



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

RAPHAELA MASETTO CADIDE FUGANTI

**CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A
DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINA: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Londrina
2023



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

**CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A
DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINA: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Estadual de Londrina

Discente: Raphaela Masetto Cadide Fuganti
Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcelo B. Casella
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Henrique S. G de Lima

LONDRINA 2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

F957c Fuganti, Raphaela .
CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A
DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINA: ESTUDO
CASO-CONTROLE / Raphaela Fuganti. - Londrina, 2023.
89 f. : il.

Orientador: Antonio Marcelo Barbante Casella.
Coorientador: Luiz Henrique Lima.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de
Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, 2023.
Inclui bibliografia.

1. Coriorretinopatia serosa central - Tese. 2. Descolamento da camada bacilar
- Tese. I. Barbante Casella, Antonio Marcelo . II. Lima, Luiz Henrique. III.
Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 61

RAPHAELA MASETTO CADIDE FUGANTI

**CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A
DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINA: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Estadual de Londrina

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella
UEL – Londrina – PR

Prof. Dra Ana Paula M. Taba Oguido
UEL – Londrina – PR

Prof. Dra. Rubia Casagrande
UEL – Londrina - PR

Londrina, 20 de outubro de 2023

AGRADECIMENTOS

À **DEUS**, meu eterno agradecimento, essencial em todos os momentos e por colocar sonhos e objetivos em minha vida.

Ao **Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella**, exemplo de dedicação e amor à profissão. Por me oferecer tanto conhecimento, ensinamento e acolhimento, meu eterno agradecimento.

Ao **Prof. Dr. Maurício Maia**, por sua incrível contribuição, conhecimento e ensinamento.

Ao **Prof. Dr. Luiz Henrique S.G de Lima**, pelos seus conhecimentos e ensinamentos.

Às **funcionárias do Instituto de Retina e Vítreo de Londrina**, por me ajudarem tanto nos pequenos e grandes detalhes, para que esse projeto concluísse.

À **pesquisadora Andressa Pelaquim**, pelo carinho, incentivo e ajuda nesses anos, tornou meu caminho leve na elaboração dessa dissertação.

Aos **professores do Curso de Pós-graduação** em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, pelo carinho e orientação.

Ao meu marido, **Maikon**, pela paciência, amor e carinho, exemplo de caráter e melhor pai que poderia escolher aos meus filhos. Sem você, eu não teria conseguido.

Aos meus amados e maravilhosos filhos, **Valentina e Vittorio**, que me inspiram diariamente e me fazem ser o melhor que posso ser;

Aos meus queridos pais, **Florisvaldo e Iracema**, exemplos de dedicação, perseverança e altruísmo. Por sempre acreditarem que eu podia conseguir e me apoiar quando mais precisei.

À minha irmã **Danielle**, pelo amor incondicional e dedicação com meus filhos e a mim. Exemplo de mulher forte e médica.

Fuganti, R. **CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINAL: ESTUDO CASO-CONTROLE**. 2023. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina. Londrina. 2023

RESUMO

[INTRODUÇÃO] A Coriorretinopatia Serosa Central (CSC) é estudada desde 1866 e até hoje a sua fisiopatologia permanece desconhecida. Ao adotar métodos de imagem multimodais avançados, como tomografia de coerência óptica (TCO), foi possível observar a presença de descolamento da camada bacilar (BALAD) dos segmentos internos dos fotorreceptores, antes apenas observável em amostras histológicas.

[OBJETIVO] Avaliar e analisar as alterações oculares relacionadas a CSC associada à BALAD através da avaliação em TCO.

[MÉTODOS] Estudo retrospectivo de caso-controle. Os doentes diagnosticados com BALAD foram identificados em diferentes centros de referência da retina a nível mundial e foram submetidos a um exame oftalmológico completo, incluindo TCO. Os dados demográficos e os achados clínicos foram analisados na linha de base e nos acompanhamentos disponíveis. Além disso, o grupo de doentes do estudo foi comparado com um grupo de controle de indivíduos com CSC e sem BALAD, com idades e gêneros semelhantes. Os dados que seguiram distribuição normal foram analisados pelo teste t - student, quando não, foram analisados pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes. As variáveis qualitativas foram analisadas e apresentadas por frequência relativa e absoluta e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi aplicado quando apropriado.

[RESULTADOS] Quarenta e um olhos com BALAD (37 pacientes, idade média de 48,6 ± 11,7 anos) foram incluídos. Todos os olhos foram diagnosticados com CSC aguda ou crônica. Ao exame do fundo do olho, BALAD apresentava-se como uma lesão circundante e amarelada na área macular, unilateral em 33 dos 41 olhos, associada a descolamento seroso da retina neurosensorial. No exame de TCO, BALAD aparecia como uma divisão do segmento interno do fotorreceptor localizadas em área foveal. Normalmente, as lesões BALAD estavam rodeadas por líquido subretiniano (37 de 41 casos) e com presença de material hiperrefletivo (9 de 41 casos). Foram observadas diferentes morfologias de BALAD nos casos estudados. O aumento da espessura da coroide sub foveal foi demonstrado em 31 olhos de 41 casos. Os doentes tiveram uma média de seguimento de 5,24 ± 6,90 meses (mediana, 3 meses; intervalo de 0-35 meses). No final do seguimento de 4 meses, a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) não se alterou (MAVC final 0,458 ± 0,346 logMAR; mediana, 0,400 logMAR; intervalo 0-1,30 logMAR). As análises estatísticas revelaram uma forte associação com doença psiquiátrica (P = 0,010), utilização de corticosteroide (P = 0,033), tratamento prévio para CSC (P = 0,001), pior acuidade visual final corrigida (P = 0,001) e aumento da espessura da coroide (P = 0,016) em doentes com BALAD.

[CONCLUSÃO] Este estudo único relatou análise detalhada do BALAD em pacientes com CSC e estabeleceu características significativas para distinguir esse distúrbio de outras doenças retinianas semelhantes.

Palavras-chave: Coriorretinopatia serosa central. Descolamento da camada bacilar da retina. Balad.

Fuganti, R. **CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY ASSOCIATED WITH DISCOLLATION OF THE BACILLAR RETINAL LAYER: A CASE-CONTROL STUDY.** 2023. 89 f. Dissertation (Master's Degree in Health Sciences) - State University of Londrina. Londrina. 2023

ABSTRACT

[INTRODUCTION] Central Serous Chorioretinopathy (CSC) has been studied since 1866 and its pathophysiology remains unknown to this day. By adopting advanced multimodal imaging methods, such as optical coherence tomography (OCT), it has been possible to observe the presence of bacillary layer detachment (BALAD) from the inner segments of the photoreceptors, previously only observable in histological samples.

[OBJECTIVE] To evaluate and analyze the ocular changes related to CSC associated with BALAD by OCT evaluation.

[METHODS] Retrospective case-control study. Patients diagnosed with BALAD were identified at different retinal referral centers worldwide and underwent a complete ophthalmic examination including OCT. Demographic data and clinical findings were analyzed at baseline and available follow-ups. In addition, the study patient group was compared with a control group of individuals with CSC and no BALAD, of similar age and gender. Data that followed normal distribution were analyzed by student t-test, when not, they were analyzed by Mann-Whitney test for independent samples. Qualitative variables were analyzed and presented by relative and absolute frequency and the chi-square test or Fisher's exact test was applied when appropriate.

[RESULTS] Forty-one eyes with BALAD (37 patients, mean age 48.6 ± 11.7 years) were included. All eyes were diagnosed with acute or chronic CSC. On fundus examination, BALAD presented as a surrounding, yellowish lesion in the macular area, unilateral in 33 of the 41 eyes, associated with serous detachment of the neurosensory retina. On OCT examination, BALAD appeared as a division of the inner segment of the photoreceptor located in the foveal area. BALAD lesions were usually surrounded by subretinal fluid (37 out of 41 cases) and hyperreflective material was present (9 out of 41 cases). Different BALAD morphologies were observed in the cases studied. Increased choroidal thickness was demonstrated in 31 eyes out of 41 cases. Patients had a mean follow-up of 5.24 ± 6.90 months (median, 3 months; range, 0-35 months). At the end of the 4-month follow-up, better corrected visual acuity (BCVA) had not changed (final BCVA 0.458 ± 0.346 logMAR; median, 0.400 logMAR; range 0-1.30 logMAR). Statistical analysis revealed a strong association with psychiatric illness ($P = 0.010$), corticosteroid use ($P = 0.033$), previous treatment for CSC ($P = 0.001$), worse final corrected visual acuity ($P = 0.001$) and increased choroidal thickness ($P = 0.016$) in BALAD patients.

[CONCLUSION] This unique study reported a detailed analysis of BALAD in patients with CSC and established significant features to distinguish this disorder from other similar retinal diseases.

Key words: Central serous chorioretinopathy. Retinal bacillary layer detachment. Balad.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Corte histológico da retina, representando a anatomia das camadas da retina.

Figura 2 – Esquema do funcionamento da tomografia de coerência óptica, representando os cortes das camadas da retina através da escala de refletividade do feixe de luz de camada tecido retiniano.

Figura 3 – Esquema do funcionamento da tomografia de coerência óptica, representando os cortes das camadas da retina.

Figura 4 – Adaptação de imagem da secção transversal da retina, representando a visualização das camadas através da refletividade do feixe de luz captada pela tomografia de coerência óptica (TCO).

ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Angiofluoresceinografia
Anti-VEGF	Antifator de crescimento endotelial vascular
ATP	Trifosfato de adenosina
AIV	Angiografia por indocianina verde
BALAD	Descolamento da camada bacilar
C	Coroide
CC	Coriocapilar
CBC	Complete blood count
CCG	Camada de células ganglionares
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CFN	Camada de fibras nervosas
CFR	Camada de fotorreceptores
CPE	Camada plexiforme externa
CPI	Camada plexiforme interna
CNE	Camada nuclear externa
CNI	Camada nuclear interna
COVID-19	Doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2
CSC	Coriorretinopatia serosa central
DEP	Descolamento do epitélio pigmentar
DS - TCO	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
ECA	Enzima conversora da angiotensina
EPR	Epitélio pigmentar da retina
FAF	Fundus autofluorescência
IL	Interleucina
IS/OS	Junção entre os fotorreceptores internos e externos
KHZ	Quilohertz
MAVC	Melhor acuidade visual corrigida
MLE	Membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna
MLIn	Membrana limitante intermediária
NM	Nanômetro
PCR	Proteína C-reativa
PDT	Terapia fotodinâmica com verteporfina
RLI	Reflectância com luz “infravermelha”
RT – PCR	Reação em cadeia de polimerase utilizando transcriptase reversa

SAR-CoV-2	Coronavírus
SI	Segmento interno dos fotorreceptores
SE	Segmento externo dos fotorreceptores
SS - TCO	Tomografia de coerência óptica de varredura de gama de frequência óptica
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCO	Tomografia de coerência óptica
TCOa	Angiografia por tomografia de coerência óptica
TNF - α	Fator de necrose tumoral
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
μm	Micrômetro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANATOMIA

2.1.1 ANATOMIA DA RETINA

2.1.2 ANATOMIA DA COROIDE

2.2 FISIOPATOLOGIAS

2.2.1 CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL

2.2.2 DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR (BALAD)

2.2.3 COVID-19, CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL E BALAD

2.3 EXAMES E DIAGNÓSTICOS

2.3.1 RETINOGRAFIA

2.3.2 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (TCO)

2.3.3 ANGIO TCO (TCOa)

2.3.4 FUNDUS AUTOFLUORESCÊNCIA (FAF) e REFLECTÂNCIA COM LUZ “INFRASVERMELHA”

2.3.5 ANGIO FLUORESCENOGRÁFIA (AF)

2.3.6 ANGIOGRAFIA POR INDOCIANINA VERDE (AIV)

2.3.7 DIAGNÓSTICO DE CSC E BALAD

2.4 TRATAMENTOS

2.4.1 TRATAMENTO DE CSC E BALAD

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

3.2 ESPECÍFICOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

4.2 DESENHO DE ESTUDO

4.3 CASUÍSTICA

4.4 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

4.5 VARIÁVEIS

4.6 DELINEAMENTO DO ESTUDO

4.7 AMOSTRA

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO CIENTÍFICO

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. REFERÊNCIAS

ANEXOS

ESTUDO DE CASOS DE PACIENTES COM CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL COM DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR

1. INTRODUÇÃO

A Coriorretinopatia serosa central (CSC) é uma doença multifatorial relacionada ao descolamento neurosensorial macular que pode estar associada a fluido sub-retiniano e descolamento do pigmento epitelial da retina (DEP) em sua forma aguda.¹ Sua cronicidade pode ter diferentes apresentações, tais como descolamento neurosensorial persistente, atrofia do epitélio do pigmento retina (EPR) e neovascularização coróide.^{1,2,3,4}

Descolamento da camada bacilar (BALAD) é um achado tomográfico representando a separação dos segmentos internos dos fotorreceptores, entre a zona mioide e elipsoide, em um espaço limitado entre a membrana limitante externa (MLE) e complexos juncionais do EPR, como consequência de injúrias ou ferimentos à retina externa.⁵ Essas imagens já foram identificadas em outras doenças, como em Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), esclerite posterior, oftalmia simpática, epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda, pré-eclâmpsia, entre outras, mas não como em nosso estudo.^{3,4,5,6}

Nosso estudo demonstra imagens únicas de CSC e BALAD com o objetivo de avaliar e analisar as características clínicas típicas e únicas dessa associação.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA

2.1.1 ANATOMIA DA RETINA

A retina é a extensão do cérebro no olho, responsável pela transformação da energia luminosa em imagens tridimensionais. É estruturada em dez camadas, constituindo, da parte mais interna para externa, por: membrana limitante interna (MLI), camada de fibras nervosas (CFN), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna (CNI), membrana limitante intermediária (MLIn), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE), membrana limitante externa (MLE), camada de fotorreceptores (CFR) e epitélio pigmentar da retina (EPR),^{7,8} conforme representado na Figura 1.

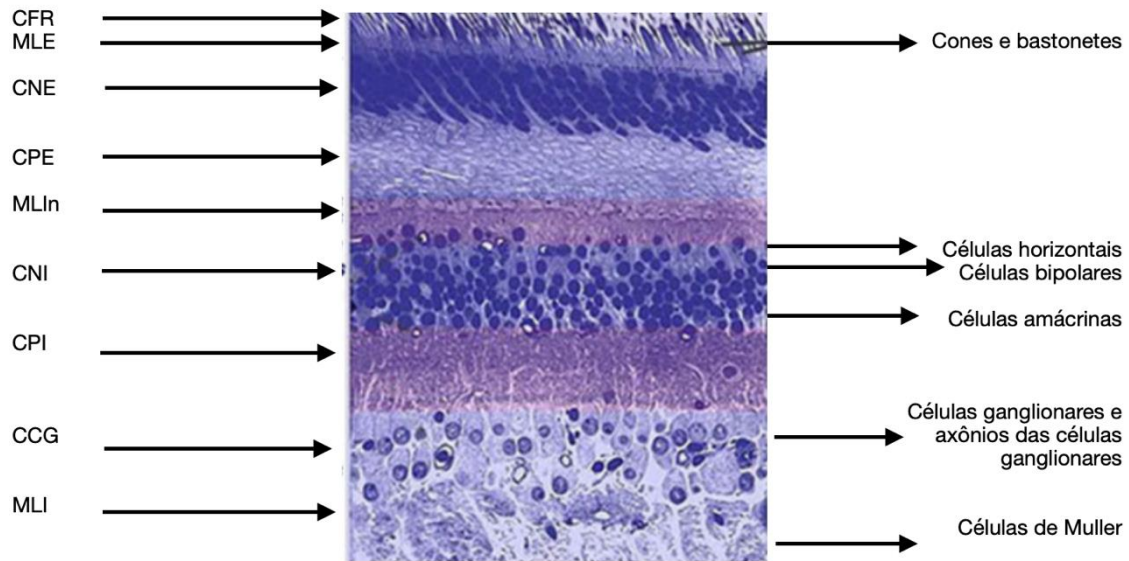


Figura 1 – Corte histológico da retina, representando a anatomia das camadas da retina. Adaptado de Kolb 2005.⁷ Legenda: MLI, membrana limite interna; CCG, camada de célula ganglionar; CPI, camada plexiforme interna; CNI, camada nuclear interna; MLIn, membrana limitante intermediária; CPE, camada plexiforme externa; CNE, camada nuclear externa; MLE, membrana limite externa; CFR, camada de fotorreceptores.^{5,7}

A MLI é composta por prolongamentos das células de Muller, enquanto a CFN, pelos axônios das células ganglionares. A CCG é formada pelos corpos das células ganglionares, processos da célula de Muller e neuroglia. Já a CPI, pelas sinapses dos axônios das células bipolares com os dendritos das ganglionares.^{6,7}

A CNI é integrada pelos núcleos das células bipolares, horizontais, amácrinas e células de Muller. Sendo que, as células bipolares são responsáveis pela conexão dos fotorreceptores (cones e bastonetes) às células ganglionares, e as horizontais encarregadas pelas sinapses dos axônios dos fotorreceptores com as células bipolares e entre os fotorreceptores. As células amácrinas corresponde às sinapses dos axônios das células bipolares com dendritos das células ganglionares. Enquanto as células de Muller são responsáveis pela sustentação,^{6,7} conforme esquematizado na figura 2.

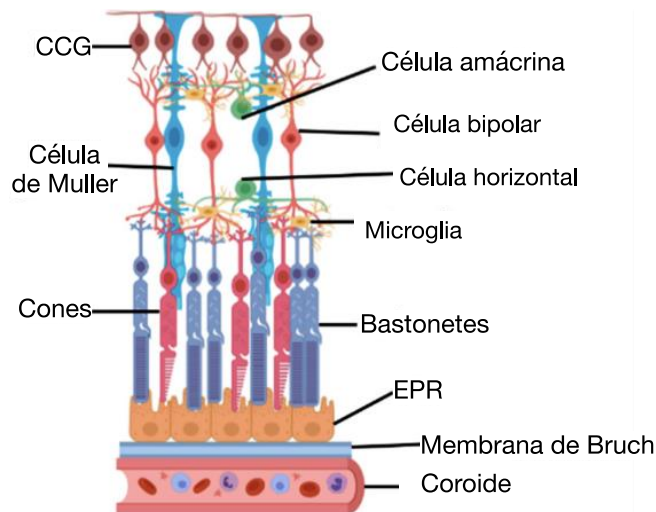


Figura 2. Esquema de secção transversal da retina com demonstração das disposições celulares. Adaptado de Belgio 2021.⁹

Na CPE, há conexão dos axônios dos fotorreceptores com as células bipolares. Na região da fóvea, a disposição das fibras apresenta-se mais longas ao centro e radialmente na periferia, para que consiga alcançar as camadas mais internas da retina, também chamada de camada de Henle.^{6,7}

A CNE é onde repousam os núcleos dos fotorreceptores. E a MLE é a junção das células de Muller, onde estão ligadas uma às outras, e aos segmentos internos (SI) dos fotorreceptores.^{5,6,7} Ela é uma barreira semipermeável para elementos extracelulares e serve como apoio estrutural, integridade e alinhamento dos fotorreceptores, bem como separa esses da CNE. Sua integridade representa a funcionalidade dos fotorreceptores.⁵ A camada de fotorreceptores, ou camada bacilar, é composta pelo arranjo do SI e segmento externo (SE) dos fotorreceptores, limitada superiormente pela MLE e inferiormente pelos complexos juncionais do EPR (também chamada de membrana de Verhoeff).⁵ Os SI são divididos em duas zonas: mioide e elipsóide.^{10,11} A zona mioide é caracterizada pela presença abundante de estruturas como ribossomos, retículo endoplasmático liso, complexo de Golgi e raras mitocôndrias. Por outro lado, a zona elipsóide, que está localizada de forma mais distal, é principalmente conhecida pela grande quantidade de mitocôndrias e sua dependência essencial da circulação coroidal.⁵ Essas mitocôndrias asseguram as necessidades energéticas dos fotorreceptores através da formação de trifosfato de adenosina (ATP) por fosforilação oxidativa, principalmente em situações de estresse ou necessidade metabólica. Além de também terem capacidade de migrar, fundir-se e dividir-se. Propriedades essas que permitem que se mantenham saudáveis e eliminem as deterioradas por autofagia.⁵

Os SE são discos empilhados, cujo ápice é rodeado pelo EPR, camada que separa a retina neurossensorial da membrana de Bruch. Essa formação pode contribuir por sua boa adesão, seja pela resistência à fricção pelas interdigitações, interação eletrostática entre as membranas celulares, contínuo fornecimento metabólico para o processo fagocitário, e/ou pela presença maciça de glicosaminoglicanos que os envolvem.⁵

Devido à grande quantidade de células e atividades presentes na retina, ela necessita de um suprimento adequado de oxigênio. A região foveal, em particular, tem uma concentração notável de cones e é a responsável pelo maior gasto metabólico humano.⁸ Os fotorreceptores e a maior parte da CPE recebem nutrição de forma indireta dos coriocapilares da coroide. Por outro lado, as camadas retinianas internas obtêm nutrição dos plexos capilares superficiais e profundos, oriundos da artéria central da retina, ramo da artéria oftálmica.⁵ Devido a esse arranjo vascular, a camada interna da retina é mais sensível a processos hipóxicos em comparação com camadas externas da retina, que possuem uma maior resistência devido ao suporte da coroide.⁵

2.1.2 ANATOMIA DA COROIDE

Como já mencionado anteriormente, a coroide desempenha um papel fundamental no fornecimento de sangue às camadas externas da retina. Essa importante estrutura é composta principalmente por vasos sanguíneos e tem o maior fluxo sanguíneo do corpo humano. É por meio da coroide que a retina recebe os nutrientes e o oxigênio necessários para seu funcionamento adequado.^{12,13} Outro importante fator atrelado a ela é a assistência na termorregulação, no ajuste da posição da retina em relação à sua espessura e na produção de fatores de crescimento. Dessa forma, acredita-se que tenha papel na emetropia ocular, mudando a forma do olho para corrigir uma miopia ou hipermetropia.^{12,13}

Como parte posterior da túnica vascular do globo ocular e originária do mesoderma, a coroide está abaixo do EPR, entre a membrana de Bruch e a esclera, desde a cabeça do nervo óptico ao corpo ciliar. É vascularizada pela artéria ciliar posterior, ramo da artéria oftálmica, e drenada pelas veias vorticosas.^{12,13,14}

Sua inervação é assistida pelo sistema nervoso simpático, parassimpático e plexos perivasculares. A via simpática, do gânglio cervical superior (neurônios noradrenérgicos), induz a vasoconstrição, enquanto a via parassimpática, proveniente do gânglio pterigopalatino, é rica em vasodilatadores, como óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo, pela fibra colinérgica. A sensorial, a partir do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, é responsável pela vasodilatação reflexa mediada pelos

neuropeptídeos substância P e gene da calcitonina, bem como pela manutenção do estado inflamatório.^{12,13,14}

Pode ser contextualizada em cinco camadas, sendo da esclera para retina: supra coroide (camada pigmentar externa); duas camadas vasculares (Haller mais externa e Sattler mais interna); camada de coriocalpares e membrana de Bruch.^{12,13,14}

A supra coroide atua como transição entre a esclera e a coroide. É composta por tecido conjuntivo elástico, fibras de colágeno, lamelas, fibroblastos, melanócitos e axônios mielinizados, que estão dispostos em cachos. Desempenha um papel crucial na expansão e contração da coroide. A região vascular da coroide é composta pela camada externa de Haller, que é formada por grandes vasos sanguíneos, e pela camada interna de Sattler, que é constituída por artérias e arteríolas médias e pequenas que nutrem a rede capilar.^{12,13,14} Por outro lado, o estroma extravascular é composto por fibroblastos, fibras elásticas, fibras musculares lisas, melanócitos, mastócitos, macrófagos e linfócitos.^{12,13,14}

Além disso, a coriocalpilar é uma ampla rede de capilares dispostos em formato hexagonal, separados uns dos outros. Ela é responsável por nutrir o EPR e da retina externa. Essa rede de capilares está disposta em um plano único e contínuo, formando uma intensa rede de anastomoses que se estende por toda coroide.^{12,13,14}

A membrana de Bruch é uma camada transparente e homogênea, representada por membrana basal dos coriocalpares, zona externa de colágeno, camada elástica, zona interna de colágeno e membrana basal do EPR.^{12,13,14}

2.2 FISIOPATOLOGIAS

2.2.1 CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL

A Coriorretinopatia Serosa Central (CSC) é estudada desde 1866 e até hoje a sua fisiopatologia permanece desconhecida. É uma doença bilateral, assimétrica e multifatorial, sendo a quarta patologia mais comum dentre as doenças retinianas.^{1,15} Acredita-se que ocorra uma desregulação da microcirculação coriocalpilar, gerando extravasamento de fluido para o espaço logo abaixo do EPR, lesando e reduzindo a atividade dessas células.^{15,16,17,18}

Acomete predominantemente homens de meia-idade e mulheres na pós-menopausa. É associado frequentemente ao uso de corticosteroides, mesmo anos após o uso, e muitas vezes está relacionado a fatores psicológicos, como estresse emocional e personalidade tipo-A (caracterizada por agressividade, competitividade e um senso de urgência, além de estresse e depressão), além de hipertensão arterial, gravidez, doença

renal terminal, histórico de doença coronariana (como infarto agudo do miocárdio), enxaqueca e lúpus eritematoso sistêmico.^{1,14,15,16}

Sabe-se que os corticoides, quer sejam produzidos naturalmente no organismo (endógenos) ou introduzidos através de fontes externas, como medicamentos (exógenos), exercem um impacto significativo na autorregulação vascular. Esta influência pode ativar a proliferação de fibroblastos e potencialmente comprometer a função e a integridade estrutural dos capilares. Este fenômeno é atribuído principalmente à ativação dos receptores mineralocorticoides e à subsequente dilatação dos vasos da coroide.^{16,17,18} Além disso, pensa-se que esta relação está ligada ao potencial prolongamento da CSC.^{1,17} Em indivíduos predispostos, como os que têm uma personalidade tipo A, pensa-se que a liberação de catecolaminas contribui para o aumento da permeabilidade dos vasos da coroide, perturbando assim o equilíbrio de suas funções.^{1,17}

É possível, entretanto, que seja uma combinação desses fatores. Visto que em indivíduos com uma inflação ou efeito pró-trombótica (como em pacientes com COVID-19 e lúpus eritematoso sistêmico), congestão, isquemia (como em pacientes com síndrome da apneia do sono, hipertensão arterial sistêmica e doenças coronarianas), infiltração, neovascularização e/ou compressão da coroide ou espessamento coroidal, desenvolvam uma compressão dos coriocapilares e camada de Sattler, causando uma ruptura do EPR.^{5,6,11,16,19,20,21} Por consequência, um influxo de grandes moléculas se apresentaria entre os espaços sub-retiniano, seja eles fibrina ou material semelhante a fibrina, gerando descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEP) e outras alterações no EPR.^{5,6,11,16,19,20,21}

Assim, a sequência de eventos começaria com enchimento retardado da coroide, resultando em contração e congestão crônica venosa, causando dilatação da camada de Haller que, por sua vez, comprimiria ainda mais as camadas internas da coroide, e tendo como desfecho a isquemia de coriocapilares, fugas subsequentes e desprendimento dos capilares. O resultado é uma disfunção do EPR, desprendimentos serosos neurosensoriais e, a longo prazo, atrofia de EPR.^{11,19}

Em sua fase aguda, como parte de sua história natural, tende a ser unilateral, associado ou não com descolamento sub-retiniano macular, DEP, aumento da espessura e hiper permeabilidade da coroide. Nesse estágio, geralmente cursa com bom prognóstico visual e resolução espontânea de 3 a 4 meses.^{1,16,18,20} Apenas uma pequena parcela dos olhos tende a ter recorrências ou persistência do descolamento por mais de 6 meses, levando a cavidades cistóides intraretiniano, atrofia do EPR e neovascularização da coroide, a qual denomina-se CSC crônica.^{1,15,16,20,21}

Por isso, a CSC faz parte de um espectro amplo de doenças paquicoroideas, seja por descolamento da retina periférica, acúmulo de líquido em região inferior, atrofia de EPR, telangiectasias, isquemia da retina distal, depósitos perivasculares ou espículas ósseas, cistos retinianos, edema macular cistóide e até membrana neovascular sub-retiniana.^{1,14,15,16,20,21}

2.2.2 DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR (BALAD)

O termo BALAD é uma expressão recentemente usada para designar a divisão entre os SI dos fotorreceptores (também conhecida como camada bacilar) em exames de tomografia de coerência óptica (TCO). Essas imagens foram identificadas em numerosas doenças da retina e foram inicialmente elucidados por Mehta et al. em 2018, enquanto estudavam doentes afetados por coriorretinite por toxoplasmose.^{22,23} Entretanto, a camada de fotorreceptores já vem sendo estudada desde o século XVII, quando encontraram cones e bastonetes na retina de uma vaca.⁵

O vocábulo “camada bacilar” surgiu inicialmente numa evolução da antiga “membrana de Jacobi”, descoberta por um patologista irlandês Jacob e renomada por von Brücke em 1847.⁵ Há pouco tempo, no tratado de Polyak de 1941, inovou-se com subdivisões da retina, revelando a presença da camada de fotorreceptores internos e externos e que posteriormente foram descritas em imagens de TCO.^{5,22,23}

A expressão “camada bacilar” é preferida em detrimento de “camada de fotorreceptores” por motivo anatômico, uma vez os fotorreceptores, por serem células longas, estão presentes em diferentes camadas da retina,^{5,6,7} como vimos previamente na revisão da sua anatomia. O termo BALAD engloba e unifica termos previamente usados na literatura para caracterizar: fluido sub-retiniano com ou sem material/depósito/exsudato proteico (fibrina), descolamento neurosensorial/em cúpula/sub-retiniano, septo/membrana/compartimento/espaço lobulado/espaço cistóide sub-retiniano, delaminação dos fotorreceptores ou fluido intrarretiniano em retina externa.^{5,11,24,25,26,27}

Portanto, BALAD é a separação da camada bacilar (SI dos fotorreceptores) por líquido intrarretiniano, entre a zona mioide e elipsoide, em um espaço limitado entre a MLE (porção anterior) e complexos juncionais do EPR (porção posterior), como consequência de injúrias ou ferimentos à retina externa. Geralmente ocorre em polo posterior e associada a fluido sub-retiniano,^{5,24,27} mas seu mecanismo de formação ainda não é bem conhecido.

Acredita-se que essa cisão ocorra em decorrência de uma concomitante e velada isquemia de coroide, isso porque nota-se que pacientes com BALAD tem uma espessura de coroide aumentada,^{5,24,27} o qual representa a quebra da barreira do EPR.

Como resultado, há uma diminuição da perfusão à retina externa, aumento da pressão hidrostática e quebra da barreira externa sangue-retina pela desagregação do EPR e estresse nutricional na camada bacilar.^{5,11,24,26,27} Somado a isso, há uma fraqueza estrutural e anatômica na região da zona mioide, como destacado anteriormente, que ora já fora corroborado em análises histológicas prévias em retina pós-morte, no qual observaram fragmentos destacados do SI dos fotorreceptores, acima da zona mioide ligado a MLE, e abaixo, a zona elipsoide ao complexo juncional do EPR.⁵

Dessa forma, durante uma intensa e aguda exsudação sub-retiniana, surge uma força tensional sobre a zona mioide do SI dos fotorreceptores e excede seus limites toleráveis, levando ao seu completo colapso e descolamento, exatamente por criar uma segmentação na zona mioide por acúmulo de líquido intrarretiniano por elevação da MLE.^{5,11,24,27,28,29,30,31,32}

É possível também que as desordens mitocondriais da zona elipsoide dos SI dos fotorreceptores residuais permaneçam aderidas ao complexo EPR-lâmina basal-membrana de Bruch, na base da lesão BALAD.⁵ Provavelmente, isso ocorra devido às junções, interdigitações, resistência às fricções, interação eletrostática e fornecimento metabólico para continua fagocitose entre os segmentos externos (SE) dos fotorreceptores e EPR.^{5,11,26,27,28,29,30,31,32} Ademais, a presença do próprio material que infiltra os SE dos fotorreceptores é rico em glicosaminoglicanos e fibrina, o que torna essa região mais resistente e aderente.^{5,11,25,26,27,28,29,30,31,32}

Sobre os componentes localizados imediatamente abaixo da base de BALAD ainda são pontos controversos, uma vez que podem corresponder à união do SI com SE, zona mioide com elipsoide ou até mesmo a fragmentos da zona mioide.^{5,26}

Na cavidade BALAD, partículas em suspensão podem ser encontradas, as quais correspondem a detritos de fotorreceptores, produtos inflamatórios, como a fibrina,^{5,25,26,32} ou septos, simbolizando a migração mitocondrial.²⁴

Como dito, BALAD não é patognomônico de CSC, uma vez que já fora descrito em outras patologias como: retinocoroidite por toxoplasma, doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), esclerite posterior, uveíte relacionada a Chikungunya, melanoma, doenças paquicoroideas, trauma ocular, oftalmia simpática, síndrome da efusão uveal, maculopatia idiopática aguda, toxicidade relacionada a imunoterapia, doenças hematológicas, lúpus eritematoso sistêmico, pré-eclâmpsia, metástase coroidal, neovascularização, inflamação ou isquemia de coroide, como pós tratamento com terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT).^{5,6,11,24,25,32}

E, da mesma forma que surge, BALAD tende a se reduzir e cessar com a resolução dos possíveis danos causais identificáveis, levando a melhora do fluxo sanguíneo e, até mesmo, relativa recuperação visual encontrada nesses pacientes. Desde que essa lesão não tenha grandes alturas e longa duração, justamente em decorrência ao fornecimento metabólico pelas mitocôndrias do SI a partir da coroide.^{5,11,24,25}

2.2.3 COVID-19, CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL E BALAD

A combinação COVID-19, CSC e BALAD surgiu provavelmente pelo processo inflamatório característico dessas doenças. Uma vez que COVID-19 levou inúmeros pacientes em todo o mundo à síndrome do desconforto respiratório agudo e manifestações clínicas em outros órgãos, como nos olhos.^{33,34,35,36,37,38,39,40,41} Muitos desses casos utilizaram altas doses de corticosteroide, justamente com o objetivo de controlar esse quadro sistêmico, principalmente a tempestade de citocinas.^{41,42,43}

O vírus SAR-CoV-2, responsável pela pandemia no fim de 2019, infecta células hospedeiras com altos níveis da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), como a retina.^{35,41} Na tempestade de citocinas, há liberação de interleucinas (IL-6, IL-2, IL-7), fator estimulador de colônias de granulócitos, interferon gama e fator de necrose tumoral (TNF - α). A IL-6 e TNF- α estimulam o hepatócito a produzir proteína C-reativa (PCR), capaz de induzir depósitos de fibrina, formação de micro trombos, aumentar a viscosidade do sangue, agregação plaquetária e à vasoconstrição.^{5,29,41,42,43} Fuganti et al identificaram BALAD nesses pacientes, cujo exames laboratoriais mostraram níveis aumentados de PCR.⁴⁴ Somado a isso, também fizeram uso de corticoide sistêmico em doses altas. Esse arranjo provavelmente levou a formação de CSC e BALAD.⁴⁴

2.3 EXAMES E DIAGNÓSTICOS

2.3.1 RETINOGRAFIA

É a captura fotográfica da retina, que pode ser simples, de 30 a 50 graus de campo de visão ou ultra-larga (“*ultra-wide*”) de até 200 graus.⁴⁵

2.3.2 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (TCO)

TCO é um exame de imagem não invasivo, que permite a obtenção de corte histológico das camadas da retina, fóvea e disco óptico, embasado na interferência de

baixa coerência óptica, tempo de demora do eco e intensidade refletida ou dispersada da luz em seção transversal.^{1,18,21,46,47,48,49}

É muito útil no acompanhamento da CSC e diagnóstico de BALAD, uma vez que é possível avaliar quantitativa e qualitativamente a retina e coroide. Isso porque permite uma resolução de 3 a 7 mm no eco refletido de tecidos biológicos no domínio de frequência com fonte de luz de banda larga, câmera de carga acoplada e espectral (DS-TCO) ou por varredura de gama de frequências ópticas (SS-TCO).^{1,18,21,46,47,48,49}

O DS-TCO utiliza uma fonte de luz com comprimento de onda de 800 a 900nm e velocidade de varredura de 40 a 100 kHz, enquanto o SS-TCO utiliza comprimento de onda maior, superior a 1000 nm e velocidade igual ou maior a 100 kHz, gerando um aumento da resolução axial. Dessa forma, a penetração nos tecidos desse aparelho torna-se maior e com menor propensão a dispersão e atenuação.^{46,47}

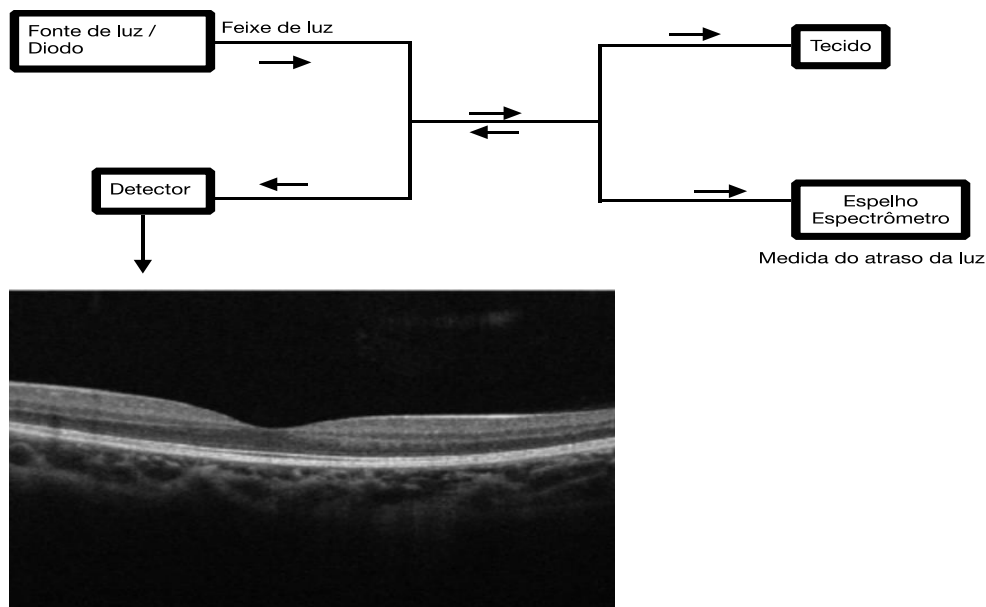


Imagem em escala de refletividade da luz

Figura 3 – Esquema do funcionamento da tomografia de coerência óptica – representando os cortes das camadas da retina através da escala de refletividade do feixe de luz de camada tecido retiniano. Fonte: imagem cedida por Raphaela Masetto Cadide Fuganti.

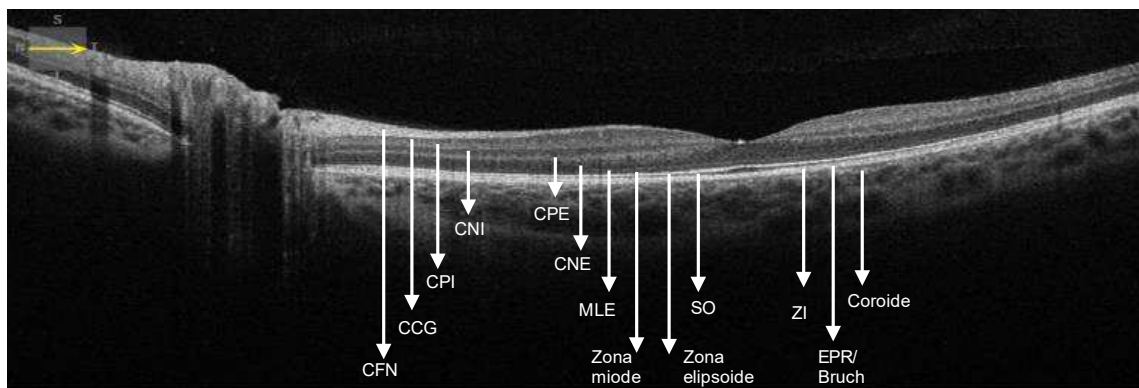


Figura 4 – Adaptação de imagem da secção transversal da retina – representando a visualização das camadas através da refletividade do feixe de luz captada pela TCO. Da porção mais interna para externa: CFN - camada de fibras nervosas; CCG - camada de célula ganglionar (CCG); CPI - camada plexiforme interna; CNI – camada nuclear interna; CPE – camada plexiforme externa; CNE – camada nuclear externa; MLE – membrana limite externa; zona mioide; zona elipsoide; SO – segmentos externos dos fotorreceptores; ZI – zona de interdigitação; EPR/Bruch – complexo epitélio de pigmentar da retina/membrana de Bruch; coroide. Fonte: imagem cedida por Raphaela Masetto Cadide Fuganti

2.3.3 ANGIO TCO (TCOa)

A TCOa é uma técnica complementar, que permite a visualização de vasos sanguíneos pelas repetidas varreduras em mesma área pelo movimento de partículas intravasculares, como hemácias.⁴⁷

Útil para compreender a anatomia e fisiologia vascular, melhor do que a utilização de angiofluoresceinografia (AF). Uma vez que nesse último, limitado a paciente não-alérgico, uma vez que o corante vaza para fora dos vasos da retina, ajudando na identificação de vasos anormais, mas obscurecendo outros detalhes que poderiam ser relevantes para o diagnóstico.⁴⁷

2.3.4 FUNDUS AUTOFLUORESCÊNCIA (FAF) e REFLECTÂNCIA COM LUZ “INFRAVERMELHA (RLI)”

A imagem da FAF baseia-se na detecção de lipofuscina pelas moléculas que absorvem fótons. Serve para mapear suas características funcionais e metabólicas, principalmente de fotorreceptores e EPR, onde há intensa atividade.¹³

A reflectância com luz “infravermelha” também contribui na avaliação da retina externa e EPR.¹³

2.3.5 ANGIOFLUORESCENOLOGRAFIA (AF)

A AF é útil para investigar, identificar e documentar o estado vascular da retina e coroide, bem como suas barreiras sanguíneas, através da administração intravenosa de fluoresceína.⁴⁹

2.3.6 ANGIOGRAFIA POR INDOCIANINA VERDE (AIV)

A AIV é o exame padrão ouro para avaliação da vasculatura da coroide, muito útil também para detecção de membrana neovascular em coroide.¹⁷

2.3.7 DIAGNÓSTICO DE CSC E BALAD

Para diagnóstico de CSC e BALAD, além de dados clínicos, os exames de imagem são muito úteis.^{1,5,17,18,50,51} Na retinografia, pode haver uma elevação em região foveal, de aparência verde-amarelada, associada a uma borda circular ou poligonal fina de mesma variação de cor, sugerindo fluido sub-retiniano, geralmente em região foveal.¹⁸

Já em TCO, na CSC, o DEP apresenta-se com linhas hiper refletivas, internamente correspondendo ao EPR, e, externamente, à região interna da membrana de Bruch e às coriocapilares, correspondendo a área de fuga.^{1,17,50} Além desse, é possível também observar a presença de material fibroso no espaço sub-retiniano, correspondendo com sinais de hiper refletividade.^{1,17,51} Para BALAD, há alguns marcadores que ajudam a identificá-lo, como a separação da camada bacilar, o seu teto e a sua base.^{5,25,26,32}

A separação da camada bacilar é a região hipo refletida na zona mioide do SI dos fotorreceptores, formada por um espaço intrarretiniano, imediatamente posterior a MLE e com aderências focais perto das suas margens,^{5,25,26,32} que pode se apresentar com diferentes morfologias, como com aspecto cístico, cupuliforme, piriforme ou anômalo de ângulo agudo em sua base.

O teto ou limite anterior é a linha granular hiper refletida, que se presume ser compostas por fragmentos remanescentes da zona mioide e de fotorreceptores regenerados do SI e SE.^{5,25,26,32}

A base ou limite posterior é outra linha de refletividade e espessura variáveis, continua à zona elipsoide da retina adjacente, ligada ao EPR, lâmina basal e membrana de Bruch.^{5,25,26,32}

Outros achados também podem ser observados, conforme destacado por Cicinelli et al., como a presença de colunas verticais interposta ao descolamento da camada bacilar, que podem indicar danos às células de Muller na MLE.²⁶

Em alguns casos, logo abaixo da base, é possível notar uma segunda linha hiper refletora, continua a zona de interdigitação.^{5,26} Entretanto, ainda é um ponto de discussão, já que pode representar a união do SI com SE, zona mioide com elipsoide ou até mesmo fragmentos da zona mioide.^{5,26}

Dentro da imagem de BALAD, pontos com hiper refletividade, maiores do que aqueles encontrado no fluido sub-retiniano, representam partículas suspensas, restos de fotorreceptores e produtos inflamatórios.^{5,25,26,32}

Na maioria dos nossos casos, foi possível definir a MLE antes do BALAD, como uma linha hiper refletora, e nas margens de BALAD, como aderências focais entre a retina externa e complexo EPR-lâmina basal-membrana de Bruch.⁵

O espessamento da coroide foi observado quando se excedeu os valores normais de 191 a 350µm^{17,51,52} em TCO, onde há coriocapilares dilatados e figurados como canais de alto fluxo e bem delimitados,¹⁷ presentes na maioria dos casos de CSC.

Nos exames complementares, como na AIV, há hipocianescência pela não-perfusão dos coriocapilares e enchimento retardado.¹⁷ Na FAF, hipo autofluorescência é encontrada pelo mascaramento da autofluorescência do EPR, devido exsudação dentro de BALAD e/ou disruptura do EPR.^{1,5,17,51} Pela RLI, uma fina borda hiper refletividade também pode ser encontrada ao redor da hipo refletividade de BALAD,⁵ que corresponde a pontos de vazamento, consequências da fagocitose dos SE dos fotorreceptores.^{5,48} Na AF, presença de hiper fluorescência, devido acúmulo de corante em BALAD. Esse padrão de difusão do corante forma-se por “leakage”, com margens irregulares e mal definidas, ou “pooling”, com um espaço bem delimitado.^{5,30,53}

2.3.8 DIAGNÓSTICO DE COVID-19

O diagnóstico de COVID-19 se faz através do quadro clínico, exame de imagem e laboratorial. Os sintomas podem cursar com febre, tosse, desconforto no peito, dificuldade em respirar ou pneumonia, sendo confirmados por raio-X torácico ou tomografia computadorizada (TC).^{53,54,55,56}

Nos exames típicos de imagens, há opacidades multifocais bilaterais em vidro fosco ou espessamento interlobular septal e vascular nas áreas periféricas dos pulmões.^{53,54,55,56}

No exame laboratorial, atualmente, o exame padrão ouro é o teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), no qual detecta o RNA do vírus em amostras de esfregaços de nasofaringe ou aspirado brônquico. No entanto, no início da pandemia de COVID-19, o principal biomarcador, embora inespecífico, era o aumento da dosagem de PCR.^{54,55,56}

2.4 TRATAMENTO

2.4.1 TRATAMENTO DE CSC E BALAD

Na maioria dos episódios agudos de CSC e BALAD, o quadro clínico resolve-se espontaneamente em um prazo de até seis meses, e caso haja uso de corticoide, este deve ser descontinuado e, se possível, terapia alternativa instalada.^{1,17,18,44}

Para aqueles com descolamento persistente da retina ou perda grave da visão, pode-se tratar com terapias locais, semelhantes às preconizadas para CSC aguda, como: fotocoagulação com laser argônio, terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) e antifator de crescimento endotelial vascular (Anti-VEGF).^{1,17,18}

A fotocoagulação a laser atua para encurtar o tempo de resolução do descolamento da retina neurosensorial em comparação apenas com acompanhamento, mas pouco eficaz na melhora da acuidade visual ou redução de recorrência. Enquanto a PDT é atuante na hiper permeabilidade vascular da coroide.^{1,17,18} Os Anti-VEGF têm sido usados com sucesso para redução de fluido sub-retiniano em pacientes com membranas neovasculares.^{1,17,18}

Outras opções de tratamento: antagonista mineralocorticoide (espironolactona e eplerenone), aspirina, inibidores de anidrase carbônica, rifampicina, metotrexato, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, finasterida, antioxidantes, betabloqueadores, cetoconazol, melatonina e tratamento para gastrite com infecção pela bactéria *H. pylori*. Porém, nenhum é tratamento padrão ouro.^{1,17,18}

Na forma crônica, como há um leque de apresentações, desde degeneração macular a atrofia foveal e de alterações em EPR, o tratamento deve ser condizente com a mudança apresentada.^{1,17}

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar e analisar as diferentes formas de alterações oculares relacionadas à CSC e BALAD

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Avaliar e analisar as formas clínicas de alterações oculares relacionadas a CSC com BALAD, através da tomografia de coerência óptica (TCO).

3.2.2 Avaliar e analisar a melhor acuidade visual corrigida durante o diagnóstico e após o diagnóstico pelo período do acompanhamento relacionadas a CSC com BALAD.

3.2.3 Avaliar e analisar a espessura da coroide relacionadas a CSC com BALAD.

3.2.4 Avaliar e analisar a presença de doenças concomitantes relacionadas a CSC com BALAD.

3.2.5 Avaliar e analisar a associação entre tratamentos realizados previamente ao diagnóstico relacionadas a CSC com BALAD.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado em 12 centros de retina de todo o mundo durante o período de 4 meses (entre 1 de dezembro de 2022 e 1 de abril de 2023) e foi aprovado pela Comissão de Revisão Institucional de todos os centros. Os pacientes recolhidos do Instituto de retina e vítreo de Londrina, entre os meses de março a abril 2023, foi previamente aprovado pelo CEP da Universidade Estadual de Londrina, sob o número 5.886.449.

4.2 DESENHO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo caso-controle em pacientes com CSC que desenvolveram descolamento da camada bacilar da retina (BALAD). O presente estudo foi conduzido com pacientes de 12 centros de retina de todo mundo através de análise de prontuário.

4.3 CASUÍSTICA

Participaram do estudo indivíduos com CSC de ambos os sexos com idade mínima de 18 anos que apresentaram BALAD e indivíduos sem BALAD, conforme descrito abaixo:

Grupo Caso: 37 indivíduos (41 olhos) com CSC associado a BALAD, pareados por sexo e idade.

Grupo Controle: 35 indivíduos (41 olhos) com apenas CSC, pareados por sexo e idade.

Todos os indivíduos realizaram os seguintes exames: exame oftalmológico completo e tomografia de coerência óptica (OCT) de segmento posterior. Em alguns casos, tivemos acesso a OCTa e autofluorescência (modelo Solix). Informações já contidas em seus prontuários.

4.4 PARTICIPANTES DE PESQUISA

A seleção dos participantes foi feita por amostragem não-probabilística e não-randomizada (amostragem por conveniência).

O pesquisador selecionou os participantes com base na história pregressa de CSC que desenvolveram BALAD e participantes com apenas CSC.

Atendidos todos os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram selecionados para compor a amostra.

Os indivíduos do grupo caso assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o que permitiu a inclusão dos participantes no estudo. No entanto, a amostra do grupo controle foi coletada no banco de dados de exames oftalmológicos, do Instituto de Retina e Vítreo de Londrina.

4.5 VARIÁVEIS

Os participantes foram analisados considerando-se as seguintes variáveis:

A variável desfecho foi representada pela presença de CSC associada com BALAD.

As variáveis preditoras foram idade, histórico de transtorno de ansiedade ou estresse, hipertensão arterial, uso de corticosteroide, doença arterial coronariana, presença de COVID-19, CSC e espessura da coroide realizado através da OCT, OCTa e autofluorescência.

A variável idade em anos completos foi classificada em 6 categorias, com intervalos de 10 anos: "18 a 28"; "29 a 39"; "40 a 50"; "51 a 61"; "62 a 72", "acima de 73 anos".

O histórico de transtorno de ansiedade ou estresse foi associado àqueles que sofrem de sintomas como tremores, sudorese, enrubescimento, dificuldade de concentração (“branco na cabeça”), palpitações, tontura e sensação de desmaio.

A pressão arterial foi associada àqueles que usam alguma medicação anti-hipertensiva.

O uso de corticosteroide foi classificado com uso em qualquer dose e qualquer via, seja oral, intravenosa, inalatória ou tópica.

A doença arterial coronariana foi associada àqueles com histórico de obstrução das artérias coronárias ou angina.

A presença da COVID-19 foi associada àqueles que obtiveram o diagnóstico clínico e/ou laboratorial de COVID-19 e tiveram alguma alteração visual em concomitância de datas às queixas visuais.

A CSC foi classificada em “aguda”, quando os sintomas começaram há menos de 4 meses, e “crônica”, quando estava acima ou igual a 4 meses.

A espessura da coroide foi classificada em 2 categorias: “normal” (espessura coroide $<$ ou $=$ $300\ \mu\text{m}$) e “alterada”(espessura coroide $>$ $300\ \mu\text{m}$).

Critérios de Inclusão:

No grupo caso, foi determinado como critério de inclusão todos os pacientes adultos, com idade igual ou acima de 18 anos e diagnóstico de CSC e BALAD. No grupo controle, foi determinado como critério de inclusão pacientes com CSC, pareados por sexo e idade ao grupo casos.

Critérios de exclusão:

Dificuldade de entendimento do objetivo da pesquisa durante a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); pacientes com condições clínicas desfavoráveis a serem submetidos aos exames oftalmológicos (como impossibilidade de permanecer sentado); pacientes com doenças oftalmológicas que possam confundir a análise dos exames (como degeneração macular relacionada à idade); presença de diabetes mellitus ou hipertensão não controlada.

4.6 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esse estudo incluiu pacientes com CSC e BALAD submetidos à avaliação oftalmológica. Os pacientes tiveram o exame oftalmológico completo com avaliação da acuidade visual com a tabela de Snellen, biomicroscopia em Lâmpada de Fenda (modelo Apramed de 3 aumentos), aferição da pressão intraocular com tonômetro de

aplanação do tipo Goldmann (modelo Optoview, fabricada no Brasil), gonioscopia (modelo 4 espelho, marca Volk, fabricada nos Estados Unidos) nos casos observados com neovascularização de íris ou retina, avaliação dos reflexos pupilares com lanterna clínica e fundoscopia de polo posterior com lente de 78D (modelo Volk, fabricada nos Estados Unidos) em Lâmpada de fenda e lente Volk digital (modelo Volk, fabricada nos Estados Unidos) em oftalmoscopia indireta, tomografia de coerência óptica (TCO) de segmento posterior (modelo Cirrus HD-OCT 5000, fabricado pela Zeiss, Estados Unidos), através da verificação de prontuário. Em alguns casos, tivemos acesso a angio TCO (OCTa) e autofluorescência (modelo Cirrus HD-OCT 5000, fabricado pela Zeiss, Estados Unidos), também através da verificação de prontuário. A presença da COVID-19 foi associada àqueles que obtiveram o diagnóstico de COVID-19 e tiveram alguma alteração visual em concomitância de datas às queixas visuais, informações já contidas em seus prontuários.

4.7 AMOSTRA

Considerando que os casos de CSC e BALAD são raros, obtivemos uma amostra por conveniência de 37 indivíduos (41 olhos) e 35 indivíduos (41 olhos) para compor o grupo controle.

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis quantitativas foram apresentadas através da média, porcentagem e desvio-padrão. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Os dados que seguirem distribuição normal foram analisados por meio do teste t – student. Os dados que não seguirem distribuição normal foram analisados através do teste de Mann Whitney para amostras independentes.

As variáveis qualitativas foram analisadas e apresentadas quanto a frequência relativa e absoluta. O teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado.

A análise descritiva dos dados foi realizada através do software R, versão 4.1.1.^{57,58,59}

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo enviado para revista *Ophthalmology Retina* com o número ORET-D-23-00751 em 08/10/2023

Expanded Clinical Spectrum of Bacillary Layer Detachment in Patients with Central Serous Chorioretinopathy

Antonio M. Casella, MD,¹ Raphaela M. Fuganti, MD,¹ Ahmad Mansour, MD,²
José Fernández-Vigo, MD,³ Suthasinee Sinawat, MD,⁴ Ali Saatci, MD⁵, Jay Chhablani,
MD,⁶ Arman Zarnegar, MD,⁶ Juliana Prazeres, MD⁷, Luiz Roisman, MD⁷, Igor Kozak,
MD,⁸ Lorenzo López-Guajard, MD,³ Michel E. Farah, MD,⁷ Claudio Zett, MT,⁹
Francisco Rodriguez, MD,¹⁰ Luis Rosiman,⁷ Stephen Schwartz, MD,¹¹ Luiz H. Lima,
MD,⁷ Maurício Maia, MD⁷

¹*Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil.*

²*American University of Beirut, Beirut, Lebanon.*

³*Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain.*

⁴*Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.*

⁵*Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey.*

⁶*University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania.*

⁷*Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.*

⁸*Moorfields Eye Hospital, Abu Dhabi, United Arab Emirate, London, UK.*

⁹*Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.*

¹⁰*Fundación Oftalmológica Nacional, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.*

¹¹*Bascom Palmer Eye Institute, Miami, Florida.*

Financial Support: The study was supported by CAPES (Coordination for the improvement of Higher Education Personnel); CNPq (National Council for Scientific and Technological Development); and FAPESP (The São Paulo Research Foundation).

The sponsor or funding organization had no role in the design or conduct of this research.

Conflict of Interest: None.

Running Head: BALAD in CSC Patients.

Corresponding author: Antonio Marcelo MB Casela, MD, Londrina State University, Avenida Robert Koch, 60, Londrina, Paraná, Brazil, CEP 86038-440, Tel: +55(43)3371-2269.

E-mail address: mbcasella@gmail.com.

Abbreviations:

CSC = central serous chorioretinopathy; BALAD = bacillary layer detachment; PDT = photodynamic therapy; RPE = retinal pigment epithelium; FA = fluorescein angiography; BCVA = best-corrected visual acuity; OCT = optical coherence tomography; SFCT = subfoveal choroidal thickness.

Précis

Central serous chorioretinopathy (CSC) associated with a bacillary layer detachment may exhibit different characteristics than the standard CSC, which helps to differentiate it more accurately from other retinal diseases.

Keywords

Central serous chorioretinopathy; bacillary layer detachment; photodynamic therapy; inflammation

Central serous chorioretinopathy (CSC) is a multifactorial disease characterized by neurosensory macular detachment, subretinal fluid accumulation, retinal pigment epithelium (RPE) detachment, increased choroidal hyperpermeability and thickness, and sudden central visual loss in its acute form.¹⁻⁶

Among the imaging features observed in CSC, a bacillary layer detachment (BALAD) is a distinct manifestation of the retina in which the inner segments of the photoreceptors are separated by intraretinal fluid, between the myoid and ellipsoid zones, in a limited space between the MLE (anterior portion) and the junctional complexes of the RPE (posterior portion), as a consequence of damage or injury to the outer retina.³ BALADs have been reported in various fundus disorders, including Vogt-Koyanagi-Harada disease, ocular trauma, sympathetic ophthalmia, uveal effusion syndrome, acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, age-related macular degeneration, and CSC.¹⁻¹⁰

BALADs associated with CSC have been documented in a few cases after photodynamic therapy (PDT), high hyperopia, and COVID-19 infection.⁷⁻¹⁰ The occurrence of BALADs in these patients was associated with severe local inflammatory reactions induced by PDT, systemic inflammatory conditions related to COVID-19, and choroidal thickening.¹⁻¹⁰

This study aimed to enhance the understanding of BALADs by providing a detailed analysis of the baseline and follow-up multimodal imaging in patients with CSC. By doing so, we aim to further elucidate the characteristics and implications of BALADs in CSC.

Methods

In this retrospective case-control study, patients with CSC presenting with a BALAD were identified in 12 retina centers worldwide over a 4-month period between December 1, 2022, and April 1, 2023. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki for research involving human subjects. All patients provided written informed consent, and the Institutional Review Boards of all centers approved the study protocol.

CSC was diagnosed based on the presence of a neurosensory detachment with one or more sites of leakage from the RPE, and the absence of other causes of exudation, such as choroidal neovascularization or inflammation. A detailed history of concomitant diseases and current or prior use of medications within 30 days prior to the onset of CSC symptoms was taken. Other inclusion criteria were diagnosis of BALAD,³ defined as an accumulation of fluid at the inner photoreceptor segment myoid level, proximal to the external limiting membrane, by the collaborators and confirmed by one author (AMBC), and age over 18 years.

The study exclusion criteria included the presence of retinal vascular or inflammatory disorders of the posterior pole, e.g., hypertensive, diabetic retinopathy, retinal artery or vein occlusion, and posterior uveitis; diabetes mellitus; uncontrolled hypertension, other cardiovascular diseases, and significant media opacities, e.g., cataract or corneal opacity.

All patients underwent a complete ophthalmologic examination, including best-corrected visual acuity (BCVA) using Snellen charts, slit-lamp biomicroscopy, tonometry, indirect fundus ophthalmoscopy, color fundus photography, spectral-domain optical coherence tomography (OCT) (Cirrus 6000, Zeiss, Dublin, California), or Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany), and swept-source OCT (Triton, Topcon Corporation, Tokyo, Japan). Fluorescein angiography (FA) (HRA, Heidelberg

Engineering, Heidelberg, Germany), indocyanine green angiography (ICGA) (HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) and fundus autofluorescence (FAF) (Clarus 700, Zeiss, Dublin, California or Triton, Topcon Corporation, Tokyo, Japan), were performed in some of the study cases.

Relevant demographic and clinical data were collected retrospectively and reviewed by the authors from baseline and follow-up visits. The aim was to analyze the clinical association between BALADs and CSC. Factors such as history of anxiety or stress disorder, systemic hypertension or coronary artery disease, corticosteroid use (in all forms), previous therapy for CSC, COVID-19 infection, and choroidal thickness were evaluated. A study case group comprised of individuals with both CSC and a BALAD was compared to a control group of individuals with CSC but no BALAD. The control group was carefully matched with the case group for age and gender.

Statistical analyses were conducted using R software, version 4.1.1.^{11,12} Non-probability, and non-random sampling methods were used in the study. Quantitative variables were analyzed using mean, percentage, and standard deviation measures. The BCVA was converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) values for analysis. The presence of BALADs, BCVA, and subfoveal choroidal thickness (SFCT) were evaluated. The SFCT was classified into 2 categories: “normal” when the thickness was $\leq 300\mu\text{m}$ and “altered” when $> 300\mu\text{m}$. For variables with a normal distribution, the student t-test was applied to compare the means between the case and control groups. For variables without a normal distribution, the Mann-Whitney test for independent samples was used to compare the distributions between the case and control groups. Descriptive analyses were presented as the numbers and percentages for categorical variables and as the means \pm standard deviations for quantitative

variables. The χ^2 test or Fisher's exact test was performed on independent samples for qualitative variables when appropriate. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

The diagnosis of CSC was confirmed by the presence of focal fluid leakage in the subretinal space, and RPE detachment (PED) on FA. Thirteen out of 37 patients underwent ICGA that depicted focal or diffuse hyperfluorescence, FAF showed areas of hypoautofluorescence, corresponding to SRF or PED within the macular area in all study eyes. In 8 eyes, there was hyperautofluorescent spots or areas, correspondent to the RPE associated RPE changes.

The eyes with a BALAD exhibited characteristic features on OCT imaging, i.e., a serous detachment of the neurosensory retina with leakage at the level of the RPE. Notably, all BALAD cases showed a distinct round yellowish foveal lesion within the neurosensory retinal detachment in retinography images, as can be seen in these images associated with subretinal fluid (Figure 1). Among the 41 eyes examined, various OCT morphological presentations were observed. Specifically, 6 eyes (14.6%) exhibited a cystic appearance, 18 eyes (43.9%) displayed a cupuliform appearance, and 17 eyes (41.5%) manifested an anomalous appearance. A pigment epithelium detachment was present in most (63.4%) of these eyes (Figure 2). Nine out of 41 eyes (22%) with CSC and BALAD showed hyper-reflective material, probably related to fibrin accretion, while 2 of the 41 eyes (4.9%) with CSC ($P = 0.023$) (Figure 3). The morphology of the BALAD lesions varied based on the severity of the disease and disease duration (Figure 4). The choroidal thickness was increased in 31 eyes (75.6%) (Figure 5).

The study patients were followed up for an average of 5.24 ± 6.90 months (median, 3 months; range, 35 (1-35 months)). Three out of 37 patients were not followed

up. Throughout the duration of patient follow-up, the SRF demonstrated resolution and progressive amelioration, while the images depicting bullous retinal detachment with an associated cyst (BALAD) gradually abated until achieving complete resolution.

Nevertheless, it is noteworthy that concomitant improvement in visual acuity was not observed during this period ($P = 0.008$). At the first diagnosis of the BALADs, the mean baseline BCVA was 20/65 (0.513 ± 0.370 logMAR; median, 0.520 logMAR; range, 0-1.30 logMAR). Throughout the follow-up period, there was no significant change in the BCVA (final BCVA, 0.458 ± 0.346 logMAR; median, 0.400 logMAR; range, 0.00-1.30 logMAR (Table 2).

The study group was comprised of 37 individuals (41 eyes) with CSC associated with BALAD, and the control group was comprised of 35 individuals (41 eyes) with CSC but no BALAD. In the BALAD group, there was a predominance of male patients (73%) aged 40 to 50 years (37.8%), and the patients were typically affected unilaterally (Table 1). A strong correlation was seen with psychiatric disease ($P = 0.010$), use of corticosteroids ($P = 0.033$), previous treatment for CSC ($P = 0.001$), worse final corrected VA in patients with a BALAD ($P = 0.001$), increased choroidal thickness ($P = 0.016$), and fibrin present ($P = 0.023$) (Table 2).

Discussion

This case-control series compared 35 patients with simple CSC and 37 patients with CSC and a "primary" BALAD (not associated with known chorioretinal disorders).^{3,6,8,13-24} Optical coherence tomography (OCT) showed that a BALAD in CSC had the following characteristics: a round yellowish foveal lesion in the neurosensory retinal detachment; separation of the bacillary layer, in which the myoid zone was visualized as an intraretinal space with a cystic, cupuliform, or anomalous appearance

just posterior to the outer limiting membrane; increased choroidal thickness; hyperreflective material accretion in the subretinal space; poor final VA; and association with psychiatric diseases, corticoid use, and previous treatment for CSC.

In 2018, Mehta et al. introduced the term bacillary layer detachment to describe the separation of the bacillary layer from the remaining retinal layers in a case of macular toxoplasmosis chorioretinitis.¹⁸ A BALAD is a tomographic finding defined as an intraphotoreceptor fracture at the level of the myoid layer that separates it from the ellipsoidal zone, and may be related to the severe and acute choroidal exudation in the subretinal space.^{3,5,13,14,18-20} Although the pathogenesis remains unclear, a BALAD may result from a tensor force that acts on the myoid zone of the photoreceptor inner segment and that overcomes its boundaries, leading to detachment during intense and acute subretinal exudation.^{3,8,15-17,19-24}

The current study showed the presence of a BALAD in both healthy subjects with CSC (73.2%) and patients with various concomitant systemic diseases that included psychiatric disorders (32.4%), systemic hypertension or cardiac disease (21.6%), COVID-19 infection (9.8%), and individuals with a history of corticoid use (32.4%). The ages at diagnosis varied greatly, ranging from 19 to 77 years. In most cases, BALAD developed unilaterally (89.2%), typically in a single location (unifocal). The clinical presentation of a BALAD exhibited a broad spectrum of manifestations. Notably, the condition was associated with a visual decline due to the presence of subretinal fluid, as identified through OCT analysis.

Despite the range of clinical manifestations, BALAD displayed a rapid clinical trajectory, with substantial improvement in anatomic outcomes evident by the end of the follow-up period. Within the BALAD cavity, suspended hyperreflective particles were seen that potentially corresponded to debris from photoreceptors, inflammatory

byproducts (fibrin), and septa,^{3,8,16,19-21,24} potentially indicative of mitochondrial aggregates.¹⁴ Notably, in nine of the cases (22%), a BALAD was associated with the accumulation of hyperreflective material in the subretinal space. While alternative explanations cannot be definitively excluded, we postulated that the buildup of hyperreflective material, potentially represented by subretinal fibrin, likely is connected to the mechanisms of both CSC and BALADs ($P=0.023$).

BALADs can be identified by the morphology, according to the separation of the bacillary layer, its roof, and its base. On OCT, at the separation of the bacillary layer, in the myoid zone of the inner segment of the photoreceptors, it is possible to visualize an intraretinal and hypo-reflected space of cystic, cupuliform, or an anomalous acute-angle appearance at its base, immediately posterior to the outer limiting membrane. At the ceiling or anterior boundary, a variable, granular hyper-reflective line is presumed to be comprised of remnants of the myoid zone and regenerated photoreceptors of the inner and outer segments. In addition, at the base or posterior boundary, another line of variable reflectivity and thickness continues the ellipsoid zone of the adjacent retina, connected to the RPE basal lamina, and Bruch's membrane,^{3,13,19,20} as seen in the current cases.

Among the 41 eyes scrutinized, a rise in choroidal thickness was noted in 31 instances. While this discovery wasn't confined solely to individuals with BALAD, a notably more pronounced elevation was discernible in those affected by both CSC and BALAD ($P=0.016$). This quite possibly correlates with the emergence of BALAD within this subgroup of patients.^{3,16} It is assumed that there is a concomitant choroidal ischemia, which decreases perfusion to the outer retina and increases hydrostatic pressure, leading to a breakdown of the outer blood-retina barrier by RPE breakdown

and nutritional stress on the bacillary layer, since these depend on the choriocapillaris, and consequently lead to their division.^{3,13-17}

Interestingly, the current study showed no evidence of the progression of BALAD lesions into the RPE or choroid during follow-up in any of the 41 cases, and the lesion remained confined to the retinal layers. Furthermore, with B-scan OCT, BALADs exhibited a very different morphology in some study cases. In most study cases, BALADs appeared as cupuliform lesions (43.9%) and anomalous lesions (41.5%). Finally, BALADs disappeared with CSC resolution. This probably occurs due to improved blood flow from the choroid with the consequent reasonable metabolic supply by the mitochondria to the inner segment,^{3,14,15,19} and the quick regenerative capacity of the photoreceptor inner and outer segments.³

Another interesting point was that patients with BALAD had worse BCVA at the end of follow-up compared to the control group ($P = 0.001$), potentially suggesting this as a biomarker of poor visual prognosis in CSC; this finding also can be explained by the worse BCVA of these patients.

A possible association also was seen in the presence of previous treatment for CSC ($P = 0.001$), especially in those treated with PDT, which led us to hypothesize that an intense inflammatory process, either by direct or indirect injury, is important to the BALAD physio-pathogenesis process (Figure 6). There was no significant difference between the groups in age and BCVA at baseline.

The current study had limitations, such as the retrospective nature, the relatively small sample size, and the lack of longer-term follow-up. However, BALADs are rare, and inclusion criteria were restrictive and selective. To the best of our knowledge, this case-control study is the largest one in the literature (PubMed search, August 2023),

In conclusion, this study has contributed significantly to our understanding of BALAD-associated CSC. By unveiling distinct ocular alterations and crucial imaging features, it broadens the spectrum of CSC presentation and facilitates accurate differentiation from similar macular diseases. The findings emphasize the pivotal role of inflammation in the association of CSC with BALADs and highlight the clinical implications, such as a worse visual prognosis during follow-up, notable choroidal thickening, and significant correlations with corticoid use, psychiatric disorders, and previous treatments, particularly PDT.

References

1. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):361-363. doi:10.1016/j.ajo.2009.11.017
2. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology.* 1996;103:2070-2079. doi:10.1016/s0161-6420(96)30386-2
3. Ramtohul P, Engelbert M, Malclès A, et al. Bacillary layer detachment: multimodal imaging and histologic evidence of a novel optical coherence tomography terminology: literature review and proposed theory. *Retina.* 2021;41:2193-2207. doi:10.1097/IAE.0000000000003217
4. Liu XY, Peng XY, Wang S. Features of optical coherence tomography for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2016;36:2116-2123. doi:[10.1097/IAE.0000000000001076](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001076)
5. Rajesh B, Kaur A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. "Vacuole" sign adjacent to retinal pigment epithelial defects on spectral domain optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy associated with subretinal fibrin. *Retina.* 2017;37:316-324. doi:10.1097/IAE.0000000000001192
6. Komoto S, Maruyama K, Hashida N, et al. Bilateral serous retinal detachment associated with subretinal fibrin-like material in a case of pregnancy-induced hypertension. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019;16:100572. doi:[10.1016/j.ajoc.2019.100572](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2019.100572)
7. Fernández-Vigo JI, Moreno-Morillo FJ, Valverde-Megías A, Burgos-Blasco B, López-Guajardo L, Donate-López J. Acute exudative maculopathy and bacillary layer detachment in patients with central serous chorioretinopathy after

- photodynamic therapy. *Retina*. 2022;42:859-866.
doi:10.1097/IAE.0000000000003404
8. Ledesma-Gil G, Desmettre T, Mainster MA. Bacillary layer detachment after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy [published online ahead of print, 2021 Sep 20]. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;10.1097/ICB.0000000000001190. doi:10.1097/ICB.0000000000001190
 9. Murillo SA, Medina SP, Romero RM, Murillo FH. Bacillary layer detachment in an atypical case of central serous chorioretinopathy associated with high hyperopia. *Case Rep Ophthalmol*. 2022;13:504-510. doi:10.1159/000525310
 10. Fuganti RM, Casella AM, Roisman L, et al. Case series bacillary layer detachment associated with acute central serous chorioretinopathy in patients with COVID-19. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;28:101690. doi:[10.1016/j.ajoc.2022.101690](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101690)
 11. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. <https://www.R-project.org>. 2021 Accessed Jun 29, 2023.
 12. Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2004.
 13. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, et al. Bacillary layer detachment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease: a novel swept-source optical coherence tomography analysis. *Retina*. 2021;41:774-783. doi:[10.1097/IAE.0000000000002914](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002914)
 14. Kohli GM, Bhatia P, Shenoy P, et al. Bacillary layer detachment in hyper-acute stage of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy: a case series. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30:703-706. doi:[10.1080/09273948.2020.1823423](https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1823423)

15. Yordi S, Sarici K, Cetin H, et al. Bacillary detachment in neovascular age-related macular degeneration: incidence, clinical features, and response to anti-VEGF therapy. *Ophthalmol Retina*. 2022;6:1061-1069.
doi:[10.1016/j.oret.2022.05.022](https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.05.022)
16. Engin CD, Saatci AO. The revival of an old term with optical coherence tomography: Bacillary layer detachment. *Eur Eye Res*. 2022;2:180-188.
doi:[10.14744/eer.2022.83997](https://doi.org/10.14744/eer.2022.83997)
17. Engin CD, Saatci AO. Macular oedema exacerbation and bacillary layer detachment following scatter laser photocoagulation in a patient with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom*. 2023;1-4.
doi:[10.1080/08164622.2023.2188175](https://doi.org/10.1080/08164622.2023.2188175)
18. Mehta N, Chong J, Tsui E, et al. Presumed foveal bacillary layer detachment in a patient with toxoplasmosis chorioretinitis and pachychoroid disease. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;15:391-398. doi:[10.1097/ICB.0000000000000817](https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000817)
19. Cicinelli MV, Giuffrè C, Marchese A, et al. The bacillary detachment in posterior segment ocular diseases. *Ophthalmol Retina*. 2020;4:454-456.
doi:[10.1016/j.oret.2019.12.003](https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.12.003)
20. Ramtohul P, Malclès A, Gigon E, et al. Long-term outcomes of bacillary layer detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2022;6:185-195. doi:[10.1016/j.oret.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.09.010)
21. Jung JJ, Soh YQ, Yu DJG, et al. Bacillary layer detachment because of macular neovascularization. *Retina*. 2021;41:2106-2114.
doi:[10.1097/IAE.0000000000003153](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003153)

22. Rodríguez-Vidal C, Galletero Pandelo L, Artaraz J, Fonollosa A. Bacillary layer detachment in a patient with serpiginoid choroiditis. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70:2687-2689. doi:[10.4103/ijo.IJO_2174_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2174_21)
23. Antaki F, Ferreira BG, Sahyoun JY, Hammamji K. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: report of a novel optical coherence tomography finding and clinical response to plasmapheresis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;25:101349; doi:[10.1016/j.ajoc.2022.101349](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101349)
24. Sanjay S, Acharya I, Kawali A, et al. Unilateral recurrent central serous chorioretinopathy (CSCR) following COVID-19 vaccination- A multimodal imaging study. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;27:101644. doi:[10.1016/j.ajoc.2022.101644](https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101644)

Conflict of Interest:

All authors completed and submitted the disclosure form.

Financial Support:

The study was supported by: CAPES (Coordination for the improvement of Higher Education Personnel); CNPq (National Council for Scientific and Technological Development); and FAPESP (The São Paulo Research Foundation). The sponsor or funding organization had no role in the design or conduct of this research.

Human Subjects:

Human subjects were included in this study. Approval for the anonymous analysis of imaging data and medical records was obtained from the Institutional Review Board.

All research adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained at the start of the clinical research.

No animals were used in this study.

Figure Legends

Figure 1. Fundus photographs and optical coherence tomography images of different cases: (A), (B) and (C) a 22-year-old man being treated for systemic lupus erythematosus who developed bacillary layer detachment (BALAD) and acute unilateral central serous chorioretinopathy (CSC) with a yellowish lesion in the foveal region within the neurosensory retinal detachment; (D) a 43-year-old woman who developed BALAD after COVID-19. (E) a 41-year-old man who developed BALAD in chronic CSC. All these patients had used corticoids, including in recent history (less than 30 days before the onset of symptoms). The yellow arrow represents BALAD, and the green asterisk indicates SRF. SRF = subretinal fluid.

Figure 2. Fundus photographs of the right eye (A) and left eye (B) of a 49-year-old man with chronic central serous chorioretinopathy who developed bilateral bacillary layer detachments (BALAD) with anomalous appearance associated with intense inflammation and thickening of the choroid. Optical coherence tomography images (C, D) of the right and left eyes, respectively. The yellow arrow represents BALAD and the green asterisk indicates SRF. SRF = subretinal fluid.

Figure 3. Fundus photographs (A) and autofluorescence (B) of a 26-year-old man with central serous chorioretinopathy and bacillary layer detachments (BALAD). Optical coherence tomography images (C) of the left eye. The yellow arrow represents BALAD and the green asterisk indicates SRF. The red arrow represents materials with hyperreflectivity. SRF = subretinal fluid.

Figure 4. Fundus (A) and red-free (C) photographs of a 51-year-old man with chronic central serous chorioretinopathy and a history of corticosteroid use in recent history (less than 30 days from symptom onset), with images simulating bacillary layer detachments (BALAD). Optical coherence tomography images (B) and (D) of the left eye. The green asterisk indicates SRF. The red arrow represents materials with hyper reflectivity. SRF = subretinal fluid.

Figure 5. Different morphologies of bacillary layer detachment (BALAD) on optical coherence tomography. (A) 54-year-old man with a history of hypertension who developed BALAD in central serous chorioretinopathy (CSC); (B) 37-year-old man with no notable medical history who developed low vision due to BALAD and acute CSC; (C) 44-year-old woman with no notable medical history who developed low vision due to BALAD and acute CSC; (D) 44-year-old man who developed low vision concomitant with COVID-19 and corticosteroid use. The yellow arrow represents BALAD, and the green asterisk indicates SRF. SRF = subretinal fluid.

Figure 6. A 60-year-old man was diagnosed with chronic central serous chorioretinopathy and bacillary layer detachment (BALAD), as confirmed by imaging, while optical coherence tomography angiography (OCTA) excluded choroidal neovascularization. This patient was treated with photodynamic therapy (PDT). (A) Baseline OCT, represents the patient pre-treatment state, B) Three days after PDT showing PDT-induced acute exudative maculopathy with a BALAD sign. The yellow arrow represents BALAD and the green asterisk indicates SRF. SRF = subretinal fluid.

Table 1. Demographic data of the Two Study Groups Classified According to the Presence of a BALAD (Case Group) and no BALAD (Control Group) in Patients with CSC

Table 2. Main Characteristics of the Two Study Groups Classified According to the Presence of a BALAD (Case Group) and no BALAD (Control Group) in Patients with CSC

FIGURE 1

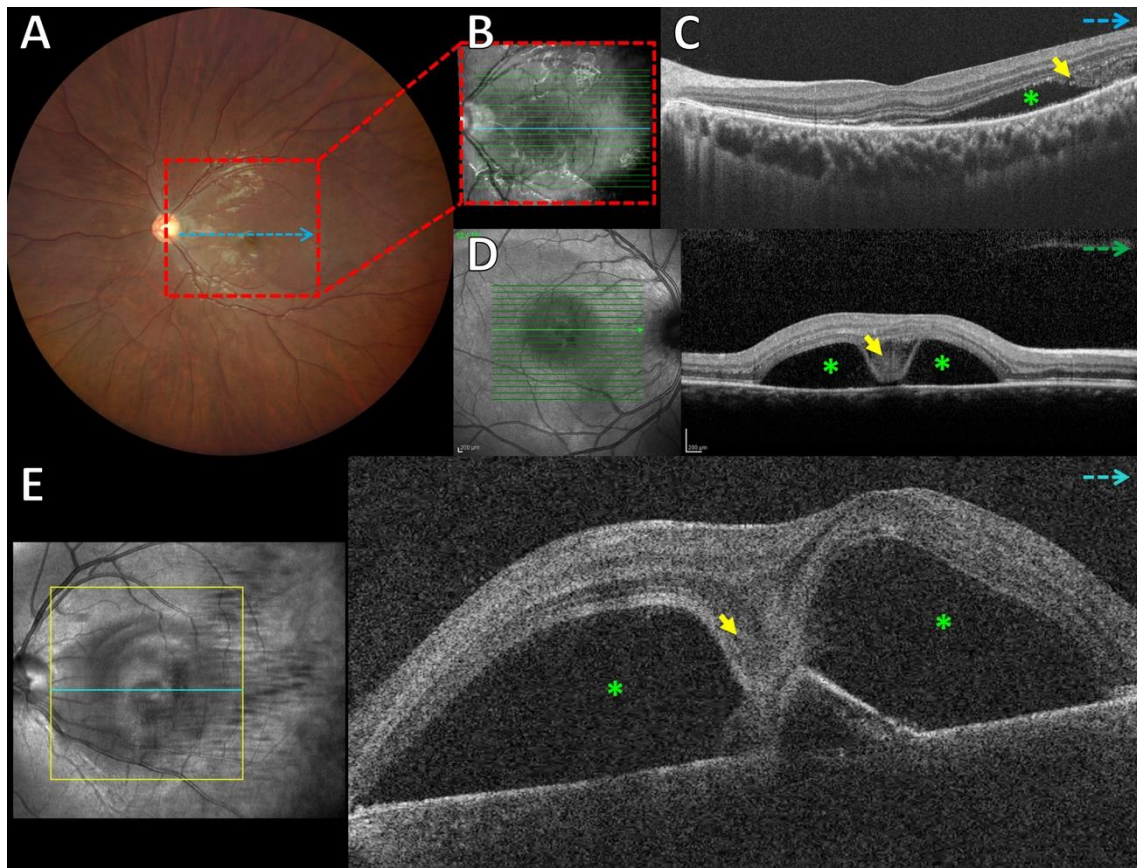


FIGURE 2

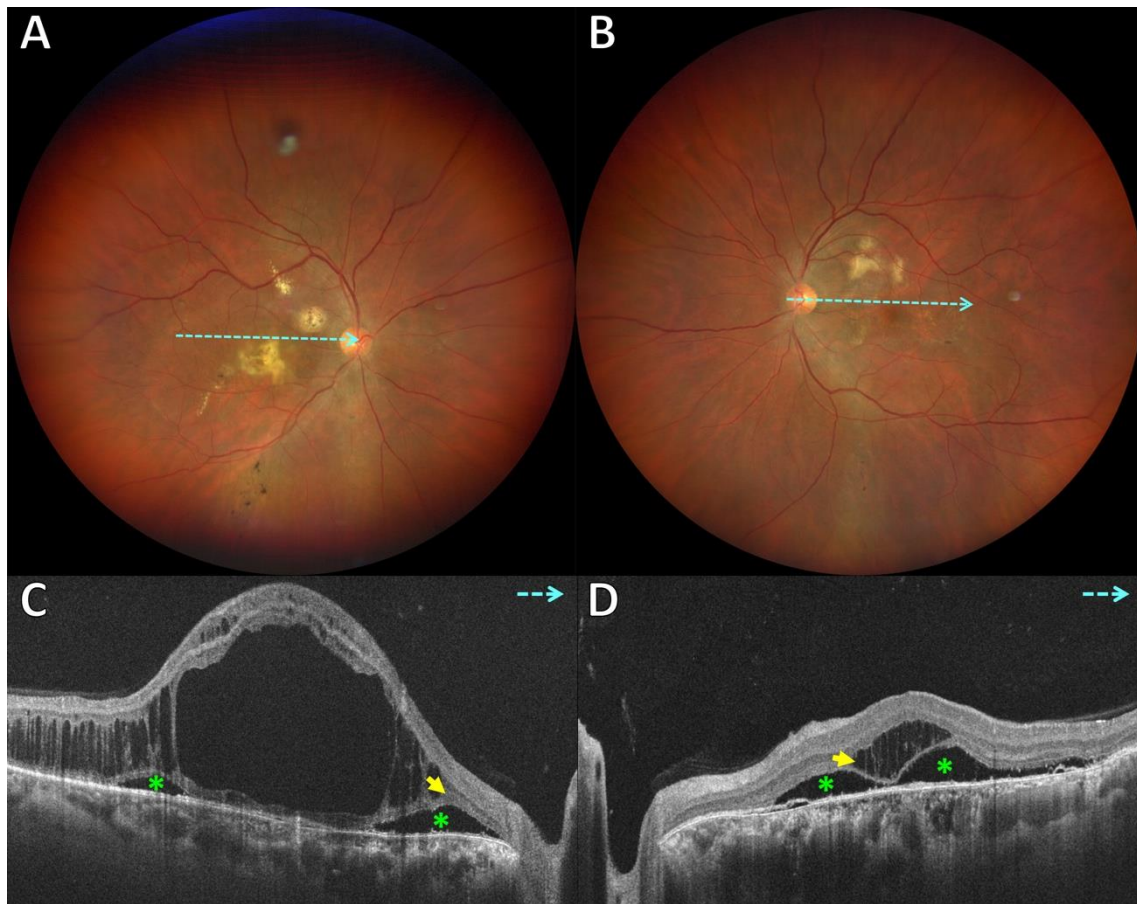


FIGURE 3

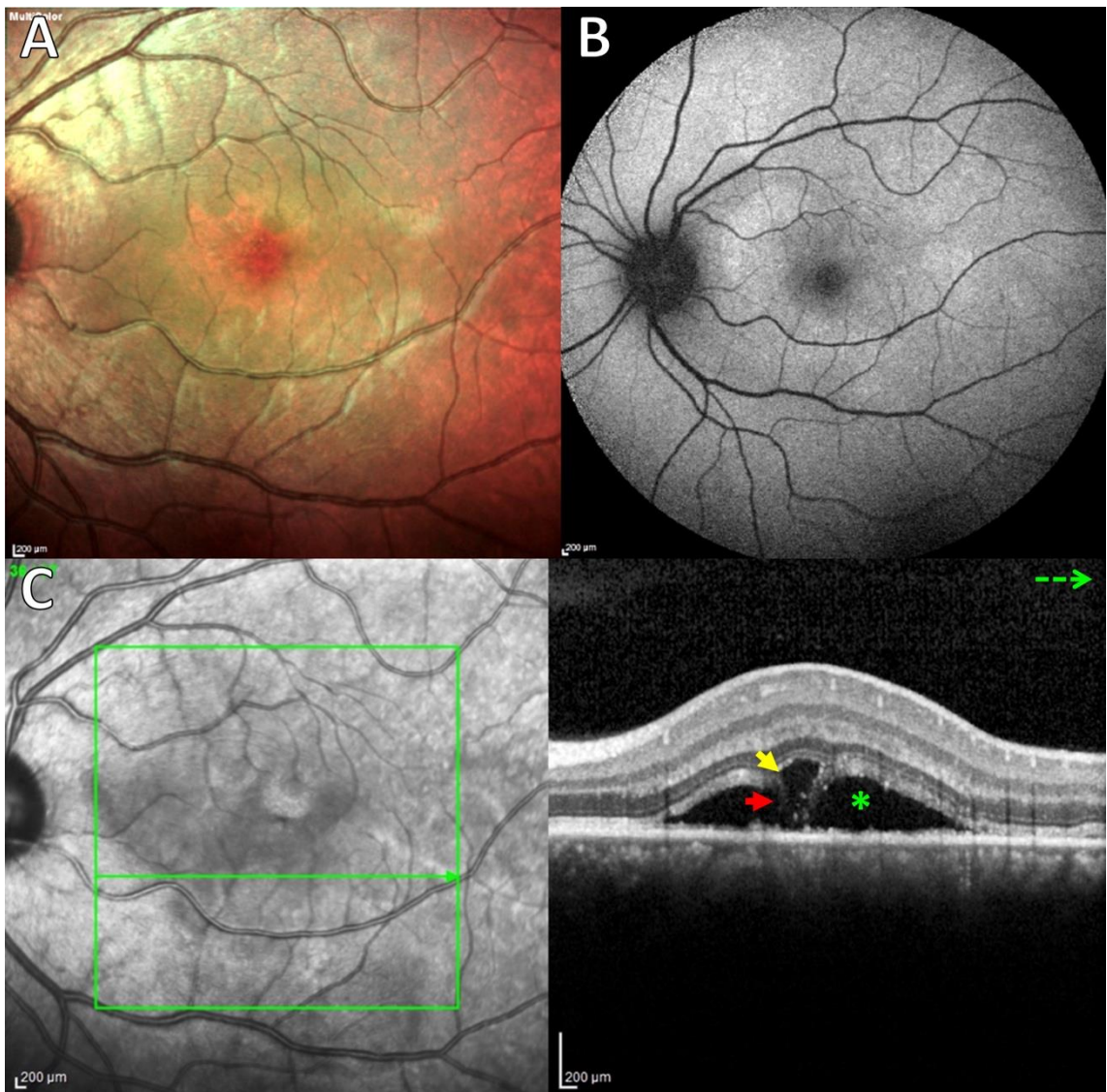


FIGURE 4

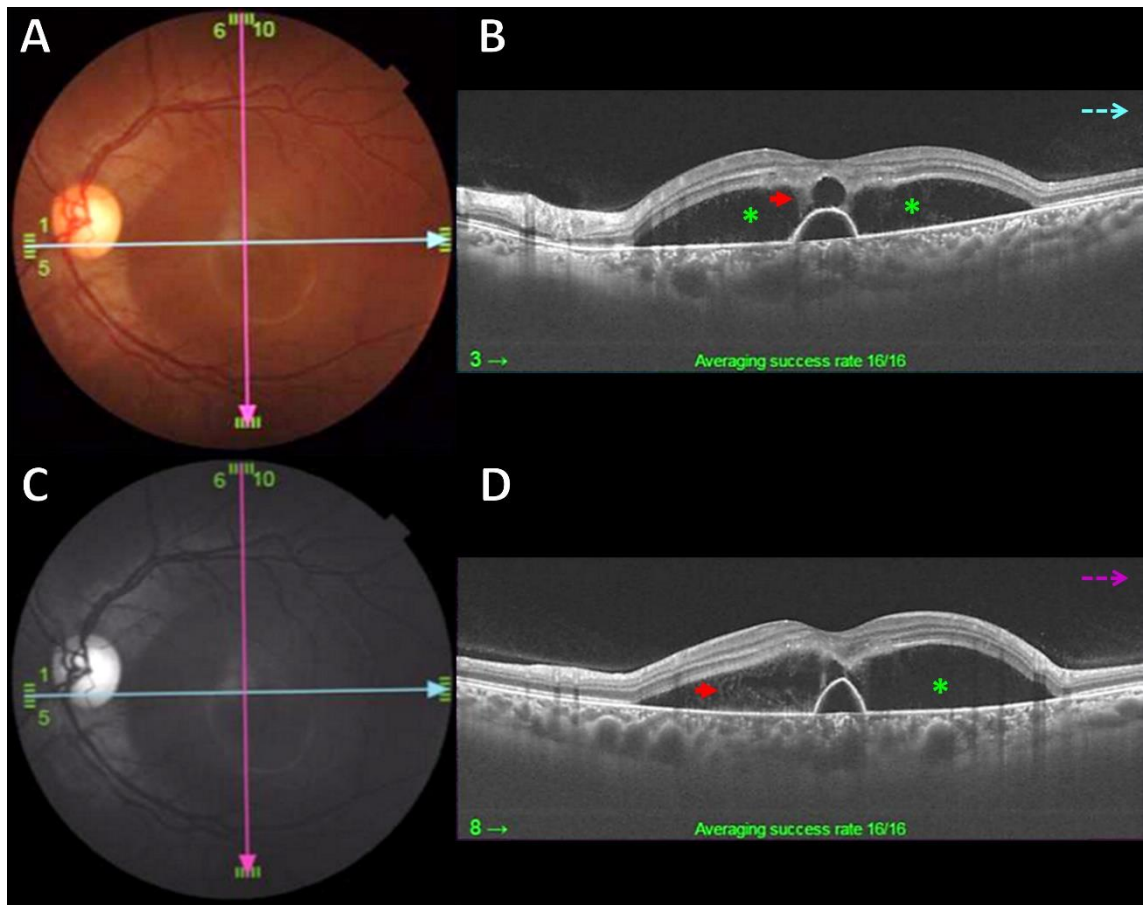


FIGURE 5

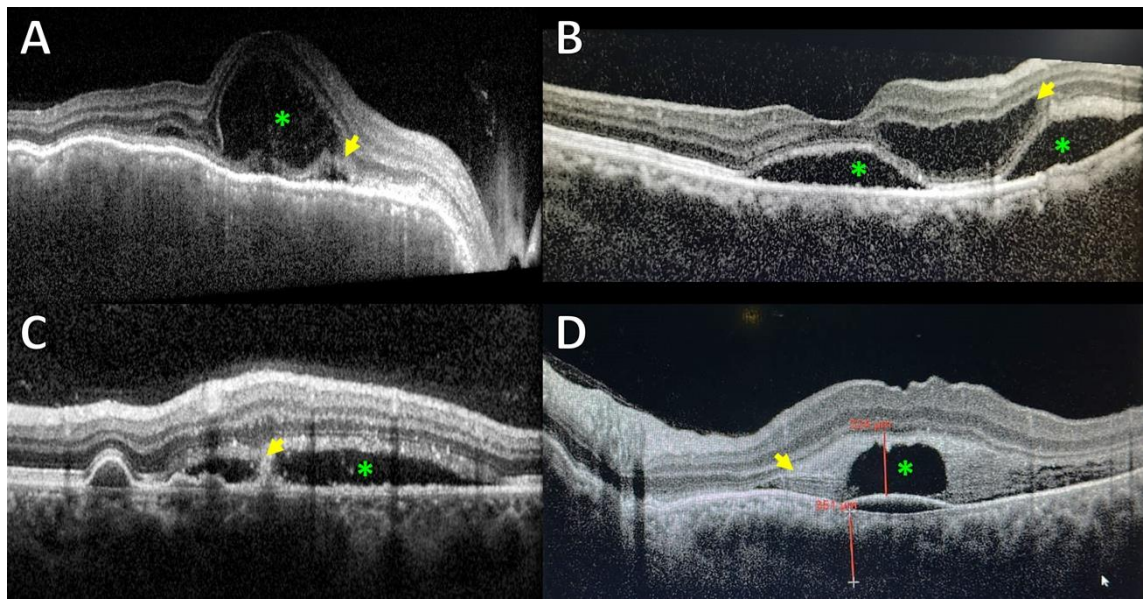


FIGURE 6

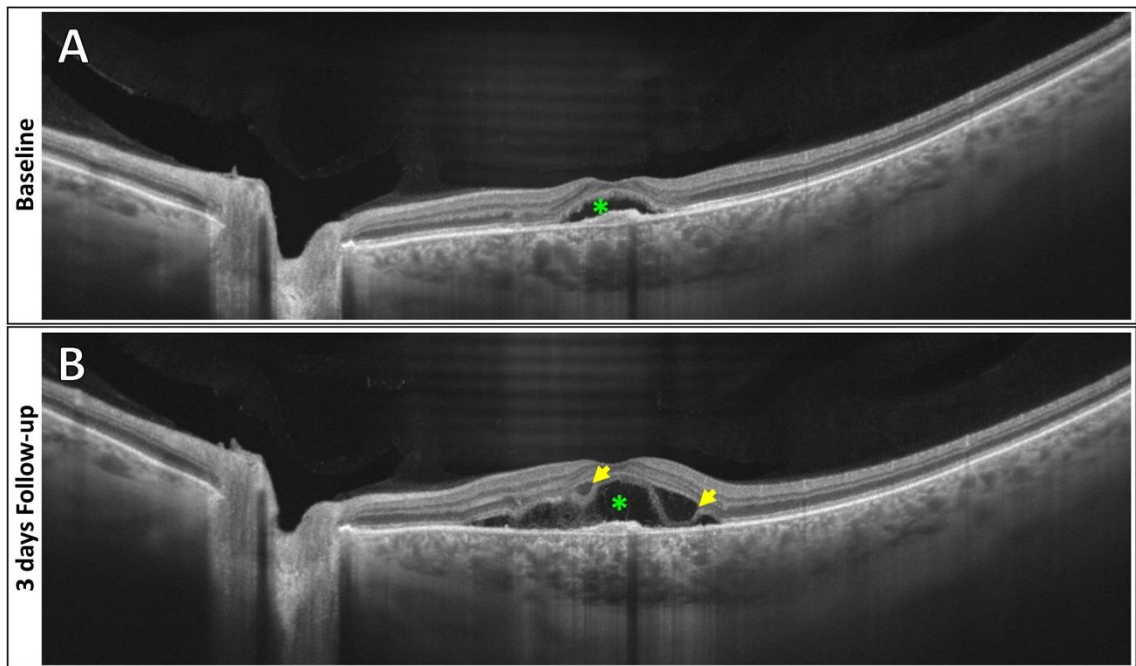


TABLE 1

Table 1. Demographic data of the Two Study Groups Classified According to the Presence of a BALAD (Case Group) and no BALAD (Control Group) in Patients with CSC

Variables	Classes	Case (%)	Control (%)	P -Value
Gender	Male	27 (73%)	25 (71.4%)	0.884
	Female	10 (27%)	10 (28.6%)	
Age group	18 – 28	2 (5.4%)	2 (5.7%)	1.000
	29 – 39	5 (13.5%)	5 (14.3%)	
	40 – 50	14 (37.8%)	13 (37.1%)	
	51 – 61	11 (29.7%)	10 (28.6%)	
	62 – 72	4 (10.8%)	4 (11.4%)	
	73 – 83	1 (2.7%)	1 (2.9%)	
BALAD	Unilateral	33 (89.2%)		
	Bilateral	4 (10.8%)		

BALAD = bacillary layer detachment; CSC = central serous chorioretinopathy

TABLE 2

Table 2. Main Characteristics of the Two Study Groups Classified According to the Presence of a BALAD (Case Group) and no BALAD (Control Group) in Patients with CSC

Presence of the Variables	Case (% or Mean±SD)	Control (% or Mean±SD)	P Value
Hypertension or CAD	8 (21.6%)	8 (22.9%)	0.900
Psychiatric disorders	12 (32.4%)	3 (8.6%)	0.010*
Use of corticosteroids	12 (32.4%)	4 (11.4%)	0.033*
Previous treatment to CSC	21 (51.2%)	7 (17.1%)	0.001*
Use of anti-VEGF therapy	2 (4.9%)	3 (7.3%)	
Spirolactone	2 (4.9%)	2 (4.9%)	
Laser photocoagulation	2 (4.9%)	None	
Laser and anti-VEGF	1 (2.4%)	None	
PDT	13 (31.7%)	None	
PDT and anti-VEGF	1 (2.4%)	None	
Spirolactone and laser	None	2 (4.8%)	
COVID-19 presence	4 (9.8%)	None	0.116
Fibrin present	9 (22%)	2 (4.9%)	0.023*
Age (years)	48.6±11.7	48.3±12.5	0.906
BCVAb (logMAR)	0.513±0.370	0.370±0.328	0.059
BCVAf (logMAR)	0.458±0.346	0.272±0.382	0.001*
Choroidal thickness (µm)	443.8±101.6	387.3±89.3	0.016*

BALAD = bacillary layer detachment; CSC = central serous chorioretinopathy; SD = standard deviation; CAD = cardiovascular diseases; VEGF = vascular endothelial growth factor; PDT = photodynamic therapy; COVID-19 = coronavirus disease; BCVAb = best-corrected visual acuity baseline; BCVAf = final best-corrected visual acuity.

*Statistically significant.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre a CSC e BALAD foi estudada para compreender as alterações oculares e as implicações clínicas desta condição única. A investigação revelou várias descobertas importantes, lançando luz sobre a fisiopatologia e o prognóstico visual de doentes com CSC e BALAD.

Ao avaliar e analisar as diferentes formas de alterações oculares, observamos a presença de descolamento macular neurosensorial, descolamento do epitélio pigmentar da retina, aumento da permeabilidade e espessura da coroide. Além disso, uma característica distinta foi a identificação de BALAD, como uma lesão circular amarelada na região macular, tipicamente unilateral, e que apresentou várias morfologias. BALAD permaneceu confinado à retina e não progrediu para a coroide ou para a EPR durante o período de seguimento.

Ao avaliar e analisar as alterações por tomografia de coerência óptica (TCO), encontramos informações cruciais sobre a fisiopatologia da BALAD. Foi observada acumulação de fluido no segmento interno dos fotorreceptores, indicando a rutura da ligação dos segmentos externos dos fotorreceptores ao EPR devido a forças externas que ultrapassam a resistência à tração da mioide do segmento interno dos fotorreceptores. Além disso, o descolamento da zona elipsoide nos olhos com BALAD contribuiu ainda mais para as perturbações visuais observadas nos indivíduos afetados. Outra observação interessante foi a presença de material hiper refletido na cavidade da BALAD em alguns casos. Este material pode corresponder a detritos de fotorreceptores, produtos inflamatórios ou agregados mitocondriais, fornecendo informações adicionais sobre os mecanismos subjacentes à BALAD.

Ao avaliar e analisar a melhor acuidade visual corrigida durante o diagnóstico e acompanhamento, foi possível identificar o pior prognóstico visual em doentes com BALAD em comparação com aqueles sem BALAD. Isto enfatiza a importância da detecção precoce e da gestão da BALAD em doentes com CSC para melhorar os resultados visuais.

Ao avaliar e analisar a espessura da coroide foi possível encontrar um aumento muito superior em pacientes com associação de CSC e BALAD.

Ao avaliar e analisar as doenças concomitantes, o estudo também estabeleceu uma forte correlação entre BALAD e doenças psiquiátricas, bem como uma associação com o uso de corticosteroides e tratamentos prévios para CSC, particularmente terapia fotodinâmica (PDT). Estes resultados sugerem o papel potencial da inflamação e de tratamentos anteriores no desenvolvimento da BALAD.

Em conclusão, a associação entre CSC e BALAD revelou alterações oculares significativas e forneceu implicações clínicas valiosas. A presença de descolamento neurosensorial macular, fluido subretiniano, descolamento do EPR, aumento da permeabilidade e espessura da coroide e as características únicas da BALAD como uma lesão circular amarelada na região macular contribuem para a apresentação clínica complexa desta doença. A compreensão destes achados pode ajudar a um diagnóstico preciso, a uma gestão adequada e, potencialmente, a melhorar os resultados visuais dos doentes com CSC e BALAD.

7. REFERÊNCIAS

1. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):361-363.
2. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103(12):2070-9.
3. Liu XY, Peng XY, Wang S. Features of optical coherence tomography for the diagnosis of vogt-koyanagi-harada disease. *Retina* 2016;36:2116-2123.
4. Rajesh B, Kaur A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. "Vacuole" sign adjacent to retinal pigment epithelial defects on spectral domain optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy associated with subretinal fibrin. *Retina* 2017;37:316-324.
5. Ramtohul P, Engelbert M, Malclès A, et al. Bacillary layer detachment: multimodal imaging and histologic evidence of a novel optical coherence tomography terminology: literature review and proposed theory. *Retina* 2021;41(11):2193-2207.
6. Komoto S, Maruyama K, Hashida N, et al. Bilateral serous retinal detachment associated with subretinal fibrin-like material in a case of pregnancy-induced hypertension. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019 Nov 9;16:100572. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.100572. PMID: 31788578; PMCID: PMC6880124.
7. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. 2005 May 1 [Updated 2012 Jan 31]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11533/>
8. Mahabadi N, Al Khalili Y. Neuroanatomy, Retina. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545310/>

9. Belgio B, Salvetti AP, Mantero S, Boschetti F. The Evolution of Fabrication Methods in Human Retina Regeneration. *Applied Sciences*. 2021; 11(9):4102. <https://doi.org/10.3390/app11094102>
10. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612-632. doi:10.1177/1747493018778713
11. Yordi S, Sarici K, Cetin H, et al. Bacillary Detachment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Incidence, Clinical Features, and Response to Anti-VEGF Therapy. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(11):1061-1069. doi:10.1016/j.oret.2022.05.022
12. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002
13. Oprea St, Pantu CM, Filipoiu FM, et al. THE ANATOMY OF THE CHOROID – A REVIEW. *Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie*. 2016;15(4):380-83. Available from: http://revanatomie.ro/pdf/2016_4_3.pdf
14. Avila M, Lavinsky J, Moreira Jr CA. *Série Oftalmologia Brasileira: retina e vítreo*. 4.ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, c2016.
15. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82-118. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.05.003
16. Sanjay S, Acharya I, Kawali A, Shetty R, Mahendradas P. Unilateral recurrent central serous chorioretinopathy (CSCR) following COVID-19 vaccination- A multimodal imaging study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;27:101644. doi:10.1016/j.ajoc.2022.101644
17. Gupta A, Tripathy K. Central Serous Chorioretinopathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 22, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558973/>
18. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJF, Sivaprasad S, Lotery A. Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging

- modalities. *Prog Retin Eye Res.* 2020;79:100865. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100865
19. Zhang F, Qiu Y, Stewart JM. A CASE OF RELAPSING RETINAL PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENT IN PERIPAPILLARY PACHYCHOROID PIGMENT EPITHELIOPATHY. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;12 Suppl 1:S110-S113. doi:10.1097/ICB.0000000000000658
 20. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100770. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.07.003
 21. Chen G, Tzekov R, Li W, Jiang F, Mao S, Tong Y. Subfoveal Choroidal Thickness in Central Serous Chorioretinopathy: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169152. Published 2017 Jan 11. doi:10.1371/journal.pone.0169152
 22. Mehta N, Chong J, Tsui E, et al. PRESUMED FOVEAL BACILLARY LAYER DETACHMENT IN A PATIENT WITH TOXOPLASMOSIS CHORIORETINITIS AND PACHYCHOROID DISEASE. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(4):391-398.
 23. Mehta N, Chong J, Tsui E, et al. PRESUMED FOVEAL BACILLARY LAYER DETACHMENT IN A PATIENT WITH TOXOPLASMOSIS CHORIORETINITIS AND PACHYCHOROID DISEASE. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(4):391-398. doi:10.1097/ICB.0000000000000817
 24. Kohli GM, Bhatia P, Shenoy P, Sen A, Gupta A. Bacillary Layer Detachment in Hyper-acute Stage of Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy: A Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Apr 3;30(3):703-706. doi: 10.1080/09273948.2020.1823423. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966152.
 25. Agarwal A, Freund KB, Kumar A, et al. BACILLARY LAYER DETACHMENT IN ACUTE VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE: A Novel Swept-Source Optical Coherence Tomography Analysis. *Retina.* 2021;41(4):774-783. doi: 10.1097/IAE.0000000000002914
 26. Cicinelli MV, Giuffrè C, Marchese A, et al. The Bacillary Detachment in Posterior Segment Ocular Diseases. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(4):454-456. doi:10.1016/j.oret.2019.12.003
 27. Engin, CD, Saatci AO. The Revival of an Old Term with Optical Coherence Tomography: Bacillary Layer Detachment. *Eur Eye Res.* 2022;2(4):180-188. doi: 10.14744/eer.2022.83997
 28. Jung JJ, Soh YQ, Yu DJG, et al. BACILLARY LAYER DETACHMENT BECAUSE OF MACULAR NEOVASCULARIZATION. *Retina.* 2021;41(10):2106-2114. doi:10.1097/IAE.0000000000003153

29. Ledesma-Gil G, Desmettre T, Mainster MA. Bacillary Layer Detachment after Photodynamic Therapy for Central Serous Chorioretinopathy [published online ahead of print, 2021 Sep 20]. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;10.1097/ICB.0000000000001190. doi:10.1097/ICB.0000000000001190
30. Ramtohul P, Malclès A, Gigon E, et al. Long-Term Outcomes of Bacillary Layer Detachment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(3):185-195. doi:10.1016/j.oret.2021.09.010
31. Rodríguez-Vidal C, Galletero Pandelo L, Artaraz J, Fonollosa A. Bacillary layer detachment in a patient with serpiginoid choroiditis. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2687-2689. doi:10.4103/ijo.IJO_2174_21
32. Antaki F, Ferreira BG, Sahyoun JY, Hammamji K. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: Report of a novel optical coherence tomography finding and clinical response to plasmapheresis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;25:101349. Published 2022 Jan 30. doi:10.1016/j.ajoc.2022.101349
33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
34. Chandra S, Flanagan D, Hingorani M, Lotery A, Sivaprasad S. COVID19 and ophthalmology: a brief summary of the literature. *Eye (Lond).* 2020;34(7):1200-1202. doi:10.1038/s41433-020-0956-3
35. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
36. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10237):1610. doi:10.1016/S0140-6736(20)31014-X
37. Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19 [retracted in: Ocul Immunol Inflamm. 2021 Jul 4;29(5):1035]. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(8):1298-1300. doi:10.1080/09273948.2020.1821898
38. Abrishami M, Daneshvar R, Shoeibi N, Saeedian N, Heidarzadeh HR, Hosseini SM. Pachychoroid Spectrum Disorder Findings in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021;2021:4688764. Published 2021 Sep 13. doi:10.1155/2021/4688764
39. Sanjay S, Gowda PB, Rao B, et al. "Old wine in a new bottle" - post COVID-19 infection, central serous chorioretinopathy and the steroids. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11(1):14. Published 2021 May 14. doi:10.1186/s12348-021-00244-4

40. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Retinal manifestations in patients following COVID-19 infection: A consecutive case series. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(5):1275-1282. doi:10.4103/ijo.IJO_403_21
41. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141
42. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222:108634. doi:10.1016/j.clim.2020.108634
43. Karn M, Yonghang S, Ghimire S. Corticosteroids in COVID-19: We Should Be Mindful of Their Acute Toxicities. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(10):1301-1302. doi:10.1002/jcph.1936
44. Fuganti RM, Casella AM, Roisman L, et al. Case series bacillary layer detachment associated with acute central serous chorioretinopathy in patients with COVID-19. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Dec;28:101690. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101690. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36090956; PMCID: PMC9448706.
45. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Sep;66:157-186. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.005. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29597005.
46. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc*. 2012;247(3):209-219. doi:10.1111/j.1365-2818.2012.03619.x
47. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.07.002
48. Pole C, Ameri H. Fundus Autofluorescence and Clinical Applications. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(3):432-461. Published 2021 Jul 29. doi:10.18502/jovr.v16i3.9439
49. Cavallerano AA. Ophthalmic fluorescein angiography. *Optom Clin*. 1996;5(1):1-23.
50. Çiloğlu E, Unal F, Dogan NC. The relationship between the central serous chorioretinopathy, choroidal thickness, and serum hormone levels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(6):1111-1116. doi:10.1007/s00417-018-3985-x.
51. Pujari A, Surve A, Azad SV, et al. Optical coherence tomography angiography in central serous chorioretinopathy: The current clinical role and future perspectives. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(1):68-82. doi:10.1016/j.survophthal.2021.05.003
52. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14-33. doi:10.1038/s41433-018-0158-4

53. Atas F, Kaya M, Saatci AO. The effect of pulse steroid treatment of ten days' long on the improvement of bacillary layer detachment in a patient with Vogt-Koyanagi Harada disease. *Rom J Ophthalmol*. 2021;65(2):183-186. doi:10.22336/rjo.2021.36
54. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21-29. doi:10.1016/j.ajic.2020.07.011
55. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol*. 2021;12:720363. Published 2021 Aug 10. doi:10.3389/fimmu.2021.720363
56. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106080. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
57. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
58. Pagano, M, Gauvreau, K. Princípios de Bioestatística. Tradução da 2ª edição norte-americana. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004
59. The jamovi Project (2022). Jamovi (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>

ANEXO A

Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINA, UM ESTUDO CASO - CONTROLE

Pesquisador: Raphaela Masetto Cadide Fuganti

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 54879422.7.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.886.449

Apresentação do Projeto:

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2085231_E2.pdf de 08/02/2023)

Resumo:

[INTRODUÇÃO] A Coriorretinopatia Serosa Central (CSC) é estudada desde 1866 e até hoje a fisiopatologia do descolamento neurossensorial da retina permanece desconhecido. Com o uso de novas tecnologias de imagens multimodais, como OCT, é possível observar uma nova modalidade de descolamento que acomete os segmentos internos da camada de fotorreceptores da retina, antes visto apenas em outras doenças. [OBJETIVO] Avaliar e analisar CSC associada à BALAD através da avaliação em tomografia óptica computadorizada (OCT), OCTa e autofluorescência.

[MÉTODOS] Estudo de caso – controle. O grupo casos será composto por indivíduos com diagnóstico de CSC e descolamento da camada bacilar (BALAD). O grupo controle será constituído por indivíduos com apenas CSC, pareados por idade, sexo e forma de CSC. Todos serão avaliados através de exame oftalmológico completo, OCT, OCTa e autofluorescência,

[RESULTADOS ESPERADOS] Espera-se conseguir avaliar e analisar as alterações oculares relacionadas à CSC e BALAD.

Critérios de Inclusão:

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

Município: LONDRINA

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.886.449

No grupo casos, foi determinado como critério de inclusão todos os pacientes adultos, com idade igual ou acima de 18 anos e diagnóstico de CSC e BALAD.

No grupo controle, foi **determinado** como critério de inclusão pacientes com CSC, pareados por sexo e idade ao grupo casos.

Critérios de Exclusão:

Dificuldade de entendimento do objetivo da pesquisa durante a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); pacientes com condições clínicas desfavoráveis a serem submetidos aos exames oftalmológicos (como impossibilidade de permanecer sentado); pacientes com doenças oftalmológicas que possam confundir a análise dos exames (como degeneração macular relacionada à idade).

Objetivo da Pesquisa:

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2085231_E2.pdf de 08/02/2023)

Objetivo Primário:

Avaliar e analisar as diferentes formas de alterações oculares relacionadas à CSC e BALAD.

Objetivo Secundário:

Avaliar e analisar as formas clínicas de alterações oculares relacionadas a CSC com BALAD através da tomografia de coerência óptica (OCT), OCTa e autofluorescência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2085231_E2.pdf de 08/02/2023)

Riscos:

Os riscos possíveis a essa pesquisa referem-se a invasão de privacidade e divulgação de dados confidenciais (registrados no TCLE) e de imagens, o que será diminuído com o uso de siglas dos nomes iniciais dos participantes, bem como restrição aos dados informados apenas aos pesquisadores dessa pesquisa e por tempo limitado ao delineamento da pesquisa.

Benefícios:

O benefício que esse estudo poderá trazer será em forma de informações importantes na

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

Página 02 de 06



Control de Ética em
Pesquisas Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.886.449

descrição de alterações oculares em indivíduos que participarão do estudo, assim como de outros que poderão se beneficiar dessas informações ainda não observados na literatura.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda ao projeto inicial e a justificativa apresentada pela pesquisadora é melhorar o nível de evidência do trabalho, tornando-o um estudo tipo caso-controle. É um estudo nacional unicêntrico a ser executado para uma Dissertação de Mestrado. A pesquisadora responsável informa que farão parte do estudo 65 participantes e que o financiamento será próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: apresentou folha de rosto corretamente preenchida e assinada pela coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Projeto de Pesquisa completo: apresentado.

TCLE: apresentou TCLE seguindo a resolução 466/2012.

Declaração da instituição co-participante: já havia apresentado a "Declaração de concordância dos serviços envolvidos e/ou de instituição co-participante" do Instituto de Retina e Vítreo de Londrina.

Termo de sigilo e de confidencialidade: adequado.

Orçamento e financiamento: a pesquisadora informa que o financiamento é próprio. Apresentou orçamento de R\$ 9.450,00 referentes a material de escritório, taxa com publicação de artigo e deslocamento dos participantes para assinatura do TCLE.

Cronograma: adequado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Ser(es) Hum(ã)no(s)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.886.449

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_208523_1_E2.pdf	08/02/2023 11:38:56		Aceito
Outros	termodesigiloCASOCONTROLE.docx	08/02/2023 11:38:32	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Folha de Rosto	RAPHAELACANDIDE.pdf	08/02/2023 11:37:59	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	BROCHURAPROJETOCASOCONTROL E2.docx	08/02/2023 11:35:27	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisa Universitária
Sociedade Humana

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.886.449

Investigador	BROCHURAPROJETOCASOCONTROL E2.docx	08/02/2023 11:35:27	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	06/02/2023 07:40:14	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleCASOCONTROLE.docx	06/02/2023 07:39:36	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMACASOCONTROLE.docx	06/02/2023 07:39:13	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoaocomite3.pdf	06/09/2022 19:53:55	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Outros	OFICIOALTERACAONOME.docx	30/08/2022 17:55:53	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Declaração de concordância	concordanciadrmarcelo.pdf	08/02/2022 19:18:27	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito
Outros	portariadrarubia.pdf	07/01/2022 21:18:49	Raphaela Masetto Cadide Fuganti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 10 de Fevereiro de 2023

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

MODELO

**“CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A
DESCOLAMENTO DA CAMADA BACILAR DA RETINA – UM ESTUDO
CASO-CONTROLE”**

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa
**“CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL ASSOCIADO A DESCOLAMENTO DA
CAMADA BACILAR DA RETINA – UM ESTUDO CASO-CONTROLE”**, a ser realizada
no Instituto de Retina e Vítreo de Londrina.

O objetivo da pesquisa é descrever as diferentes formas de alterações nos olhos
em pacientes com coriorretinopatia serosa central e descolamento bacilar da retina
(BALAD).

Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: os exames
que você foi submetido como Lâmpada de Fenda (aparelho semelhante a um
microscópio, no qual conseguimos analisar as estruturas oculares com aumento de
tamanho), Autofluorescência (exame que realiza fotografia do fundo do olho), Angio
Tomografia (exame de imagem que analisa as camadas e vasos do fundo do olho) e
Tomografia de Coerência Óptica (aparelho que analisa as imagens do fundo do olho)
de ambos os olhos serão disponibilizados em fotos, cujo seu nome não será divulgado.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você:
recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete
qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa.

Esclarecemos ainda, que você não pagará e nem será remunerado(a) por sua
participação. Garantimos que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão
ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

O benefício esperado será em forma de informações importantes na descrição
de alterações oculares em indivíduos que participarão do estudo, assim como de outros
que poderão se beneficiar dessas informações, e facilitar o estudo e conhecimento da
coriorretinopatia serosa central e BALAD.

Quanto aos riscos possíveis a essa pesquisa referem-se à divulgação de
informações confidenciais e de imagens dos participantes desse estudo. Para minimizar
esses riscos, esclarecemos que suas informações serão utilizadas somente para os fins
dessa pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de

modo a preservar a sua identidade, bem como limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa, e não divulgação de seus nomes, através da colocação de siglas iniciais a fim de preservar a identidade dos indivíduos que se disporem a entrar no projeto.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar: através da pesquisadora ~~Raphaela Masetto, Caride Eugani,~~ Avenida Alberto Carazzai, número 1509, (43)3524-1600, raphaelacadide@icloud.com, Cornélio Procópio-PR e com orientador Professor Doutor Antônio Marcelo Barbante ~~Casella,~~ avenida Bandeirantes, n° 500, sala 109, Vila Ipiranga, Londrina – PR ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao prédio do LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ___ de _____ de 20__.

Pesquisador Responsável

Eu, _____ (colocar nome por extenso do participante da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

ANEXO C

Artigo publicado na revista American Journal of Ophthalmology Case Reports em

07/09/2022

American Journal of Ophthalmology Case Reports 28 (2022) 101690



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Ophthalmology Case Reports

journal homepage: www.ajocasereports.com/



Case series bacillary layer detachment associated with acute central serous chorioretinopathy in patients with COVID-19

Raphaela M. Fuganti^a, Antonio M. Casella^{a,*}, Luiz Roisman^b, Claudio Zett^c, Maurício Maia^b, Michel E. Farah^b, Luiz H. Lima^b

^a Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil

^b Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile

1. Introduction

An outbreak of coronavirus disease (COVID-19) that emerged in China resulted in a global pandemic, and the new severe acute respiratory syndrome is caused by a type of coronavirus, SARS-CoV-2.¹ COVID-19 is contagious, and most patients are either asymptomatic or have mild symptoms. Its progression can lead to acute respiratory distress syndrome and even death, and the most common symptoms are fever, cough, fatigue, and dyspnea.¹ Ocular findings have been associated with COVID-19 infection, and vitritis, inner and outer retinal lesions, and retinal vascular occlusions represent the retinal features already reported in the literature.²⁻⁵

Central serous chorioretinopathy (CSC) is a multifactorial chorioretinal disease related to several clinical manifestations mainly in its acute phase, where we find macular neurosensory detachment associated with subretinal fluid, with or without retinal pigment epithelial detachment (PED).^{6,7}

Following the start of the COVID-19 pandemic, the incidence of anxiety disorders has increased in the worldwide population.^{8,9} In addition, patients with COVID-19 have been treated with corticosteroids since they decrease the need for mechanical ventilation in those with respiratory function deterioration.¹⁰ Endothelial dysfunction and generalized tissue stress occur in patients with COVID-19, and, therefore, the use of a high dose of steroids becomes critical for these patients' recovery.¹⁰ Corticosteroid exposure and anxiety disorders are known risk factors for CSC development.^{6,7}

We report two patients with COVID-19 who were treated with corticosteroids and developed typical clinical features of CSC seen on optical coherence tomography (OCT) associated with bacillary layer detachment (BALAD) and fibrin accretion. In both cases, the patients were tested for SARS-CoV-2 and underwent other serologic tests at the onset of the systemic clinical picture of COVID-19 and not at the onset of

visual symptoms. These patients had no remarkable past medical or ocular history, and no contact with animals, including cats.

2. Findings

2.1. Case 1

Case 1 was that of a 41-year-old Caucasian man who presented with unilateral acute visual loss on the 13th day of a SARS-CoV-2 infection, shortly after the introduction of a daily dose of 8 mg of oral dexamethasone.

The best-corrected visual acuity (BCVA) was 20/20 in the right eye and 20/40 in the left eye. Biomicroscopy of the anterior segment, pupillary reactions, and intraocular pressure were normal, and no vitreous cells were observed in both eyes. Fundus examination was unremarkable in the right eye and showed pigmentary changes and a serous macular detachment associated with a yellowish discoloration beneath the neurosensory elevation in the left eye. Within the macular area, B-scan spectral-domain OCT (Cirrus 6000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) of the left eye showed a large volume of subretinal fluid, a pigment epithelium detachment (PED) in the foveal area, and hyperreflective material accretion within the subretinal space and intraretinal cavity corresponding to BALAD (Fig. 1). The choroidal thickness was increased in both eyes.

Laboratory tests showed a normal complete blood count (CBC), and chest and sinus X-rays were unremarkable. The patient's C-reactive protein (CRP) level (2.26 mg/L) was increased.

During the follow-up and after corticosteroid discontinuation, the imaging features of CSC progressively resolved along with BALAD on OCT, and a large volume of hyperreflective material accretion appeared in the subretinal space of the left eye. By 3 months follow-up, the subretinal fluid spontaneously and completely resorbed (Fig. 2), and the

* Corresponding author. Londrina State University, Avenida Robert Koch, 60, Londrina, Paraná, CEP 86038-440, Brazil.
E-mail address: mbcasella@gmail.com (A.M. Casella).

<https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101690>

Received 4 February 2022; Received in revised form 6 August 2022; Accepted 21 August 2022

Available online 7 September 2022

2451-9936/© 2022 Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

BCVA of the left eyes improved to 20/25.

2.2. Case 2

Case 2 was that of a 43-year-old Caucasian woman who presented with visual loss in her right eye 20 days after diagnosis of COVID-19 and 5 days after completion of treatment for pneumonia secondary to the SARS-CoV-2 infection. Her therapy included chest computed tomography performed in another service and use of antibiotics and high doses of dexamethasone intravenously (10 mg/day) and orally (8 mg/day).

On examination, the BCVA was 20/40 in the right eye and 20/20 in the left eye. Biomicroscopy of the anterior segment, pupillary reactions, and intraocular pressure were normal, and no vitreous cells were observed in both eyes. The fundus examination was normal in the left eye and showed pigmentary changes and a serous macular detachment in the right eye. A color fundus photograph of the right eye showed a yellowish discoloration beneath the neurosensory detachment. Within the macular area, B-scan spectral-domain OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany) of the right eye showed a large volume of subretinal fluid associated with a small and shallow parafoveal PED and BALAD. Hyperreflective material accretion was depicted within the subretinal space and intraretinal cavity corresponding to the BALAD (Fig. 1). The choroidal thickness was increased in both eyes.

Laboratory tests showed a normal CBC, and chest and sinus X-rays were unremarkable, since the patient had been treated previously for pneumonia. The patient's CRP level (6.95 mg/L) was increased.

During the follow-up and after corticosteroid discontinuation, the imaging features of CSC progressively resolved along with BALAD and hyperreflective material accretion (Fig. 3). At 1-month follow-up, the BCVA of the right eye improved to 20/20.

3. Discussion

COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus is a contagious

disease, and most patients are either asymptomatic or have mild symptoms. However, the progression of COVID-19 can lead to severe forms of disease, resulting in acute respiratory distress syndrome and even death.¹ The disorder infects host cells in the lung parenchyma, where the virus spreads, causing lesions and an intense immune response as systemic symptoms such as fever, cough, fatigue, and dyspnea appear.^{11,12} In severe COVID-19, corticosteroid therapy is recommended to control systemic manifestations, including the cytokine storm. However, corticosteroid therapy may induce micro-thrombus formation and increases blood viscosity by inducing platelet aggregation and vasoconstriction.^{13,14}

CSC occurs or is aggravated by corticosteroid administration regardless of its route of administration, and this drug is considered an important risk factor for disease development. Impaired vascular autoregulation by increased adrenergic receptor transcription, steroid-induced systemic hypertension, and a prothrombotic effect are possible mechanisms related to CSC development in patients treated with corticosteroid therapy.¹⁵⁻¹⁸ CSC is characterized by congestion, hyperpermeability, and thickening of the choroid leading to dysfunction of the retinal pigment epithelium (RPE), responsible for the blood-retinal barrier. The loss of its integrity leads to subretinal fluid accumulation and consequently marked loss of central macular vision.¹⁹ In its acute form, CSC is characterized by sudden loss of central vision, neurosensory macular detachment with or without a PED, focal or multifocal RPE changes, and increased thickness and hyperpermeability of the choroid.¹⁹⁻²¹

Few previously reported studies have described the development of CSC in COVID-19. Abrishami et al. reported three cases of bilateral CSC²² and Amulya and Thanuja one unilateral case,²³ all not associated with corticosteroid use. In the first report, all three cases improved after treatment, two cases with steroidal anti mineralocorticoid and one case by photodynamic therapy.²² In the second article, the patient improved without treatment.²³

Other studies have reported two cases of bilateral CSC after

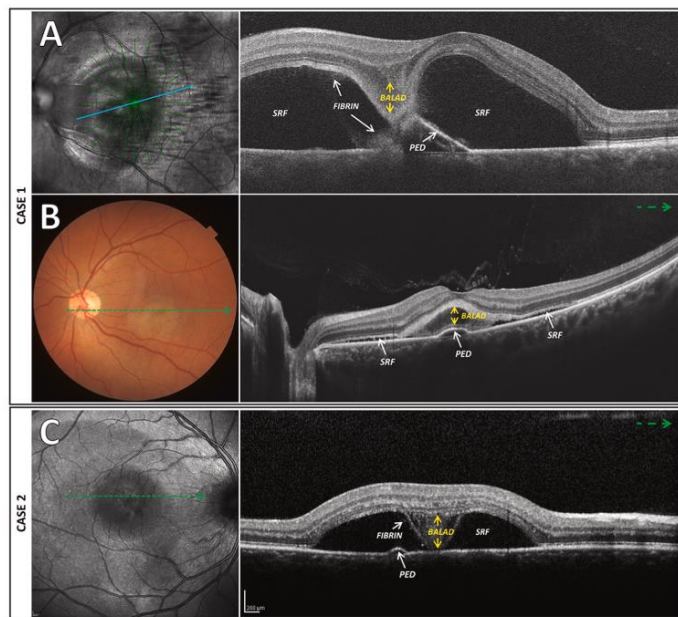


Fig. 1. Case 1. (A) B-scan spectral-domain optical coherence tomography of the left eye shows a large volume of subretinal fluid (SRF), a pigment epithelial detachment (PED) in the foveal area, fibrin, and bacillary layer detachment (BALAD). (B) Case 1. After 10 days, more defined BALAD, PED, and SRF are seen in the respective color fundus photographs. Case 2. (C) After 20 days of COVID-19, BALAD, PED, and SRF are well-defined. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

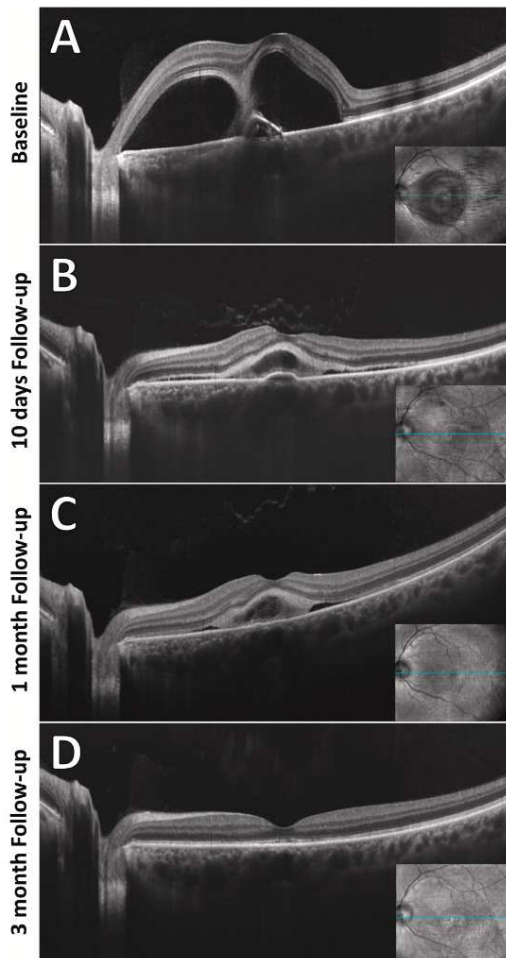


Fig. 2. Case 1 Follow-up. (A, B, C, D) B-scan spectral-domain optical coherence tomography images of the left eye show progressive resolution of BALAD, PED, subretinal fluid, and hyperreflective material accretion in the subretinal space at (B) 10-days, (C) 1-month, and (D) 3-months.

treatment with a corticosteroid, one in a 38-year-old woman with blurred vision bilaterally after 1 month of infection with COVID-19²⁴ and the other, in a 38-year-old man with subacute onset of central visual loss.²⁵ In two other cases, the CSC was unilateral after COVID-19 treatment with inhaled and oral steroids, one in a 42-year-old woman²⁶ and another in a 27-year-old woman.²⁷ In all of these cases, subretinal fluid was observed but without fibrin formation or subretinal fibrin material (SRFM).^{22–27}

In a randomized, retrospective study, of 100 patients evaluated post-recovery from COVID-19, 19 had ocular manifestations, and 2 of them had CSC. However, there is no information on whether these patients were treated with corticosteroids or had a history of eye disease.²⁸

In contrast to all these studies, our cases are unique and demonstrated novel CSC OCT imaging in patients with COVID-19 as BALAD and fibrin accretion in the subretinal space. Fibrin or SRFM has been

identified previously in CSC,^{15,29} posterior uveitis cases such as Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease,³⁰ age-related macular degeneration, acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, unilateral acute idiopathic maculopathy, pre-eclampsia, retinochoroiditis secondary to toxoplasmosis and ocular trauma, sympathetic ophthalmia,^{31,32} but nothing like these cases that we reported.

The excessive choroidal hyperpermeability and RPE ruptures associated with CSC may allow a large molecule from the sub-RPE space (such as fibrin) to enter the subretinal space.³² In CSC, SRFM has been described as overlying the RPE defects on OCT and corresponding to the leakage on fluorescein angiography.³² Conversely, in VKH disease, SRFM may represent inflammatory debris or macrophages encompassing shed outer segments.³⁰

The OCT imaging and natural history of the current cases indicate the occurrence of BALAD. It is postulated that the BALAD septum is composed of fibrin-like inflammatory products, since they promptly resolve following corticosteroid therapy.³²

In a recent literature review, of the 164 cases of BALAD described, two were associated with CSC, i.e., one case of fibrinous CSC and one case of CSC secondary to a complication from systemic lupus erythematosus with severe hypertension and renal failure.²⁹

Those authors also documented a high proportion of choroidal thickening associated with BALAD, as we observed, but different from the fibrinous CSC. This one is characterized by the presence of exudative detachment and subretinal fibrin deposition like as a ring- or doughnut-shaped area with a pellucid central area surrounded by grayish-white exudates and a yellowish lesion with a translucent dark spot, that has already been reported as retinal dipping and fibrinous exudation with a translucent lesion in OCT.³² As in our case, there were no inflammatory signs in the anterior chamber and vitreous, but they differ in the fluidity of the retinal detachment. Our case had a great deal of fluidity, whereas in fibrinous CSC there is little. Another sign refers to the presence of dark spotting within the subretinal fibrin exudate seen in eyes with fibrinous CSC and the presence of a hyporeflective vacuole amid the cloud-like hyperreflective fibrin.³³

In the current cases, a split at the level of the photoreceptor inner segment (IS) formation of an intraretinal cavity associated with choroidal thickening (present in 93.8% of BALAD cases) was identified.²⁹ In addition, the prompt functional improvement and structural recovery of the BALAD also were observed in our cases. As Cicinelli et al. reported, our patients also had rapid restoration of the outer retina and improvement in visual acuity.³¹

Furthermore, the development of BALAD may be related to the severe and acute choroidal exudation in the subretinal space that extended into and exceeded the photoreceptor IS tensile strength, which split the myoid layer and separated it from the ellipsoid zone.²⁹ Ledesma-Gil et al. reported a substantial increase in subretinal fluid and associated subfoveal BALAD in a case of CSC treated with half-fluence, half-dose verteporfin photodynamic therapy.³⁴ BALAD also was described in a case of peripapillary pachychoroid syndrome.³⁵ Nevertheless, our cases represent the first report of BALAD in typical treatment-naïve CSC cases.

SARS-CoV-2 acts on macrophages and other myeloid cells by triggering the assembly of a proinflammatory protein complex through interleukin activation. The synthesis of interleukin-6 induces an increase in CRP and is an important proinflammatory agent in the cytokine storm in COVID-19.¹² In the current cases, although no inflammation was seen during ocular examinations, such as the presence of both anterior chamber and anterior vitreous cells, flares, and vitreous opacities, laboratory workups showed increased levels of CRP. Increased CRP in the blood is a marker of inflammation that can result from several disorders ranging from infection to cancer.²⁹ Inflammation and elevated plasma levels of CRP have prothrombotic effects by enhancing tissue factor and fibrin expression. Fibrin is involved in inflammatory processes, and generation of a stable fibrin network is necessary for sufficient inflammation control.^{29,34}

Despite little evidence, we speculated that the occurrence of BALAD

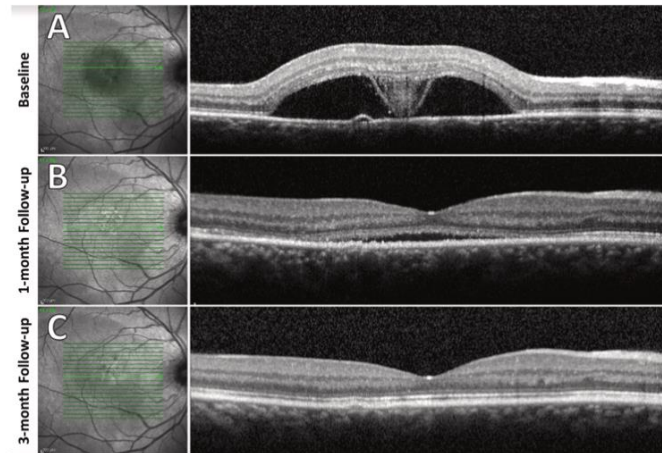


Fig. 3. Case 2 Follow-up. (A, B, C) B-scan spectral-domain optical coherence tomography images of the right eye show progressive resolution of the BALAD, PED, subretinal fluid and hyperreflective material accretion in the subretinal space at (B) 1 month and (C) 3 months.

and large amount of fibrin accretion in the current CSC cases may be related to the systemic inflammatory condition observed in patients with COVID-19. Additionally, both patients were treated with high levels of systemic steroids. The combination of the systemic inflammatory state and high steroid administration also can be related to these unique features.

4. Conclusions

We report two patients with COVID-19 treated with corticosteroids who developed typical acute CSC findings on imaging associated with BALAD and fibrin accretion. The development of BALAD and large amounts of fibrin in our cases may be related to the severe systemic inflammatory reaction that occurs in patients with COVID-19. These features broaden the causality spectrum of BALAD and vision losses that can follow acute CSC presentation.

Publication originality statement

We confirm this publication is original.

Patient consent

The patients provided written consent for publication of this case series. This study was granted a Certificate of Ethical Appraisal of the Federal University of São Paulo.

Acknowledgements and disclosures funding

No funding or grant support was received for this study.

Authorship

All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for Authorship.

Declaration of competing interest

The following authors have no financial disclosures: RMF, AMC,

LHL, LR, CZ, MM, and MEF.

Acknowledgments

None.

References

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
- Chandra S, Flanagan D, Hingorani M, Lotery A, Sivaprasad S. COVID-19 and ophthalmology: a brief summary of the literature. *Eye*. 2020;1–3.
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:575–578.
- Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort Jr R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1610.
- Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, et al. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1298–1300.
- Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):361–363.
- Spaide RF, Campes L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2070–2079.
- Goularte JF, Serafim SD, Colombo R, et al. COVID-19 and mental health in Brazil: psychiatric symptoms in the general population. *J Psychiatr Res*. 2021;132:32–37.
- Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111.
- van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;14(1):696.
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*. 2020;94:44–48.
- Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9.
- Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: a review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222, 108634.
- Karn M, Yonghang S, Ghimire S. Corticosteroids in COVID-19: we should be mindful of their acute toxicities. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(10):1301–1302.
- Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new pathophysiology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82–118.
- Daruich A, Matet A, Marchionno L, et al. Acute central serous chorioretinopathy: factors influencing episode duration. *Retina*. 2017;37(10):1905–1915.
- Ersöz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M. Patient characteristics and risk factors for central serous chorioretinopathy: an analysis of 811 patients. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(6):725–729.
- Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology*. 2008;115(1):169–173.

19. Mansour AM, Koaik M, Lima LH, et al. Physiologic and psychologic risk factors in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(6):497–507.
20. Singh SR, Iovino C, Zur D, et al. Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers. *Br J Ophthalmol*. 2020 Dec 7. [bjophthalmol-2020-317422](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317422).
21. Roisman L, Lavinsky D, Magalhaes F, et al. Fundus autofluorescence and spectral domain OCT in central serous chorioretinopathy. *J Ophthalmol*. 2011, 706849.
22. Abrishami M, Daneshvar R, Shoeibi N, et al. Pachychoroid spectrum disorder findings in patients with coronavirus disease 2019. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2021; 13:2021, 4688764.
23. Amulya GP, Thanuja GP. Central Serous Retinopathy in a Post COVID-19 Asymptomatic Healthcare Worker at a Tertiary Care Hospital: A Unique Case Report. In: *Ophthalmol Res Int. J.* vol. 14. 2021:23–27.
24. Mahjoub A, Dleni A, Romdhane A, et al. Bilateral central serous chorioretinopathy post-COVID-19. *J Fr Ophthalmol*. 2021;44(10):1484–1490.
25. Mohd-Alif WM, Nur-Athirah A, Hanapi MS, et al. Multiple central serous chorioretinopathy following COVID-19 infection. a case report and literature review. *Cureus*. 2022;14(3), e23246.
26. Sanjay S, Gowda PB, Rao B, et al. Old wine in a new bottle—post COVID-19 infection. *central serous chorioretinopathy and the steroids*. 2021;14(1):14, 11.
27. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Retinal manifestations in patients following COVID-19 infection. A consecutive case series. 2021;69(5):1275–1282.
28. Tohamy D, Sharaf M, Abdelazeem K, et al. Ocular manifestations of post-acute COVID-19 syndrome, upper Egypt early report. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14: 1935–1944.
29. Ramtohul P, Engelbert M, Malclès A, et al. Bacillary layer detachment: multimodal imaging and histologic evidence of a novel optical coherence tomography terminology: literature review and proposed theory. *Retina*. 2021;41(11): 2193–2207.
30. Liu XY, Peng XY, Wang S. Features of optical coherence tomography for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2016;36:2116–2123.
31. Cicinelli MV, Giuffrè C, Marchese A, et al. The bacillary detachment in posterior segment ocular diseases. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(4):454–456. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.12.003>.
32. Rajesh B, Kaur A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Vacuole' sign adjacent to retinal pigment epithelial defects on spectral domain optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy associated with subretinal fibrin. *Retina*. 2017;37: 316–324.
33. Lyu Y, Li X, Gong Y. Multimodal imaging in fibrinous central serous chorioretinopathy compared with exudative maculopathy. *Ophthalmologica*. 2020; 243(5):360–369. <https://doi.org/10.1159/000504052>. Epub 2020Jan31. PMID: 32008002.
34. Ledesma-Gil G, Desmettre T, Mainster MA. Bacillary layer detachment after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep*. 2021 Sep 20. Epub ahead of print.
35. Ramtohul P, Comet A, Denis D. Bacillary layer detachment in peripapillary pachychoroid syndrome. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(6):587.

ANEXO D

Outras publicações produzidas durante programa de pós-graduação em Ciências da Saúde

Artigo enviado para publicação ao Retina em 12/2022

**USE OF THE COSINE LAW TO CHOOSE THE CORRECT FORCEPTS
SHAFT LENGTH FOR MACULAR SURGERY IN HIGHLY MYOPIC EYES**

ANDERSON TEIXEIRA,^{*} CAMILA SALAROLI,[‡] RAPHAELA M. FUGANTI,[†]

ANTÔNIO MARCELO B. CASELLA[†]

From the ^{*}Medical School, Catholic University of Brasília, Brasília, DF, Brazil;
[†]Medical School, State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil; and [‡]Clínica de
Olhos Teixeira Pinto, Brasília, DF, Brazil.

Reprint requests: Anderson Teixeira, Universidade Católica de Brasília, Câmpus
Taguatinga, QS 07 Lote 01, EPCT, Taguatinga, Brasília, DF, Brazil, 71966-700. Phone:
61-3356-9416. E-mail: anderson.lbo@uol.com.br

No grant money was received for this research.

The authors have no conflicting interests to declare.

Key words: High Myopia, Vitrectomy, Forceps, Macular Surgery

Brief summary statement: Using the cosine law to estimate the distance between the sclerotomy to the fovea. This analogy between the Pythagorean Theorem using the axial a-scan measurement, distance between the central cornea to the sclerotomy and distance between the sclerotomy-fovea can estimate the needed lengths of the forceps for myopic eyes.

UNCORRECTED PROOF

Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Abstract

Purpose: To demonstrate a mathematical analogy between the Pythagorean theorem using the axial a-scan measurement, i.e., the distance between the central cornea and the sclerotomy, and the lengths of the forceps in eyes of patients with all axial lengths.

Methods: We used the Pythagorean equation ($c^2 = a^2 + b^2$) to calculate the adequate shaft length of the forceps to use in macular surgery, especially in highly myopic eyes, where c^2 represents the axial length (hypotenuse); b^2 the sum of the corneal ray and distance between the corneal limbus and the sclerotomy (base side); and a^2 the distance between the sclerotomy and the fovea (perpendicular side).

Results: We reproduced the cosine law to estimate the distance between the sclerotomy and the fovea. The distance between the sclerotomy and the foveal area is shorter than the axial length and can become smaller based on the distance from the sclerotomy to the corneal limbus.

Conclusion: This simple mathematical formula is useful when performing surgery in highly myopic eyes, in which there can be difficulties reaching the macular area.

When treating myopic traction maculopathy, removing the epiretinal membranes and internal limiting membrane (ILM) peeling play a critical role in the treatment of this challenging pathology.^{1,2} Besides the retinal thinning and friability, the removal is technically challenging,³ and complications during this maneuver and the use of unmatched intraocular instruments for long eyes are well-described in the literature.⁴ The surgery starts before the procedure, when it is necessary to select the optimal surgical instruments of suitable lengths for patients with eyes with long axial lengths. Choosing the correct forceps with appropriately long shafts with long tips is crucial to the surgical success.⁵

The Pythagorean theorem, the well-known geometric theorem that the sum of the squares on the legs of a right triangle (Figure 1A) is equal to the square of the hypotenuse, in familiar algebraic notation, $a^2 + b^2 = c^2$.

In this study, we demonstrate a mathematical analogy between the Pythagorean theorem using the axial a-scan measurement and the lengths of the forceps in patients with eyes with long axial lengths.

Methods

A-scan ultrasonography and an optical technique, partial coherence interferometry biometry, are commonly used to measure the axial lengths by many surgeons worldwide during preoperative evaluations of cataracts and intraocular lens power calculations. Basically, it is a measurement of the distance between the central cornea and the foveal area.

Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The cosine law, facilitates computation of the length of any side of any triangle, given the lengths of the other two sides and the angle between them. If the angle between the other sides is a right angle, the cosine law reduces to the Pythagorean equation. One side of the triangle is the a-scan axis measurement (c^2) and the other side of the triangle (b^2) is approximately the corneal rays with addition of the sclerotomy wound location (Figure 1B).

The average normal white-to-white corneal diameter is precise and accurate, and white-to-white measurements are possible using many topographic systems. The sclerotomy wound location is pre-determined between 3 to 4 mm from the corneal limbus, depending on if the patient is phakic (4 mm) or pseudophakic (3 mm). It is possible to increase the distance between the corneal limbus to the sclerotomy in highly myopic eyes (6 mm).^{6,7} Assuming that the white-to-white measurement is the corneal diameter, the diameter is twice that of the ray and by knowing the sclerotomy wound location (3, 4, or 6 mm) mathematically we can define one side of the triangle using the formula $b^2 = (d + e)^2$ (Figure 1B,C).

In summary, the hypotenuse is the axial length, the base side is the sum of the corneal ray and the distance between the corneal limbus and sclerotomy, and the perpendicular side is the distance from the sclerotomy to the fovea.

Results

Using the Pythagorean equation, the distance from the sclerotomy to the foveal area is shorter than the axial length. As far the sclerotomy wound is from the corneal limbus smaller is the forceps length instrument needed. Table 1 shows the results with different eye axial lengths and different distances from the corneal limbus to the sclerotomy wound and table 2 shows the length of common standard and special long forceps

Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

commercially available. A simple linear regression model statistic yields a prediction formula, i.e., $r^2 = 0.99$ in all sclerotomy distances (Figure 2). The following are the formulas for the three distances from the limbus:

- sclerotomy 3 mm from the limbus: $y = 1,0564x - 3,1295$ ($r^2 = 0.99$)
- sclerotomy 4 mm from the limbus: $y = 1,0712x - 3,9249$ ($r^2 = 0.99$)
- sclerotomy 6 mm from the limbus: $y = 1,1085x - 5,8766$ ($r^2 = 0.99$)

Conclusion

The current results suggested that the length of the retinal and vitreous instruments can be chosen based on the axial diameter of the eye. This information is useful for choosing the correct forceps to reach the posterior pole in highly myopic eyes. In addition, it may be possible to preoperatively predict eyes in which the surgical instruments cannot reach the posterior pole (fovea). An option to extend the distance between the corneal limbus to the sclerotomy to 6 mm might be a good option to avoid using instruments with long shafts.⁶

Using the Pythagorean equation, we proved mathematically the distance between the sclerotomy to the fovea area is always smaller than the axial diameter of the eye (center of the cornea to the fovea). The longer the distance is between the corneal limbus and the sclerotomy, the shorter the needed instrument are (Table 1). Consequently, in some cases, surgeons would not need special instruments to perform a surgery (**see video, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/IAE/B904>**). In addition, the white-to-white corneal limbus measurement are safety measures used by anterior segment surgeons that are safe and well-validated.⁷⁻⁹ We can validate these measurements in both eyes because the fovea is temporal to the optic disc.

Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Considering the analogy between the Pythagorean equation and the ocular measurements described in the current study, it may be possible to predict the surgical instruments that can reach the posterior pole preoperatively. Surgeons need to add the size/dimensions of the external parts of the microcannula /trocar system, because that size will increase the length of the instruments by 3 mm (Figure 3).

The limitation of this study is that it is a theoretical mathematical analogy. However, the distance between the sclerotomy and the fovea calculated by measuring it on axial a-scan may be a clinical criterion to determine the correct instrument to use. Although this mathematical technique would be theoretically safe to use in clinical practice, further studies are required to validate the thesis.

In conclusion, this study showed that the association between a mathematical theory and eyes can predict the lengths of instruments appropriate for performing vitrectomy in highly myopic eyes.

References

1. Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y. Reoperation for persistent myopic foveoschisis after primary vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:414–417.
doi:10.1016/j.ajo.2005.09.009
2. Uemoto R, Yamamoto S, Tsukahara I, Takeuchi S. Efficacy of internal limiting membrane removal for retinal detachments resulting from a myopic macular hole. *Retina* 2004;24:560–566. doi:10.1097/00006982-200408000-00009
3. Kwok AK, Lai TY. Internal limiting membrane removal in macular hole surgery for severely myopic eyes: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:885–889. doi:10.1136/bjo.87.7.885
4. Gao X, Ikuno Y, Nishida K. Long-shaft forceps for membrane peeling in highly myopic eyes. *Retina*, 2013;33:1475-1476. doi:10.1097/IAE.0b013e318297f85b
5. Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, Lecuen N, et al. Paracentral retinal holes occurring after macular surgery: incidence, clinical features, and evolution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1137–1142. doi:10.1007/s00417-012-1935-6
6. Iwama Y, Ikeda T, Nakashima H, Matsumoto E, et. Al. Extending the limbus-to-cannula distance to 6.0 mm during pars plana vitrectomy in highly myopic eyes. *Retina* 2022;42:1190-1202. doi:10.1097/IAE.0000000000003025
7. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2005;24:259-261. doi:10.1097/01.icc.0000148312.01805.53

8. Hashemi H, KhabazKhoob M, Yazdani K, Mehravaran S, Mohammad K, Fotouhi A. White-to-white corneal diameter in the Tehran Eye Study. *Cornea* 2010;29:9-12. doi:10.1097/ICO.0b013e3181a9d0a9

9. Salouti R, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Ghoreyshi M, Salouti R. Comparison of horizontal corneal diameter measurements using Galilei, EyeSys and Orbscan II systems. *Clin Exp Optom* 2009;92:429–433. doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00407.x

Figure legends

Fig. 1. A, Pythagorean theorem, based on the cosine law. B, The schematic analogy using the eye and the Pythagorean theorem, where a^2 is the distance from the sclerotomy to the fovea, b^2 is the distance from the central cornea to the sclerotomy size, and c^2 is the axial length of the eye. C, The schematic analogy to calculate b^2 in summary is the cornea ray plus the distance from the corneal limbus to the sclerotomy.

Fig. 2. Simple linear regression

Fig. 3. The image shows the size/dimensions of the external parts of the DORC 27-gauge microcannula/trocar system.

Supplemental Video file 1.mp4 – named: Simplify the right forceps for high myopia
WHATSAPP.mp4

Table 1. Distance between the wound sclerotomy to the fovea using the Pythagorean Theorem

Axial length, mm	Distance Between wound sclerotomy to the fovea			Means corneal ray	Suggested minimum length forceps**
	3mm*	4mm*	6mm*		
24	22.25	21.82	20.78	6mm	24.82
26	24.39	24.00	23.07	6mm	27.00
28	26.51	26.15	25.30	6mm	29.15
30	28.62	28.28	27.50	6mm	31.28
32	30.71	30.40	29.66	6mm	33.40
34	32.79	32.50	31.81	6mm	35.50

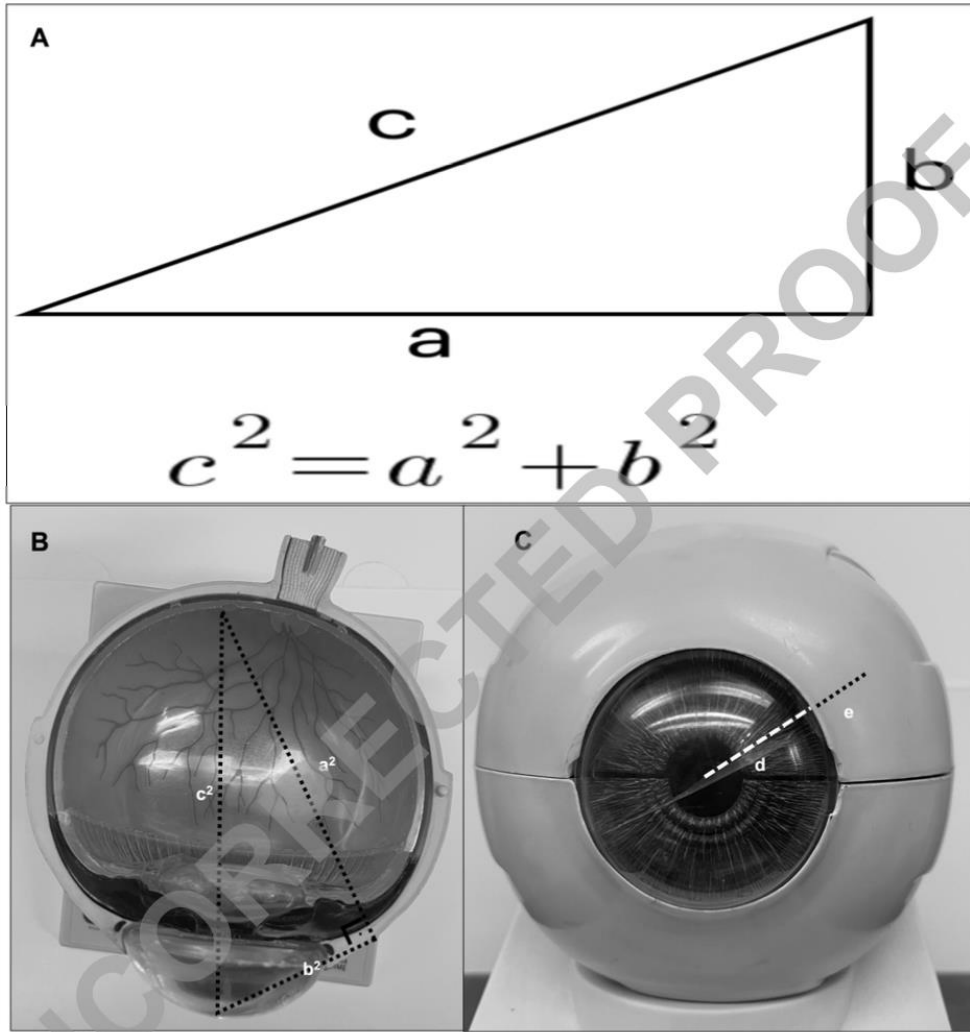
* Distance from the corneal limbus to the sclerotomy wound

** Add 3mm to the length because of the microcanula/trocar system size (4mm distance from the corneal limbus)

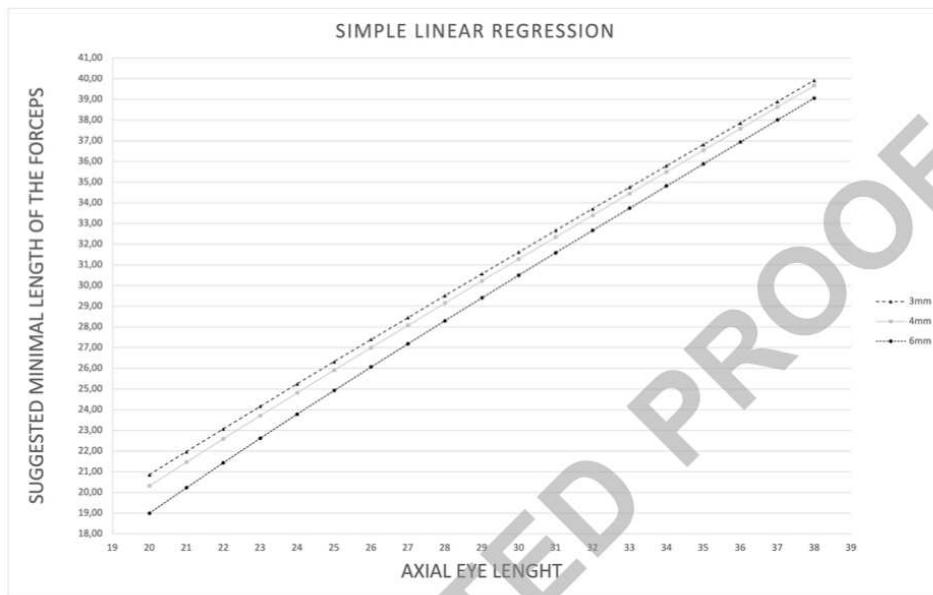
Table 2. Commercial Standard and High length forceps into the global marketing

Branch	Forceps	Gauge	Standard (mm)*	High Myopic (mm)*
Grieshaber DSP	End Grasping	20 and 23	32	---
(Revolution or		25	30	---
Advanced)		25 plus	27	---
		27	26	---
	MAXGrip	20 and 23	31	---
		25	29	---
		25 plus	26	---
		27	26	---
B&L/Synergetics	Fine Tip Eckardt	23 and 25	32	37
	Microserrated	23 and 25	32	37
DORC	Eckardt End-gripping	23 and 25	36.3	40
Katalyst	All lines	20 to 27	32	---
Eye Technology	End-gripping ILM	23 and 25	32	36
Eye Technology	Serrated	23 and 25	32	36
Eye Technology	Long End-gripping	23 and 25	32	36

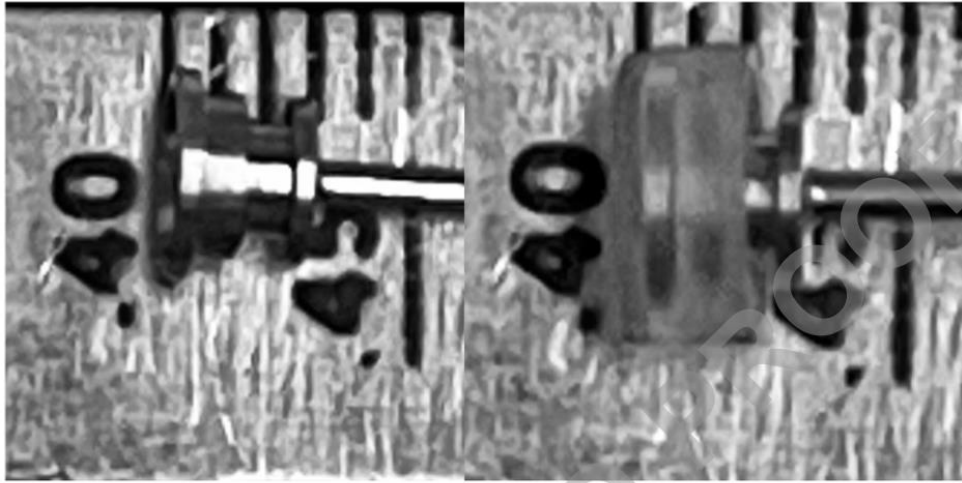
* Information provided by the industry



Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.



Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.



UNCORRECTED

Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.