrical glaucoma severity in different glaucoma subtypes. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1315-21.
68. Schweitzer D, Lasch A, van der Vorst S, et al. [Change of retinal oxygen saturation in healthy subjects and in early stages of diabetic retinopathy during breathing of 100% oxygen]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007;224(5):402-10.
69. Kashani AH, Lopez Jaime GR, Saati S, et al. Noninvasive assessment of retinal vascular oxygen content among normal and diabetic human subjects: a study using hyperspectral computed tomographic imaging spectroscopy. *Retina.* 2014;34(9):1854-60.

70. Bek T, Jorgensen CM. The Systemic Blood Pressure and Oxygen Saturation in Retinal Arterioles Predict the Effect of Intravitreal Anti-VEGF Treatment on Diabetic Maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5429-34.
71. Lange CAK, Stavrakas P, Luhmann UFO, et al. Intraocular oxygen distribution in advanced proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):406-12 e3.
72. Maeda N, Tano Y. Intraocular oxygen tension in eyes with proliferative diabetic retinopathy with and without vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234 Suppl 1:S66-9.
73. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(2):617-24.
74. Drasdo N, Chiti Z, Owens DR, et al. Effect of darkness on inner retinal hypoxia in diabetes. *Lancet*. 2002;359(9325):2251-3.
75. Harris A, Arend O, Danis RP, et al. Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(3):209-13.
76. Machemer R. A new concept for vitreous surgery. 7. Two instrument techniques in pars plana vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 1974;92(5):407-12.
77. Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC. Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):302-10.
78. Laqua H. [Rubeosis iridis following pars plana vitrectomy (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1980;177(1):24-30.
79. Blankenship GW, Machemer R. Long-term diabetic vitrectomy results. Report of 10 year follow-up. *Ophthalmology*. 1985;92(4):503-6.
80. Ikeda T, Sawa H, Koizumi K, et al. Pars plana vitrectomy for regression of choroidal neovascularization with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(4):460-4.
81. Lim LS, Tan L, Perera S. Retinal vessel oxygen saturation increases after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3851-6.
82. Sin M, Chrapek O, Karhanova M, et al. The effect of pars plana vitrectomy and nuclear cataract on oxygen saturation in retinal vessels, diabetic and non-diabetic patients compared. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(1):41-7.
83. Stefansson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(4):364-80.
84. Yu DY, Cringle SJ, Su E, et al. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):988-99.
85. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
86. Goharian I, Iverson SM, Ruiz RC, et al. Reproducibility of retinal oxygen saturation in normal and treated glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(3):318-22.
87. Abegao Pinto L, Willekens K, Van Keer K, et al. Ocular blood flow in glaucoma - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):592-8.
88. Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, et al. Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6409-13.
89. Olafsdottir OB, Vandewalle E, Abegao Pinto L, et al. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):329-33.
90. Vandewalle E, Abegao Pinto L, Olafsdottir OB, et al. Oximetry in glaucoma: correlation of metabolic change with structural and functional damage. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):105-10.
91. Shimazaki T, Hirooka K, Nakano Y, et al. Relationship between oxygen saturation of the retinal vessels and visual field defect in glaucoma patients: comparison with each hemifield. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e683-e7.
92. Yap ZL, Ong C, Lee YF, et al. Retinal Oximetry in Subjects With Glaucomatous Hemifield Asymmetry. *J Glaucoma*. 2017;26(4):367-72.

93. Ramm L, Jentsch S, Peters S, et al. Dependence of diameters and oxygen saturation of retinal vessels on visual field damage and age in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(3):276-81.
94. Hammer M, Ramm L, Agci T, et al. Venous retinal oxygen saturation is independent from nerve fibre layer thickness in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(3):e243-4.
95. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359-93.
96. Shimazaki T, Hirooka K, Nakano Y, et al. Oxygen venular saturation correlates with a functional loss in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(3):e304-e8.
97. la Cour M, Kiilgaard JF, Eysteinnsson T, et al. Optic nerve oxygen tension: effects of intraocular pressure and dorzolamide. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(9):1045-9.
98. Stefansson E, Pedersen DB, Jensen PK, et al. Optic nerve oxygenation. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(3):307-32.
99. Du S, Gao X, Zhang X, et al. Changes in retinal oxygen saturation, choroidal thickness, and retinal nerve fibre layer. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(2):159-65.
100. Nitta E, Hirooka K, Shimazaki T, et al. Retinal oxygen saturation before and after glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(5):e350-e3.
101. Wang J, Gao X, Du S, et al. Aqueous humor concentration of VEGF and retinal oxygen saturation after unilateral acute primary angle closure. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(4):380-5.
102. Stefansson E, Jensen PK, Eysteinnsson T, et al. Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(11):2756-61.
103. Siesky B, Harris A, Brizendine E, et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):33-46.
104. Siesky B, Harris A, Cantor LB, et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):500-4.
105. Traustason S, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, et al. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1064-7.
106. Siesky B, Harris A, Kagemann L, et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(1):142-9.
107. Beutelspacher SC, Serbecic N, Barash H, et al. Retinal blood flow velocity measured by retinal function imaging in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(12):1855-8.
108. Padnick-Silver L, Kang Derwent JJ, Giuliano E, et al. Retinal oxygenation and oxygen metabolism in Abyssinian cats with a hereditary retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3683-9.
109. Battu R, Mohan A, Khanna A, et al. Retinal oxygen saturation in retinitis pigmentosa and macular dystrophies in asian-Indian eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):2798-802.
110. Bojinova RI, Turksever C, Schotzau A, et al. Reduced metabolic function and structural alterations in inherited retinal dystrophies: investigating the effect of peripapillary vessel oxygen saturation and vascular diameter on the retinal nerve fibre layer thickness. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(3):252-61.
111. Eysteinnsson T, Hardarson SH, Bragason D, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(5):449-53.
112. Turksever C, Valmaggia C, Orgul S, et al. Retinal vessel oxygen saturation and its correlation with structural changes in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(5):454-60.
113. Ueda-Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, et al. Analysis of retinal vessels in eyes with retinitis pigmentosa by retinal oximeter. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):e446-50.

114. Zong Y, Lin L, Yi C, et al. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa at various ages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(2):243-52.
115. Traustason S, Jensen AS, Arvidsson HS, et al. Retinal oxygen saturation in patients with systemic hypoxemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5064-7.
116. Palkovits S, Lasta M, Boltz A, et al. Measurement of retinal oxygen saturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1008-13.