



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

TAUAN DE OLIVEIRA

**CONCORDÂNCIA ENTRE A ANGIOGRAFIA POR OCT E A
AVALIAÇÃO MULTIMODAL NA DETECÇÃO DE
NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE NO DESCOLAMENTO
DO EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA**

**Goiânia
2019**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

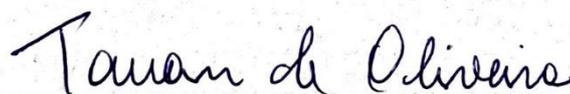
Nome completo do autor: Tauan de Oliveira

Título do trabalho: Concordância entre a Angiografia por OCT e a Avaliação Multimodal na detecção de Neovascularização de Coroide no Descolamento do Epitélio Pigmentado da Retina

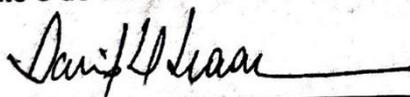
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento **SIM** **NÃO**¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 02/07/2019.

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

TAUAN DE OLIVEIRA

**CONCORDÂNCIA ENTRE A ANGIOGRAFIA POR OCT E A
AVALIAÇÃO MULTIMODAL NA DETECÇÃO DE
NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE NO DESCOLAMENTO
DO EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

**Goiânia
2019**

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

de Oliveira, Tauan

Concordância entre a Angiografia por OCT e a Avaliação Multimodal na detecção de Neovascularização de Coroide no Descolamento do Epitélio Pigmentado da Retina [manuscrito] / Tauan de Oliveira. - 2019.

xx, 85 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, lista de figuras.

1. Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica. 2. Imagem Multimodal. 3. Descolamento do Epitélio Pigmentado da Retina. 4. Angiografia com Indocianina Verde. 5. Angiografia com Fluoresceína. I. Leonardo Cruvinel Isaac, David, orient. II. Título.

CDU 617.7

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Tauan de Oliveira**. Aos vinte e cinco dias do mês de junho de 2019, às 09:00 horas, reuniu-se no Auditório do CEROF a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada **“AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA ENTRE A ANGIOGRAFIA POR OCT E A AVALIAÇÃO MULTIMODAL NA DETECÇÃO DE NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE NO DESCOLAMENTO DO EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA”**, como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Mestre, área de concentração **DINÂMICA DO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac**, iniciando os trabalhos concedeu à palavra ao candidato, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir o candidato durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato aprovado ou reprovado.

Banca Examinadora

Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac - Presidente
Prof. Dr. Marcos Pereira Ávila – Membro
Prof. Dr. Álcio Coutinho de Paula – Membro
Prof. Dr. José Ricardo Costa – Membro
Prof. Dr. Leopoldo Magacho Santos Silva – Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovado

APROVADO

APROVADO

APROVADO

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Tauan de Oliveira** Habilitada () Não habilitada. Nada mais havendo a tratar, eu, **Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac** lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Assinatura:

Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac - Presidente
Prof. Dr. Marcos Pereira Ávila – Membro
Prof. Dr. Álcio Coutinho de Paula – Membro
Prof. Dr. José Ricardo Costa – Membro
Prof. Dr. Leopoldo Magacho Santos Silva – Suplente

David Isaac

Ávila

Álcio

José Ricardo Costa

Leopoldo Magacho Santos Silva

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Concordância entre a angiografia por OCT e a avaliação multimodal na detecção de neovascularização de coróide no descolamento do epitélio pigmentado de retina.

Tauan de Oliveira

Tauan de Oliveira

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno(a): Tauan de Oliveira

Orientador(a): Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac

Membros:

1. Prof. Dr. Marcos Pereira Ávila

2. Prof. Dr. Alcio Coutinho de Paula

3. Prof. Dr. José Ricardo Costa

4. Prof. Dr. Leopoldo Magacho Santos Silva (suplente)

Data: 25/06/2019

Dedico este trabalho...

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, que é dono de tudo o que sou e que possuo. A Ele ofereço todas as minhas ações e sacrifícios.

Ao meu mentor, Professor Doutor David Leonardo Cruvinel Isaac, é uma imensa honra tê-lo como orientador e exemplo por todos esses anos. Sou eternamente grato pela confiança depositada em mim e pela paciência durante a orientação.

Ao Professor Doutor Marcos Ávila, Professor Titular e chefe do serviço de oftalmologia da UFG, pela oportunidade de aprender com o senhor, o que contribuiu imensamente para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos Doutores Arnaldo Cialdini e José Maurício Garcia, pelos ensinamentos e auxílio nas etapas desta pesquisa.

À banca examinadora da qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa.

A todos os professores do CEROF, que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado, os quais me trouxeram até este momento. Foi um privilégio tê-los como meus professores.

Aos meus amigos, colegas de residência e funcionários do CEROF, pelo privilégio do convívio e apoio no desenvolvimento desta dissertação.

À estatística Natasha, pela orientação nas análises estatísticas.

À equipe do CBCO, pelo apoio na busca de pacientes e auxílio na realização dos exames.

Aos meus pais, Túlio e Patrícia, por tudo que vocês têm me dado. Mais do que a educação formal que vocês me ofereceram e que sempre se

esforçaram para que fosse a melhor, a formação humana foi o que de mais importante vocês fizeram por mim. A vocês devo minha vida, minha saúde, meu caráter.

Aos irmãos Tainan e Túlio Júnior, presentes que Deus me deu. Especiais e fundamentais para o desenvolvimento da minha pessoa. Não consigo imaginar minha vida sem vocês.

Finalmente, agradeço à minha mulher, Maria Cláudia, que sempre me apoiou e na qual encontro a graça necessária para continuar essa caminhada. Obrigado por ser fonte de verdadeira alegria e felicidade em minha vida.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	XII
FLUXOGRAMA.....	XIV
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XV
TERMOS EM LÍNGUA ESTRANGEIRA	XVII
RESUMO.....	XIX
ABSTRACT.....	XX
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. DESCOLAMENTO DO EPITÉLIO PIGMENTADO (DEP)	3
2.1.1. DEP DRUSENOIDE	4
2.1.2. DEP SEROSO	6
2.1.3. DEP VASCULARIZADO	9
2.2. NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE	11
2.2.1. DEFINIÇÃO	11
2.2.2. DOENÇAS RELACIONADAS À NVC.....	12
2.2.3. SUBTIPOS DE NVC	12
2.2.3.1. NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE TIPO 1	13
2.2.3.2. NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE TIPO 2	13
2.2.3.3. NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE TIPO 3	15
2.2.4. DIAGNÓSTICO	16
2.2.5. TRATAMENTO	17
2.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	18
2.3.1. ANGIOFLUORESCENOGRRAFIA	18
2.3.2. ANGIOGRAFIA COM INDOCIANINA VERDE	21
2.3.3. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA	22
2.3.4. ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA	26
3. OBJETIVOS.....	30
3.1. OBJETIVO GERAL	30

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. MÉTODOS	31
4.1. AMOSTRA	31
4.2. DESENHO DO ESTUDO	31
4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5. RESULTADOS.....	38
5.1. ANÁLISE DESCRITIVA.....	38
5.2. ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA.....	41
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÕES.....	47
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
9. REFERÊNCIAS.....	49
10. ANEXOS	68
ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	69
ANEXO 2 – TCLE	75
ANEXO 3 – CARTA DE ACEITE DO ARTIGO.....	81
ANEXO 4 – ARTIGO PUBLICADO	84

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – OCT de mácula em DEP seroso demonstrando separação entre o EPR e a MB. 3
- Figura 2 – Imagem multimodal do DEPD. A) Retinografia colorida demonstrando DEPD com acúmulo de pigmentos; B) AGF com impregnação; C) AICV com bloqueio da cianescência da coroide; D) OCT *b-scan* demonstrando lesão heterogênea subEPR com pontos de hiper-refletividade intrarretinianos (pigmentos). 5
- Figura 3 – Imagem multimodal do DEPS. A) Retinografia colorida demonstrando duas lesões bem delimitadas; B) Fase inicial da AICV com bloqueio da cianescência da coroide; C) Fase tardia da AICV com hiper-cianescência das lesões; D) Fase tardia da AGF com hiperfluorescência; E) OCT *b-scan* demonstrando lesão hiporrefletiva homogênea subEPR. 7
- Figura 4 – Imagem multimodal do DEPV. A) Retinografia colorida demonstrando drusas com alterações pigmentares; B) Fase inicial da AGF com bloqueio da fluorescência por coleção hemorrágica; C) Fase tardia da AGF demonstrando VTFI; D) AICV evidenciando NVC adjacente à lesão hemorrágica visualizada à AGF; E) OCT *b-scan* demonstrando DEP irregular e heterogêneo com líquido sub-retiniano. 10
- Figura 5 – NVC tipo 2. A) Retinografia colorida demonstrando drusas com lesão sub-retiniana peripapilar circundada por hemorragia; B) Fase inicial da AGF evidenciando NVC adjacente à lesão hemorrágica; C) OCTA com segmentação da retina externa evidenciando trama neovascular sub-retiniana; D) OCT *b-scan swept source* macular com imagem sub-retiniana peripapilar hiper-refletiva heterogênea (NVC) associado a líquido intra e sub-retiniano; E) OCT *b-scan* demonstrando linha de segmentação (azul) da retina externa correspondente ao OCTA (figura 5C). 14

Figura 6 – NVC tipo 3. A) Retinografia colorida demonstrando drusas grandes; B) Fase tardia da AGF com extravasamento de contraste temporal à fóvea; C) OCT b-scan demonstrando DEP irregular associado a cistos intrarretinianos.	16
Figura 7 – Exames angiográficos normais. A) AGF em fase tardia com trânsito normal do contraste nos vasos retinianos e impregnação do anel escleral; B) AICV em fase inicial evidenciando vasos da coroide.....	19
Figura 8 – TD-OCT de mácula normal.	24
Figura 9 – SD-OCT macular normal. Melhor resolução das camadas retinianas, comparado ao TD-OCT.	25
Figura 10 – SS-OCT de mácula normal. Melhor resolução da coroide, comparado ao SD-OCT.	26
Figura 11 – OCTA normal com segmentação automática. A) Segmentação do plexo vascular retiniano superficial mostrando aparência normal da circulação com zona avascular foveal preservada; B) segmentação do plexo vascular retiniano profundo com artefatos de projeções dos vasos retinianos superficiais; C) segmentação da retina externa, avascular; D) segmentação da coriocapilar com artefatos de projeções dos vasos retinianos superficiais.....	28
Figura 12 – Segmentação manual em posição inicial. OCTA <i>en face</i> (fileira superior à esquerda), OCT <i>en face</i> (fileira superior à direita) e OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação (<i>slab</i>).....	34
Figura 13 – Segmentação manual em posição final. OCTA <i>en face</i> (fileira superior à esquerda), OCT <i>en face</i> (fileira superior à direita) e OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação (<i>slab</i>).	35
Figura 14 – DE Pv pela retinografia colorida (RC), retinografia monocromática (RM), fase tardia da AGF, AICV e OCT b-scan (fileira superior). OCTA e OCT <i>en face</i> (segunda fileira) com OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação automática (SA) e manual (SM) (abaixo). A AGF mostra	

hiperfluorescência pontuada com vazamento tardio e a AICV mostra a presença de uma lesão tipo “placa”. A OCT *b-scan* evidencia um DEP com fluido sub-retiniano. OCTA *en face* mostra a presença de um complexo vascular (contorno amarelo pontilhado), com contornos mais evidentes pela segmentação manual. 38

Figura 15 – DEPD pela retinografia colorida (RC), retinografia monocromática (RM), fase tardia da AGF e AICV (fileira superior). OCTA e OCT *en face* (segunda fileira) com OCT *b-scan* correspondente, com linhas de segmentação automática (SA) e manual (SM) (abaixo). A AGF mostra hiperfluorescência tardia sem vazamento, confirmado pelo AICV. A OCT *b-scan* evidencia DEPD, sem líquido sub-retiniano ou intrarretiniano. OCTA *en face*, tanto automático, quanto manual, não há NVC. 39

Figura 16 – DEPV em VPC pela retinografia colorida (RC), retinografia monocromática (RM), fase tardia da AGF e AICV (fileira superior). OCTA e OCT *en face* (segunda fileira) com OCT *b-scan* correspondente, com linhas de segmentação automática (SA) e manual (SM) (abaixo). AICV mostrou a presença de lesões polipoidais hiperfluorescentes (círculo vermelho) e discreta rede vascular ramificada adjacente. OCTA *en face* por segmentação automática mostrou rede neovascular (contorno amarelo pontilhado) sem lesões polipoidais. Pela segmentação manual, a OCT *en face* mostra duas lesões arredondadas com contornos hiper-refletivos e hiporrefletividade central (círculo vermelho) na topografia das lesões polipoidais à AICV. 40

FLUXOGRAMA

Fluxograma – Distribuição dos pacientes em grupos de acordo com o aspecto do DEP ao OCT estrutural (*b-scan*). 32

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

- µm** Micrômetros
- AICV** Angiografia com indocianina verde
- AG** Atrofia geográfica
- AGF** Angiografia fluoresceínica
- AREDS** *Age-Related Eye Disease Study*
- AV** Acuidade visual
- CBCO** Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos
- CEROF** Centro de Referência em Oftalmologia
- CSC** Coriorretinopatia serosa central
- DEP** Descolamento do epitélio pigmentado
- DEP-L** Descolamento do epitélio pigmentado sem líquido intra ou sub-retiniano
- DEP+L** Descolamento do epitélio pigmentado com líquido intra ou sub-retiniano
- DEPD** Descolamento do epitélio pigmentado drusenoide
- DEPNV** Descolamento do epitélio pigmentado não vascularizado
- DEPS** Descolamento do epitélio pigmentado seroso
- DEPV** Descolamento do epitélio pigmentado vascularizado
- DMRI** Degeneração macular relacionada à idade
- EDI** *Enhanced depth imaging*
- EPR** Epitélio pigmentado da retina
- ETDRS** *Early treatment diabetic retinopathy study*

- HC** Hospital das Clínicas
- ICV** Indocianina verde
- MB** Membrana de Bruch
- MPS** *Macular Photocoagulation Study*
- nm** Nanômetro
- NVC** Neovascularização de coroide
- OCT** *Optical coherence tomography*
- OCTA** *Optical coherence tomography angiography*
- OCRA** *Occult chorioretinal anastomosis*
- PDT** *Photodynamic therapy*
- RAP** *Retinal angiomatous proliferation*
- SD-OCT** *Spectral domain optical coherence tomography*
- SPSS** *Statistical Package for the Social Sciences*
- SS-OCT** *Swept source optical coherence tomography*
- TD-OCT** *Time domain optical coherence tomography*
- UFG** Universidade Federal de Goiás
- VEGF** *Vascular endothelial growth factor*
- VPC** Vasculopatia polipoidal de coroide
- VTFI** Vazamento tardio de fonte indeterminada

TERMOS EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

Age-Related Eye Disease Study Do inglês, estudo doença dos olhos relacionado à idade

Backscattered light Do inglês, luz retroespalhada

En face Do francês, de frente

Early treatment diabetic retinopathy study Do inglês, estudo de retinopatia diabética em tratamento precoce

Enhanced depth imaging Do inglês, imagem de profundidade aprimoradas

Flush Do inglês, descarga

Hot spot Do inglês, mancha quente

Lacquer cracks Do inglês, rachadura em laca

Macular Photocoagulation Study Do inglês, estudo de fotocoagulação macular

Notch Do inglês, chanfradura

Off-label Do inglês, não descrito

Optical coherence tomography Do inglês, tomografia de coerência óptica

Optical coherence tomography angiography Do inglês, angiografia por tomografia de coerência óptica

Occult chorioretinal anastomosis Do inglês, anastomose coriorretiniana oculta

Photodynamic therapy Do inglês, terapia fotodinâmica

Pooling Do inglês, represamento

Pro re nata Do latim, conforme necessário

Retinal angiomatous proliferation Do inglês, proliferação angiomatosa da retina

Scan Do inglês, varredura

Signal strength Do inglês, intensidade do sinal

Slab Do inglês, fatia

Spectral domain optical coherence tomography Do inglês, tomografia de coerência óptica de domínio espectral

Statistical Package for the Social Sciences Do inglês, pacote estatístico para as ciências sociais

Swept source optical coherence tomography Do inglês, tomografia de coerência óptica de fonte de varredura

Time domain optical coherence tomography Do inglês, tomografia de coerência óptica de domínio temporal

Vascular endothelial growth factor Do inglês, fator de crescimento endotelial vascular

Zero-phase delay line Do inglês, linha de atraso de fase zero

RESUMO

O objetivo deste estudo foi de analisar a concordância entre a avaliação multimodal (angiografia com fluoresceína, angiografia com indocianina verde e tomografia de coerência óptica - OCT) e a angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) na detecção de neovascularização de coroide (NVC) em pacientes com descolamento do epitélio pigmentado com líquido intra ou sub-retiniano (DEP+L) e pacientes com DEP sem líquido intra ou sub-retiniano (DEP-L). Foram avaliados 22 olhos de 15 pacientes, sendo divididos em 2 grupos (DEP+L e DEP-L). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação multimodal e à OCTA com segmentações manual e automática. Os achados, na OCTA, foram confrontados aos achados da avaliação multimodal e analisados quanto à concordância diagnóstica. No grupo DEP+L (10 olhos), todos os olhos demonstraram NVC na avaliação multimodal. Na avaliação com OCTA, pela segmentação manual, nove dos 10 olhos (90%) foram detectados com NVC. Quando avaliados pela segmentação automática, 8 dos 10 olhos (80%) apresentaram NVC. No grupo DEP-L (12 olhos), todos os olhos não demonstraram NVC na análise pela avaliação multimodal ou pela OCTA, tanto por meio da segmentação manual quanto pela segmentação automática. A avaliação de concordância entre imagem multimodal e a OCTA mostrou concordância ($k:0,908$; 95% IC, $0,491 - 1,000$); a avaliação de concordância entre a segmentação automática e manual da OCTA também mostrou concordância ($k:0,904$; 95% IC, $0,488 - 1,000$). Observou-se concordância forte entre a imagem multimodal e a OCTA, em relação à capacidade de se identificar eventuais NVC iniciais em pacientes com DEP-L. A acurácia da OCTA na detecção de NVC foi de 95,45%. Notou-se também, concordância forte entre as segmentações manual e automática da OCTA, na capacidade de se identificar NVC.

Palavras-chaves: angiografia por tomografia de coerência óptica, imagem multimodal, descolamento do epitélio pigmentado da retina, neovascularização de coroide, angiografia com indocianina verde, angiografia com fluoresceína.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the agreement between multimodal imaging – MI (fluorescein angiography, indocyanine green angiography, optical coherence tomography - OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) in the detection of choroidal neovascularization (CNV) in patients with pigment epithelial detachment with subretinal/intraretinal fluid (PED+F) and patients with PED without subretinal/intraretinal fluid (PED-F). We evaluated 22 eyes of 15 patients were divided into 2 groups (PED+F and PED-F). All patients underwent MI and OCTA with manual and automatic segmentations. OCTA findings were conferred to MI findings and then analyzed for diagnostic concordance. In the PED+F group (10 eyes) all studied eyes demonstrated CNV in MI. In manual segmentation OCTA assessment, 9 of 10 eyes (90%) were detected with CNV. When evaluated by automatic segmentation, 8 of 10 eyes (80%) revealed the presence of CNV. In the PED-F (12 eyes) group, all eyes did not demonstrate CNV in MI and OCTA evaluations, either by manual or automatic segmentation. The agreement between MI and OCTA has shown concordance (k: 0.908; 95% CI, 0.491-1.000); the evaluation of the agreement between the automatic and manual segmentation also showed concordance (k: 0.904; 95% CI, 0.488-1.000). The solid agreement between the multimodal imaging regarding the ability of OCTA to identify possible initial CNV in a patient with PED-F was observed. OCTA accuracy in the detection of CNV was 95.45%. In addition, the solid agreement between manual and automatic segmentations to identify CNV on OCTA was also shown.

Keywords: Optical coherence tomography angiography, multimodal imaging, retinal pigment epithelium detachment, choroidal neovascularization, indocyanine green angiography, fluorescein angiography.

1 INTRODUÇÃO

O descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEP) é definido pela separação anatômica do epitélio pigmentado da retina (EPR) da camada subjacente, a membrana de Bruch (MB). A cavidade formada pode conter uma combinação de exsudato, sangue, material drusenóide e tecido neovascular (PAULEIKHOFF *et al.*, 2002). Com base nas características da avaliação multimodal (ou imagem multimodal), que inclui a interpretação conjunta de exames complementares distintos, e do exame clínico, os DEPs são subdivididos em formas vascularizadas (DEPV) e não-vascularizadas (DEPNV), de acordo com a presença de neovascularização de coroide (NVC) (TAN *et al.*, 2016).

A NVC é definida como o crescimento anormal de tecido neovascular na camada coriocapilar através, ou abaixo do EPR, e apresenta alto risco de perda visual grave (SULZBACHER *et al.*, 2017). Esta, quando presente, define o DEPV. Os DEPs subdivididos em não vascularizados se agrupam em 2 tipos: drusenóides e serosos (TAN *et al.*, 2016). Os DEPNV tipicamente não apresentam líquido intra ou sub-retiniano, sendo estes sinais à tomografia de coerência óptica (OCT) sugestivos de atividade de NVC (BARAÑANO *et al.*, 2012).

Em olhos com DEP, é importante se diagnosticar ou excluir a presença de NVC, pois o diagnóstico precoce é crucial para iniciar e orientar o tratamento antiangiogênico, visando a prevenção da perda de visão progressiva e incapacitante (FURINO *et al.*, 2009). DEPs drusenóides e serosos são na maior parte das vezes avasculares. Contudo, pode haver NVC quiescente ou sem atividade de extravasamento (KANG *et al.*, 2018).

Tradicionalmente, a angiografia com fluoresceína (AGF) é o padrão-ouro para o diagnóstico de NVC (COSCAS *et al.*, 2015). Ela permite a avaliação funcional da circulação da retina e coroide bem como a identificação de uma quebra na barreira hematorretiniana (ÁVILA *et al.*, 1984). A angiografia digital com indocianina verde (AICV) é o método padrão-ouro para o estudo da vascularização da coroide, complementando a AGF nos casos de neovascularização abaixo do EPR (FLOWER, 1995; KAWAMURA *et al.*, 2013).

Recentemente, a angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) foi incorporada à prática clínica. A mesma proporciona a visualização da

microvasculatura retiniana e coroidal (SULZBACHER *et al.*, 2017), e surgiu como possível ferramenta de detecção de NVC. O exame é não invasivo e não apresenta os riscos inerentes à utilização de corantes como na AGF e AICV (COSCAS *et al.*, 2015).

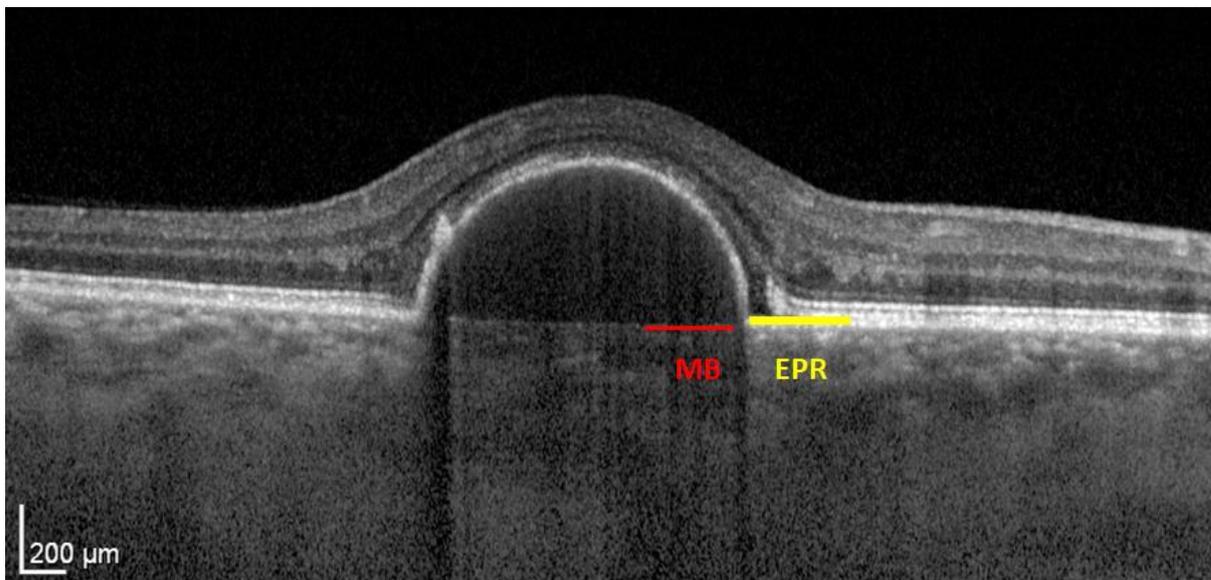
Em virtude do surgimento da OCTA como um exame opcional para avaliação da vasculatura retiniana e coroidea faz-se necessário avaliar a concordância entre a avaliação multimodal e a OCTA no diagnóstico de NVC. Existem estudos demonstrando bons resultados com o uso da OCTA no diagnóstico de NVC quando confrontada aos métodos tradicionais (CARNEVALI *et al.*, 2016; INOUE *et al.*, 2016; SCHNEIDER; FOWLER, 2018). O presente estudo tem por objetivo avaliar a concordância entre a avaliação multimodal e a OCTA na detecção de eventuais NVC em pacientes com DEP.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Descolamento do epitélio pigmentado (DEP)

O DEP é definido pela separação anatômica do EPR da MB (GASS, 1994) (Figura 1). Os DEPs são achados comumente observados ao exame de fundo de olho, e podem ser causados por diversas doenças que afetam a mácula, incluindo: coriorretinopatia serosa central (CSC); vasculopatia polipoidal de coroide (VPC); etiologias inflamatórias, neoplásicas e iatrogênicas (Figura 1). Entretanto, a associação mais comum ao DEP é a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), podendo ocorrer na forma seca quanto na forma exsudativa (MREJEN *et al.*, 2013).

Figura 1 – OCT de mácula em DEP seroso demonstrando separação entre o EPR e a MB.



Fonte: próprio autor

Na DMRI, os DEPs são, atualmente, divididos em drusenoides, serosos, vascularizados ou mistos, de acordo com o conteúdo no interior da cavidade do DEP. Cada tipo possui características distintas baseadas no exame oftalmoscópico, angiografia com fluoresceína (AGF), angiografia com indocianina verde (AICV) e OCT (VERONESE *et al.*, 2016). Os DEP drusenoides (DEPD) são característicos da forma seca (ROQUET *et al.*, 2004). Os DEP serosos (DEPS) podem estar presentes

na forma seca, mas são mais associados à forma neovascular ou exsudativa da DMRI, sendo sua história natural relativamente mais favorável que os DEPs vascularizados (PAULEIKHOFF *et al.*, 2002). Em contraste, os DEPV são tipicamente associados à neovascularização tipo 1 (subEPR) e apresentam um alto risco de perda de visão. Em olhos com DMRI, não é incomum se observar mais um tipo de DEP no mesmo paciente (BLINDER *et al.*, 2003).

Outra subdivisão do DEP advém da presença de neovascularização de coroide (NVC), com base nas características do exame clínico e na avaliação multimodal. Este é dividido em formas vascularizadas (DEPV), quando presente NVC, e não-vascularizadas (DEPNV), quando não há NVC evidente (TAN *et al.*, 2016). Os DEPs não-vascularizados se agrupam em 2 tipos: drusenoides e serosos. No estudo de TAN *et al.* também foi proposto que o DEP (independentemente do tipo) seja definido por critérios da OCT e possua dimensões mínimas para ser considerado clinicamente significativo, distinguindo-se de elevações menores do EPR, como nas drusas grandes. As dimensões mínimas para que uma lesão seja considerada DEP são: 500 µm de largura, 100 µm de altura e área transversal de 0,05 mm² (TAN *et al.*, 2016).

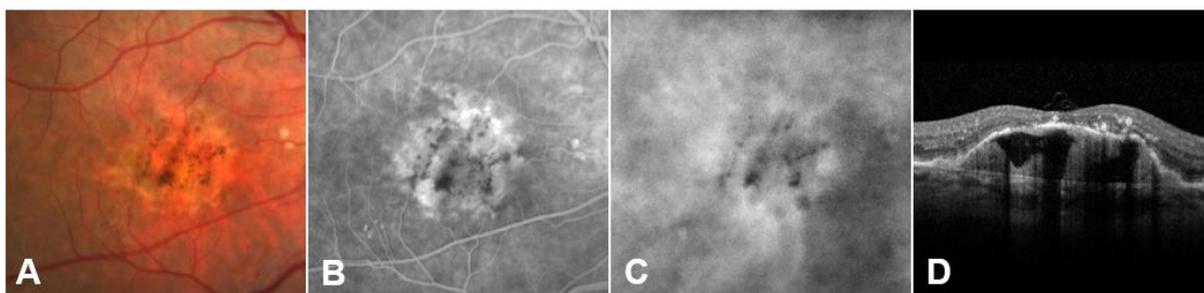
2.1.1. DEP drusenoide

O DEPD foi descrito, pela primeira vez em 1985, como parte do espectro clínico da DMRI (CASSWELL; KOHEN; BIRD, 1985). Distingue-se de outros subtipos de DEP com características anatômicas diferentes e são considerados como de melhor prognóstico anatômico e visual quando comparado aos outros subtipos de DEP (seroso e vascularizado) (HARTNETT *et al.*, 1992). Embora a DMRI seja o cenário mais comum, os DEPD também podem ocorrer em outros distúrbios da retina, incluindo a distrofia *Malattia Leventinese* (SOUIED *et al.*, 2006), drusas cuticulares (QUERQUES *et al.*, 2011), maculopatias associada à glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (RITTER *et al.*, 2010) e sobrejacente a nevus de coroide (SHIELDS *et al.*, 2005).

Clinicamente, aparecem como elevações circunscritas do EPR, amareladas ou amarelo-esbranquiçadas, que são normalmente encontradas na região macular (Figura 2). Eles podem ter bordas recortadas e um pouco irregular superfície. Um

típico padrão pontilhado ou estrelado de pigmentação marrom ou cinza em sua superfície é frequentemente presente (CUKRAS *et al.*, 2010). Os DEPs são, muitas vezes, cercados por grandes drusas moles e podem ser indistinguíveis de uma drusa solitária grande em olhos com abundantes drusas confluentes (ZAYIT-SOUDRY; MOROZ; LOEWENSTEIN, 2007).

Figura 2 – Imagem multimodal do DEPD.



A) Retinografia colorida demonstrando DEPD com acúmulo de pigmentos; B) AGF com impregnação; C) AICV com bloqueio da cianescência da coroide; D) OCT b-scan demonstrando lesão heterogênea subEPR com pontos de hiper-refletividade intrarretinianos (pigmentos). Fonte: próprio autor.

Não há critério de tamanho estabelecido para distinguir uma drusa grande de um DEP drusenoide. Bressler *et al.* (1994) definiram que o DEP drusenoide requer um diâmetro mínimo de 1.000 μm . Mais tarde o estudo AREDS definiu uma drusa grande com medida de 125 μm ou maior e um DEP drusenoide com medida de 350 μm ou maior (CUKRAS *et al.*, 2010). Recentemente, foi proposto que o DEP seja definido por critérios da OCT, sendo as dimensões mínimas de 500 μm de largura, 100 μm de altura e área transversal de 0,05 mm^2 (TAN *et al.*, 2016).

Na AGF, um DEPD mostrará uma leve hiperfluorescência na fase inicial que aumenta progressivamente em intensidade, mas não na área da lesão, no decorrer do exame e sem vazamento nas fases tardias (HARTNETT *et al.*, 1992). Pela AICV, a área do DEPD bloqueará a vasculatura coroidal subjacente e tipicamente não há evidência de NVC (ROQUET *et al.*, 2004). Na OCT, o DEPD apresenta a linha do EPR ondulante sobre uma massa moderadamente hiper-refletiva correspondente ao complexo de drusas confluentes (BALARATNASINGAM *et al.*, 2017). Os DEPD não estão associados à presença de líquido sub ou intrarretiniano. No entanto, a presença de líquido, representado por espaço hiporrefletivo sub ou intrarretiniano, está associada à presença de NVC (ROQUET *et al.*, 2004).

A patogênese do DEPD é incerta. Hipotetiza-se que o acúmulo progressivo de lipídios na MB ao longo do tempo pode torná-la cada vez mais hidrofóbica (PAULEIKHOFF *et al.*, 1990). Com a progressiva disfunção da bomba do EPR, este se torna incapaz de mover adequadamente fluidos e detritos através da MB, levando ao acúmulo de fluidos e detritos no espaço subEPR e aumento das drusas, com consequente formação do DEPD (SARKS, J. P.; SARKS, S. H.; KILLINGSWORTH, 1994).

Um estudo da história natural da atrofia geográfica (AG), em pacientes inscritos no *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS), demonstrou que o DEPD é formado pela confluência de drusas grandes, que geralmente regride, levando a processos de hiperpigmentação, hipopigmentação ou AG (KLEIN *et al.*, 2008). Recentemente, o estudo AREDS 2 concluiu que o DEPD está associado a um risco aumentado de progressão para DMRI avançada, particularmente para AG e consequente perda visual grave. Embora a acuidade visual (AV), no momento da detecção de DEPD, tenha sido relativamente preservada, a presença de DEPD aumentou significativamente o risco de perder 15 letras ou mais a partir o momento da detecção de DEPD, independentemente da progressão para DMRI avançada. Em olhos que não progrediram para DMRI avançada observaram-se taxas aumentadas de hipopigmentação e drusas refratárias, com taxas de hiperpigmentação permanecendo estáveis (JEANNETTE *et al.*, 2019).

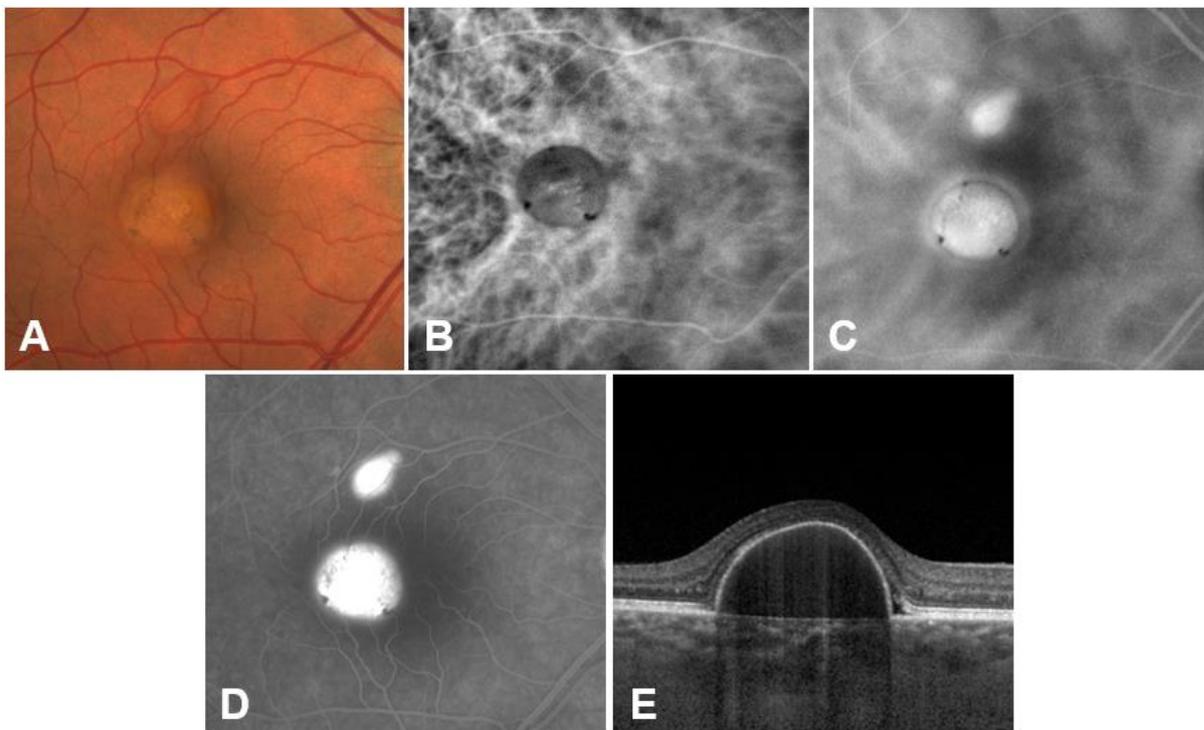
Além de estabelecido como um fator de risco independente para AG, a progressão para NVC a partir do DEPD também é comum (BALARATNASINGAM *et al.*, 2017). O AREDS 2 demonstrou que DEPD evoluem em 50% e 34% para AG e DMRI neovascular, respectivamente, dentro de 5 anos (JEANNETTE *et al.*, 2019).

2.1.2. DEP seroso

O DEPS é definido por elevações bem demarcadas do EPR devido à coleção de líquido no espaço entre o EPR e a MB (MUDVARI *et al.*, 2007) (Figura 3). Eles são mais comumente vistos na DMRI e CSC, mas podem ser encontrados em outras condições como na VPC, na doença de Best e em síndromes de hiperviscosidade (MREJEN *et al.*, 2013). Cerca de 10% dos pacientes com DMRI e

CSC apresentam DEPS (LAATIKAINEN; HOFFREN, 1991; LOMMATZSCH *et al.*, 2009).

Figura 3 – Imagem multimodal do DEPS.



A) Retinografia colorida demonstrando duas lesões bem delimitadas; B) Fase inicial da AICV com bloqueio da cianescência da coróide; C) Fase tardia da AICV com hipercianescência das lesões; D) Fase tardia da AGF com hiperfluorescência; E) OCT b-scan demonstrando lesão hiporrefletiva homogênea subEPR. Fonte: próprio autor.

A AGF no DEPS revela hiperfluorescência precoce vista com uma borda bem definida, que aumenta gradualmente ao longo do estudo devido ao acúmulo progressivo de fluoresceína no espaço subEPR (*pooling*) (SATO *et al.*, 2004). Pela AICV, os DEPS geralmente aparecem como uma área hipofluorescente em comparação com a fluorescência coroidal de fundo. A AICV pode auxiliar a detecção de NVC abaixo de um DEPS que pode não ser visível pela AGF. Estando a NVC presente, esta aparecerá como uma área de hipercianescência inicial com impregnação tardia (YANNUZZI *et al.*, 1994). Exceção existe em casos de CSC onde o vazamento pode carrear consigo grande quantidade de proteínas plasmáticas ligadas às moléculas de ICV, levando à observação de hipercianescência difusa do DEP por efeito de represamento (*pooling*) (GUYER *et al.*, 1994a; SHINOJIMA *et al.*, 2016) (Figura 3). Na OCT, os DEPS aparecem como

elevações abruptas e bem demarcadas do EPR sobre um espaço subEPR homogêneo e hiporrefletivo, opticamente vazio (IMAMURA *et al.*, 2009).

A prevalência do DEPS foi mais bem descrita na DMRI. Dos pacientes com DMRI neovascular, apenas 1% apresentam DEP seroso, enquanto 31% apresentam DEPV (GUYER *et al.*, 1994b). Yannuzzi *et al.* (1999) relataram uma prevalência de 10,4% de DEPS maiores que 2 diâmetros de disco de tamanho em uma análise prospectiva de 154 pacientes com DMRI neovascular. Na mesma série, relataram prevalência de 23,1% de DEPS grandes em pacientes com VPC. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de DEPS entre DMRI e VPC.

O DEPS é frequentemente observado unilateralmente ou às vezes bilateralmente, tanto em indivíduos idosos quanto em jovens. O mecanismo do DEPS em pacientes idosos é presumido como sendo devido ao acúmulo de lipídios na MB, alterando sua permeabilidade, o que afeta a troca de fluidos e íons pelo EPR e coroide, induzindo descolamento seroso entre o EPR e a MB (PAULEIKHOFF *et al.*, 2002). O DEPS maior que 1 diâmetro do disco é relacionado ao maior risco de NVC e deterioração visual (MEREDITH; BRALEY; AABERG, 1979). Por outro lado, o DEPS em pacientes jovens é frequentemente associado à CSC, sendo visualizada hiperpermeabilidade da coroide à AICV (GIOVANNINI *et al.*, 1997). Acredita-se, nesses casos, que a hiperpermeabilidade da coroide ou a alteração da função da bomba de EPR resulta no acúmulo de líquido e aumento pressão hidrostática entre a membrana basal do EPR e a camada interna de colágeno da MB (GUYER *et al.*, 1994b).

A história natural do DEPS tem sido extensivamente estudada e varia com base na associação com CSC ou DMRI, com sua localização, e presença de neovascularização. Em DEPS relacionado à DMRI, uma revisão retrospectiva de 110 pacientes sem evidência angiográfica de NVC associada, por Elman *et al.* (1986), observou que 32% dos pacientes desenvolveram NVC em uma média de 19,6 meses. Da mesma forma, Hartnett *et al.* (1992) demonstraram uma incidência de 34% de NVC após 30 meses, enquanto 38% dos DEPS regrediram ou atrofiaram, e 28% permaneceram inalterados. Meredith *et al.* (1979) e Poliner *et al.* (1986)

determinaram incidência de NVC de 28% (após 22 meses de seguimento) e 39% (após 27 meses de seguimento), respectivamente, em olhos com DEPS.

A evolução do DEP na CSC é diferente quando comparado à DMRI. Mudvari *et al.* (2007) relataram que, ao longo de um período médio de seguimento de 49 meses, 65% dos DEPS se resolveram completamente, enquanto os outros 35% DEPS se mantiveram. Nos pacientes com resolução da lesão, a atrofia do EPR foi evidente em 86% na área onde existia o DEP. A localização do DEPS é importante na determinação do prognóstico. Pacientes com DEPS extrafoveais tendem a preservar boa AV, enquanto pacientes com DEPS subfoveais podem ter resultados visuais piores. Em alguns casos, pacientes com DEPS subfoveais por muitos anos podem manter boa acuidade visual associada à preservação das camadas de fotorreceptores e segmento externo, identificadas ao OCT (MUDVARI *et al.*, 2007). Além disso, alguns DEPS associados à CSC crônica podem se tornar vascularizados com o tempo, induzindo falsamente o diagnóstico de DMRI neovascular (FUNG; YANNUZZI; FREUND, 2012).

Uma complicação temida no DEPS é a ruptura do EPR, que pode ocorrer espontaneamente ou após o tratamento com laser, terapia fotodinâmica (PDT) ou terapia anti-VEGF (CHANG *et al.*, 2007). No entanto, a incidência e gravidade da ruptura do EPR no DEPS parecem ser consideravelmente menores quando comparada à que pode ocorrer no DEP vascularizado, por causa da presença de NVC, cuja contração foi implicada na patogênese das lesões (GUTFLEISCH *et al.*, 2011).

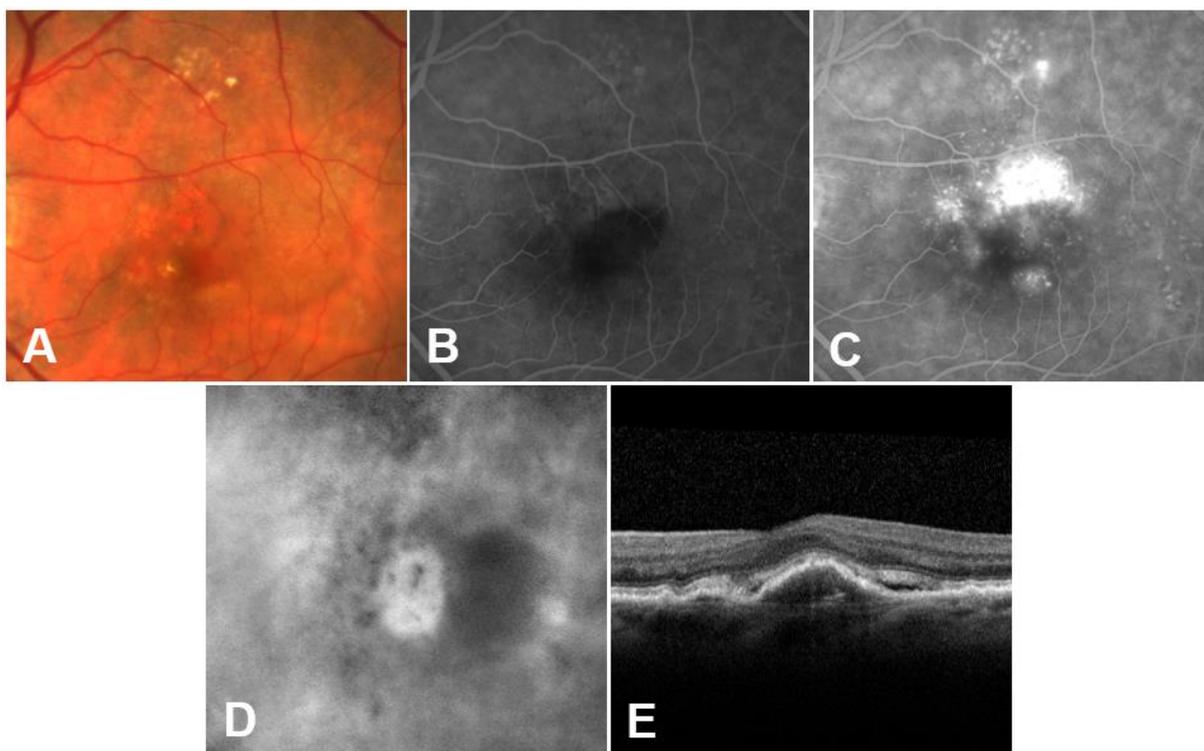
2.1.3. DEP vascularizado

DEPV é definido pela presença de NVC no espaço subEPR, entre o EPR e a MB (FREUND; ZWEIFEL; ENGELBERT, 2010). Gass (1994) foi o primeiro a propor uma classificação anatômica de neovascularização de coroide (NVC), introduzindo os termos NVC Tipo 1, para NVC localizada abaixo do EPR e acima da MB, e NVC tipo 2, para NVC localizada acima do EPR. Mais recentemente, sugeriu-se a proliferação angiomatosa da retina (RAP) como NVC tipo 3, a qual também se apresenta, frequentemente, como DEP (YANNUZZI *et al.*, 2001). O DEP

vascularizado é por definição uma NVC tipo 1, sendo este a forma mais frequente de NVC em DMRI exsudativa (FREUND; ZWEIFEL; ENGELBERT, 2010).

Clinicamente, o DEPV pode apresentar vários sinais ao exame fundoscópico, podendo aparecer tanto como um DEPS típico, liso e bem circunscrito, quanto apresentar contorno de superfície irregular (Figura 4). Sinais inespecíficos podem sugerir a presença de NVC, tais como alterações pigmentares do EPR, dobras coriorretinianas, exsudatos duros, acúmulo de líquido intra ou sub-retiniano e hemorragias (AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP, 2001). O estudo de imagem multimodal fornece uma descrição exata das características da NVC, evidenciando líquido intra ou sub-retiniano (TAN *et al.*, 2016).

Figura 4 – Imagem multimodal do DEPV.



A) Retinografia colorida demonstrando drusas com alterações pigmentares; B) Fase inicial da AGF com bloqueio da fluorescência por coleção hemorrágica; C) Fase tardia da AGF demonstrando VTFI; D) AICV evidenciando NVC adjacente à lesão hemorrágica visualizada à AGF; E) OCT b-scan demonstrando DEP irregular e heterogêneo com líquido sub-retiniano. Fonte: próprio autor.

O estudo *Macular Photocoagulation Study Group* (1991) (MPS) identificou dois padrões principais de NVC na AGF: clássico e oculto, sendo este o DEPV. A

NVC clássica é caracterizada por uma área bem definida de hiperfluorescência com vazamento progressivo, nos estágios tardios do exame. Já a NVC oculta possui características clínicas que podem variar consideravelmente, porém existem dois tipos principais propostos pelo MPS: DEP fibrovasculares e vazamento tardio de fonte indeterminada (VTFI). Esta, no estágio inicial da AGF, não mostra o padrão típico da NVC clássica, mas há, no entanto, hiperfluorescência tardia por vazamento, irregular e mal definido. A lesão tipo DEP fibrovascular, mostra à AGF, na fase precoce, hiperfluorescência pontuada irregular subEPR que aumenta lentamente ao longo do exame, produzindo um *staining* do tecido subEPR. Não é incomum visualizar um DEPS contíguo com DEP fibrovascular.

Pela AICV, apenas a NVC apresenta hiperfluorescência tardia. A AICV confirma a presença de NVC mal visualizada com a AGF e permite um melhor delineamento do NVC e melhor segregação dos componentes serosos e vasculares dos DEPs (Figura 4). Uma área focal de hiperfluorescência bem definida com menos de 1 diâmetro de disco óptico de tamanho é definida como um *hot spot* ou NVC focal. Quando maior que 1 diâmetro de disco óptico de hiperfluorescência é chamada de placa (YANNUZZI *et al.*, 1992).

2.2. Neovascularização de coroide

2.2.1. Definição

A NVC representa o crescimento anormal de vasos sanguíneos que se estendem da coroide para o espaço sub-retiniano, subEPR, ou ambos, através de quebra na MB (GROSSNIKLAUS; GREEN, 2004). Um conjunto diversificado de processos patológicos envolvendo o EPR e a MB pode levar à formação de NVC. Junto com o EPR, a MB atua como uma barreira funcional e física separando a coroide vascular da retina externa avascular. O rompimento desta barreira na NVC pode resultar em edema e hemorragia retiniana, fluido e hemorragia sub-retinianos, podendo resultar em fibrose tardia, levando a prejuízo visual e, por fim, à cegueira (CAMPOCHIARO, 2015).

A patogênese da NVC não totalmente compreendida, mas é provavelmente mediada por diversos fatores inflamatórios e angiogênicos. A NVC devido a causas não relacionadas à DMRI está frequentemente associada a rupturas na MB, como

nas estrias angióides ou *lacquer cracks* na miopia (SPAIDE, 1999). Na síndrome da histoplasiose ocular presumida e em outras desordens inflamatórias, acredita-se que esteja relacionada à infecção focal ou inflamação da coroide adjacente a uma ruptura focal da MB no momento da infecção sistêmica ou resposta autoimune. O crescimento de neovasos pode ser causado, em parte, por processos inflamatórios (QUILLEN *et al.*, 2004).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido implicado como um importante estímulo angiogênico responsável pela formação da NVC (ANDREOLI; MILLER, 2007). Na DMRI, o VEGF estimula a angiogênese através da promoção da proliferação e sobrevivência de células endoteliais, permeabilidade vascular e recrutamento de leucócitos. Embora a patogênese da formação de NVC em outras doenças possa ser diferente daquela na DMRI, a melhora na resposta à terapia antiangiogênica sugere que o VEGF também é importante no tratamento da NVC atribuível a outras causas além da DMRI (NG; ADAMIS, 2005).

2.2.2. Doenças relacionadas à NVC

A causa mais comum de NVC em adultos idosos é a DMRI (AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP *et al.*, 2001). Em pacientes com menos de 50 anos de idade e, menos comumente, aqueles com mais de 50 anos, a NVC pode ocorrer como uma manifestação secundária a diversas condições patológicas, incluindo alta miopia, CSC, VPC, estrias angióides, tumores, trauma e doenças infecciosas, inflamatórias e hereditárias. Também há a NVC idiopática, referindo-se à neovascularização que se desenvolve em paciente com idade menor que 50 anos sem evidência de qualquer retinopatia ou maculopatia potencialmente associada à NVC (SPAIDE, 1999; CAO *et al.*, 2015).

2.2.3. Subtipos de NVC

A atual classificação anatômica subdivide NVC em três categorias: NVC Tipo 1, quando a NVC encontra-se abaixo do EPR e acima da MB, NVC tipo 2, quando a NVC é localizada acima do EPR (GASS, 1994), e NVC tipo 3, sendo uma neovascularização intrarretiniana que evolui clinicamente como DEPV (YANNUZZI *et al.*, 2001).

2.2.3.1. Neovascularização de coroide Tipo 1

A NVC tipo 1 ocorre abaixo do EPR, criando uma separação entre a MB e EPR (GASS, 1994), sendo, por definição, um DEPV. Embora Gass tenha proposto essa classificação anatômica da NVC, ele reconheceu que era muito difícil determinar clinicamente ou mesmo com AGF a localização anatômica precisa da NVC devido a vários fatores, incluindo o grau de pigmentação e cicatrização, efeitos do EPR, e quaisquer características associadas de exsudação ou hemorragia.

Vários sinais biomicroscópicos podem sugerir a presença de NVC oculta associada ao DEP. O DEP vascularizado pode aparecer tanto como um DEPS típico, liso e bem circunscrito, quanto irregular na forma e na altura. A NVC tipo 1 também pode estar associada com um componente seroso e um componente vascularizado (AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP *et al.*, 2001). Gass (1984) relatou que uma borda achatada ou *notch* do DEP é um sinal frequente e importante de NVC. Descreveu o *notch*, clinicamente, como uma elevação sólida irregular do EPR com grau variável de pigmentação e coloração relativamente normal. No artigo original, Gass (1984) relatou que a maioria dos DEPs com *notch* (33 de 35 casos) apresentava um ou mais sinais de NVC oculta no momento do exame inicial ou durante o seguimento. Outros achados biomicroscópicos que sugerem a presença de NVC oculta incluem exsudatos intra e sub-retinianos que ocorrem tipicamente nas margens do DEP, hemorragias sub-retinianas nas margens do DEP, hemorragia subEPR que tipicamente parece mais escura que o sangue sub-retiniano com um sinal de nível líquido, elevação irregular do DEP devido à organização na área de menor elevação e dobras coriorretinianas radiais em torno do DEP causadas pela contração da MB e da NVC (PAULEIKHOFF *et al.*, 2002) (Figura 4).

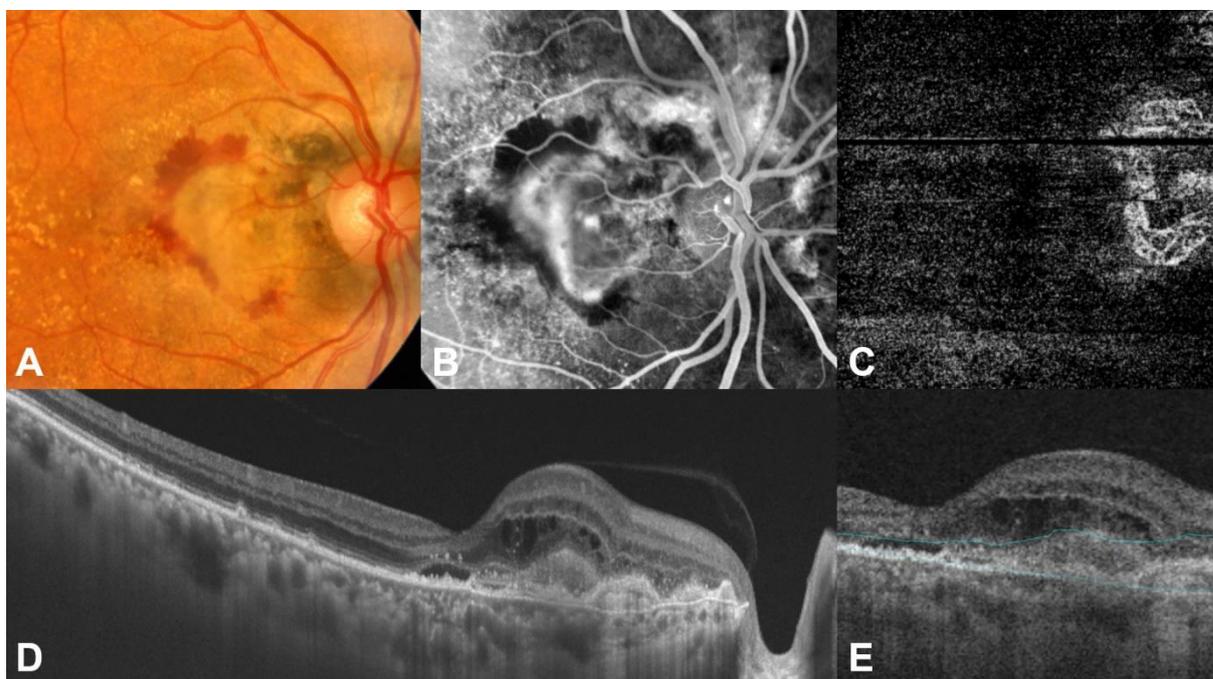
2.2.3.2. Neovascularização de coroide Tipo 2

A NVC tipo 2, também chamada NVC clássica, NVC bem definida ou NVC pré-epitelial, é definida quando a lesão neovascular está confinada ao espaço sub-retiniano. Ocorre quando o complexo EPR-MB é rompido por trauma ou pela própria NVC (COHEN *et al.*, 2007). A NVC tipo 2 pura é menos frequente, especialmente no contexto da DMRI. Jung *et al.* (2014) examinaram 266 olhos de pacientes com

diagnóstico de DMRI, utilizando o sistema de classificação anatômica com imagem de AGF e OCT, e descobriram que o NVC tipo 2 ocorria apenas em 9% desses pacientes.

Uma NVC pode ser observada, biomicroscopicamente, como lesão sub-retiniana acinzentada ocasionalmente com um anel circundante de hiperpigmentação. Geralmente, não está associada ao DEP, mas, em alguns casos, um pode coexistir com um DEP por um componente parcial NVC tipo 1 (FREUND; ZWEIFEL; ENGELBERT, 2010). Até o momento, a AGF continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de NVC tipo 2, apresentando uma área bem demarcada de hiperfluorescência (correspondente à NVC) nas fases iniciais do angiograma. As fases tardias são marcadas por um vazamento progressivo de corante desta área (LOPEZ *et al.*, 1993). À OCT, corresponde a uma coleção linear de material hiper-refletivo sub-retiniano diretamente acima da linha de EPR associado a líquido intra e / ou sub-retiniano (JUNG *et al.*, 2014) (Figura 5).

Figura 5 – NVC tipo 2.



A) Retinografia colorida demonstrando drusas com lesão sub-retiniana peripapilar circundada por hemorragia; B) Fase inicial da AGF evidenciando NVC adjacente à lesão hemorrágica; C) OCTA com segmentação da retina externa evidenciando trama neovascular sub-retiniana; D) OCT b-scan *swept source* macular com imagem sub-retiniana peripapilar hiper-refletiva heterogênea (NVC) associado a

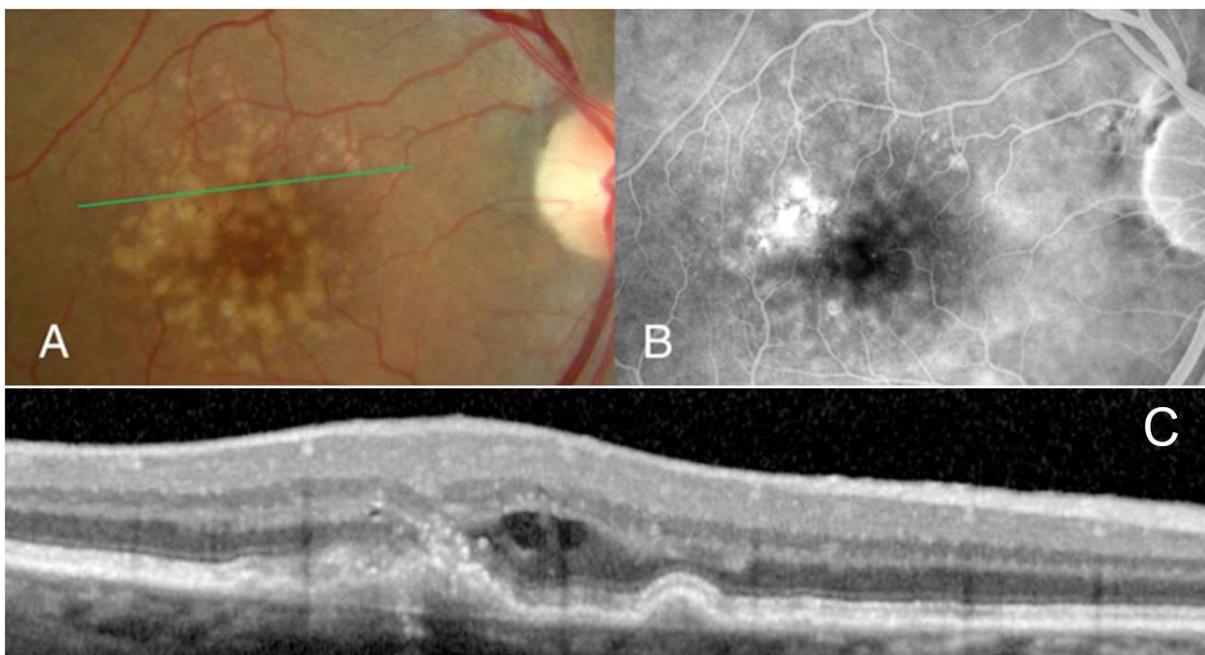
líquido intra e sub-retiniano; E) OCT b-scan demonstrando linha de segmentação (azul) da retina externa correspondente ao OCTA (figura 5C). Fonte: próprio autor.

2.2.3.3. Neovascularização de coroide Tipo 3

A NVC tipo 3, subtipo de DMRI neovascular, é uma neovascularização intrarretiniana caracterizada por anastomose retinorretiniana ou retinocoroideia (FREUND; ZWEIFEL; ENGELBERT, 2010). Após a descrição original por Hartnett *et al.* (1996) como complexos anômalos vasculares da retina, iniciou-se um debate sobre a origem desta forma de neovascularização. Gass (2003) propôs no *Founder Lecture at the Vitreous Society Meeting* em 2001 a hipótese de que esta lesão representava um importante sinal clínico de anastomose coriorretiniana oculta desenvolvendo-se a partir da circulação coroideia, chamando-a de anastomose coriorretiniana oculta (OCRA). Já Yannuzzi *et al.* (2001) sugeriram que a origem se dava a partir da circulação retiniana, chamando-a de proliferação angiomasiosa da retina, atualmente o termo mais aceito.

O exame clínico mostra hemorragias intrarretinianas focais associado a edema intrarretiniano. A lesão é localizada na região extrafoveal ou perifoveal, fora da zona avascular foveal, e ocasionalmente observam-se vasos em ângulo reto dilatados, podendo estar associado ao DEP (Figura 6). O acometimento bilateral é comum, e o prognóstico é relativamente ruim. Além disso, o desenvolvimento de AG é mais comum na NVC Tipo 3 do que em outros subtipos de DMRI neovascular (FREUND; ZWEIFEL; ENGELBERT, 2010).

Figura 6 – NVC tipo 3.



A) Retinografia colorida demonstrando drusas grandes; B) Fase tardia da AGF com extravasamento de contraste temporal à fóvea; C) OCT b-scan demonstrando DEP irregular associado a cistos intrarretinianos. Fonte: próprio autor.

As anastomoses retina-retinianas podem ser visíveis nos angiogramas, nas fases iniciais de AGF de alta velocidade e pode-se apresentar, ao final do exame, como um ponto de vazamento (*hot spot*) à AICV e a vazamento importante e edema macular cistoide à AGF. À OCT observa-se uma lesão intrarretiniana hiper-refletiva focal em uma área de ruptura retiniana localizada. Frequentemente há um defeito focal e um grau variável de elevação do EPR subjacente e pode haver edema cistoide associado ao DEP (KUEHLEWEIN *et al.*, 2015b).

2.2.4. Diagnóstico

Os DEPs podem ocorrer de forma assintomática, mas quando apresentam sintomas, os pacientes podem relatar embaçamento visual, metamorfopsia ou micropsia, especialmente quando a fóvea está envolvida. A hipermetropia induzida é outro sintoma possível (LAATIKAINEN; HOFFREN, 1991; MUDVARI *et al.*, 2007; CUKRAS *et al.*, 2010). O diagnóstico inicial do DEP é realizado no exame clínico, por meio da observação de uma única ou de múltiplas elevações no polo posterior. Seu tamanho pode variar desde imperceptível, ao exame biomicroscópico, até

elevações de vários diâmetros de disco (ZAYIT-SOUDRY; MOROZ; LOEWENSTEIN, 2007).

Atualmente, o termo “avaliação multimodal” (ou imagem multimodal) se tornou constante na prática oftalmológica. Refere-se à combinação de duas ou mais modalidades de imagem. Cada modalidade tem vantagens e limitações únicas e requer um conjunto de habilidades específicas para aplicação e interpretação ideais. Quando analisadas em conjunto, diferentes modalidades de imagem podem aumentar a sensibilidade e especificidade diagnóstica para fornecer o máximo de informações sobre a patologia do segmento posterior (KAWALI *et al.*, 2017).

2.2.5. Tratamento

O primeiro tratamento efetivo da NVC foi conseguido por meio da fotocoagulação a laser conforme comprovado pela série de estudos do grupo MPS (MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP, 1991). Posteriormente, o estudo TAP (BRESSLER, 2001) demonstrou que a PDT era um tratamento moderadamente eficaz para NVC predominantemente clássicas, reduzindo significativamente o risco de perda visual moderada e grave neste grupo de pacientes por pelo menos 2 anos. O estudo VIP (VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY STUDY *et al.*, 2001) demonstrou que a PDT proporcionou benefício na acuidade visual no tratamento de NVC oculta.

O tratamento da DMRI neovascular sofreu uma mudança de paradigma após os estudos ANCHOR e MARINA (BROWN *et al.*, 2006; ROSENFELD *et al.*, 2006), demonstrando que a terapia anti-VEGF com ranibizumabe é eficaz para todos os tipos de lesão NVC subfoveal. Esses estudos compararam o uso de ranibizumabe à PDT em membranas clássicas (ANCHOR) (BROWN *et al.*, 2006) e ao placebo em membranas ocultas (MARINA) (ROSENFELD *et al.*, 2006), proporcionando ganhos de visão para os grupos de ranibizumabe e perda de visão nos grupos comparados.

Outra droga que mostrou eficácia, inicialmente quando utilizada sistemicamente e, em seguida, intravítreo foi o bevacizumabe (MICHELS *et al.*, 2005). Embora nunca aprovado para esta indicação específica, o fármaco é usado como um tratamento *off-label* para a NVC. Um estudo multicêntrico conhecido como *Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials* (CATTs),

comparou a eficácia entre o ranibizumabe e bevacizumabe, em uma abordagem fixa mensal ou tradicional *pro re nata* (PRN). Os dados mostraram que o ranibizumabe e o bevacizumabe tiveram efeitos semelhantes na acuidade visual ao longo de um período de 2 anos. Além disso, não houve diferenças entre as drogas nas taxas de incidência de morte ou eventos aterotrombóticos. No entanto, a taxa de eventos adversos graves com falta de especificidade para as condições associadas à inibição do VEGF foi maior nos grupos de bevacizumabe (MARTIN *et al.*, 2012). Outro estudo multicêntrico randomizado conhecido como IVAN (CHAKRAVARTHY *et al.*, 2013), comparou o ranibizumabe e o bevacizumabe, utilizados em regime mensal ou PRN, demonstrando nenhuma diferença significativa entre as duas drogas ou os dois regimes de dosagem. Os resultados do estudo de IVAN estabeleceram que o ranibizumabe e o bevacizumabe parecem ter eficácia semelhante para a DMRI neovascular (CHAKRAVARTHY *et al.*, 2013).

Mais tarde, em 2012, o aflibercepte, uma proteína de fusão, foi aprovado para o tratamento da DMRI neovascular com base nos resultados dos estudos VIEW 1 e 2 (HEIER *et al.*, 2012). Esse medicamento mostrou uma eficácia semelhante e não foi inferior ao ranibizumabe. Conbercepte é outro agente anti-VEGF que tem sido utilizado com sucesso no tratamento da DMRI neovascular, mas só é aprovado para uso e disponível na China (LI *et al.*, 2014). A formulação oncológica do aflibercepte, ziv-aflibercepte, também tem sido usada com sucesso no tratamento de pacientes DMRI neovascular, embora o uso é *off-label*, similar ao bevacizumabe, mas menos difundido (MANSOUR *et al.*, 2016).

2.3. Métodos diagnósticos

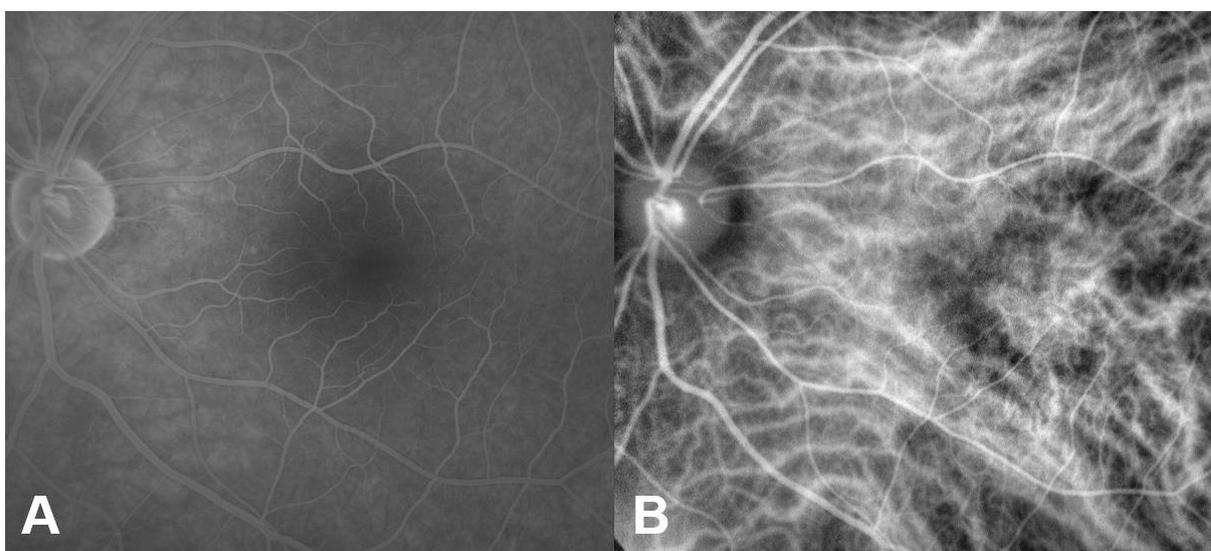
2.3.1. Angiofluoresceinografia

Há mais de meio século, Novotny e Alvis (1961) introduziram a AGF no estudo da circulação da retina no olho humano. Desde então, a AGF é método indispensável no diagnóstico e tratamento de doenças coriorretinianas (CASSWELL; KOHEN; BIRD, 1985; ROSENFELD *et al.*, 2006; COSCAS *et al.*, 2015).

Cinco mililitros de 10% de fluoresceína sódica são injetados em bolus preferencialmente na veia antecubital após a qual o olho é iluminado usando luz azul (comprimento de onda 465–490 nm) produzida por um filtro azul (filtro de excitação).

A luz azul é absorvida por moléculas de fluoresceína, não ligadas às proteínas séricas, quando o corante atinge o olho. As moléculas fluorescem, emitindo luz com maior comprimento de onda no espectro verde-amarelo (520-530 nm) e o fundo de olho é visto através de um filtro amarelo (filtro de barreira). O filtro de barreira bloqueia qualquer luz refletida para que as imagens capturem apenas a luz emitida pelos tecidos que contêm fluoresceína, realçando assim a vasculatura da retina e do disco óptico em um olho normal (KAWALI *et al.*, 2017) (Figura 7).

Figura 7 –Exames angiográficos normais.



A) AGF em fase tardia com trânsito normal do contraste nos vasos retinianos e impregnação do anel escleral; B) AICV em fase inicial evidenciando vasos da coroide. Fonte: próprio autor.

A fluoresceína não pode se difundir através da barreira hematorretiniana intacta, mas extravasa livremente dos capilares fenestrados da coriocapilar (PARODI; IACONO; BANDELLO, 2016). Assim, devido a este vazamento e ao bloqueio de fluorescência imposto pelo EPR, a vasculatura coroidal não é bem visualizada pela em AGF. A zona avascular foveal é vista como escura devido ao bloqueio da fluorescência da coroide pelo pigmento de xantofila e pelas células EPR bem compactadas nessa região. As fluorescências do nervo óptico e coroide são geralmente observadas dentro de 8 a 12 segundos após a injeção (*flush* coróideo). A circulação retiniana aparece 1 a 3 segundos depois (11 a 18 segundos após a injeção). No corpo, a fluoresceína não sofre metabolismo. É principalmente excretada através dos rins, com uma pequena percentagem excretada pela bile

através do fígado, sendo a maioria do corante é eliminada em 24 horas (YANNUZZI *et al.*, 1986; MANIVANNAN *et al.*, 2005; LEILA, 2006).

A AGF é o padrão-ouro atual para o diagnóstico de DMRI neovascular (JUNG *et al.*, 2014). Ela permite uma avaliação funcional da circulação da retina e coroide bem como a identificação de uma quebra na barreira hematorretiniana (PARODI; IACONO; BANDELLO, 2016). O atual sistema de classificação da AGF para DMRI neovascular advém das classificações utilizadas para se indicar e guiar o tratamento das NVCs pela fotocoagulação a laser e, posteriormente, pela terapia fotodinâmica (MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP, 1991; BRESSLER, 2001; VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY STUDY *et al.*, 2001).

Apesar do uso generalizado da AGF, esta modalidade de imagem tem algumas desvantagens significativas. Mesmo sendo considerado um procedimento relativamente seguro, é um procedimento invasivo e não é desprovido de complicações ou efeitos colaterais, sendo contraindicado na gravidez. Os pacientes necessitam de acesso venoso periférico, que pode ser difícil em pacientes com essa via de acesso pobre (YANNUZZI *et al.*, 1986; LEILA, 2006). A coloração temporária da pele e da urina e náusea transitória são comuns. A necrose tecidual local pode ocorrer com o extravasamento de corante. Hipotensão (<1%), síncope vasovagal (1%) e bradicardia extrema são efeitos adversos graves e podem necessitar de atropina intravenosa. Condições potencialmente fatais, como anafilaxia, parada cardíaca e broncoespasmo, podem ocorrer, mas são extremamente raras (MANIVANNAN *et al.*, 2005; LEILA, 2006; COSCAS *et al.*, 2015). Yannuzzi *et al.* (1986) relataram o risco estimado de morte após AGF em 1:222.000. Reações adversas menores não são incomuns. AGF é um procedimento relativamente demorado, levando cerca de 15 a 20 minutos para ser completado. A qualidade das imagens obtidas é dependente do operador, exigindo habilidade e experiência. A AGF pode ser uma etapa que pode levar um atraso na iniciação do tratamento dos pacientes, descrita por vezes como inconveniente, e, eventualmente, desnecessária antes de iniciar o tratamento com as terapias anti-VEGF (COSCAS *et al.*, 2015; KAWALI *et al.*, 2017; SCHNEIDER; FOWLER, 2018).

2.3.2. Angiografia com indocianina verde

A indocianina verde (ICV) é uma tricarbocianina, corante fluorescente aniônico que tem pico de absorção espectral em aproximadamente 790 nm e emissão de aproximadamente 835nm (BISCHOFF; FLOWER, 1985). Essas frequências de infravermelho penetram nas camadas da retina, pigmento macular, melanina, sangue e pigmento, tornando a ICV adequada para estudar estruturas abaixo do EPR (GUYER *et al.*, 1994). Seu elevado peso molecular, características metabólicas específicas (permanência no espaço intravascular provocado por fixação a proteínas ou lipoproteínas, rápida metabolização hepatobiliar), e a absorção da luz infravermelha com emissão de um espectro fluorescente, permitem a captação de imagens fluorescentes obtidas com este corante em oftalmologia (LANDSMAN *et al.*, 1976).

Uma vez injetada na corrente sanguínea, cerca de 98% da ICV é ligada à proteína plasmática, não extravasando dos vasos da retina, mesmo quando a barreira interna retiniana é danificada. Portanto, a AICV é de menor uso do que a AGF no estudo das alterações da vasculatura retiniana. Pela mesma razão, o vazamento de ICV não ocorre em condições fisiológicas nem de vasos da coroide nem de fenestrações coriocapilares (GIOVANNINI *et al.*, 1997; KAWALI *et al.*, 2017). Por esta razão, em contraste com a AGF, a AICV permite uma boa visualização de toda a vasculatura coroidal, incluindo vasos grandes e médios, assim como coriocapilar (KAWAMURA *et al.*, 2013) (Figura 7).

Em 1970, Kogure *et al.* descreveram pela primeira vez a injeção intra-arterial de ICV em macacos para realizar angiografia da coroide (KOGURE *et al.*, 1970). Em 1972, Flower e Hochheimer foram os primeiros investigadores a realizar AICV intravenosa em humanos (FLOWER; HOCHHEIMER, 1972). No ano seguinte, estes mesmos investigadores também relataram a combinação entre a AICV e com fluoresceína para visualizar simultaneamente a circulação da retina e coroide (FLOWER; HOCHHEIMER, 1973). Em 1985, Bischoff e Flower relataram seus 10 anos de experiência com AICV, com destaque para 500 casos clínicos com achados angiográficos e angiografias em 180 voluntários normais de controle (BISCHOFF; FLOWER, 1985). Em 1992, um marco no estudo apontou a utilidade particular de AICV em casos de NVC oculta (YANNUZZI *et al.*, 1992).

Apesar das reações adversas, a AICV é considerada um procedimento relativamente seguro (KAWALI *et al.*, 2017). Hope-Ross *et al.* (1994) mostraram 0,15% de reações adversas leves (náuseas, vômitos, espirros), 0,2% de reações adversas moderadas (urticária) e apenas 0,05% de reações graves (pressão arterial baixa sem evidência de anafilaxia).

A AICV é útil para distinguir a vascularização normal da coroide e retina de neovascularização patológica (KAWAMURA *et al.*, 2013). Devido à sua capacidade de visualizar estruturas mais profundas ao EPR, ela permite identificar redes neovasculares relacionadas à NVC (GUYER *et al.*, 1994), formações neoplásicas (MUELLER *et al.*, 1998) ou processos inflamatórios (VADALÀ; LODATO; CILLINO, 2001). Ávila (1997) demonstrou que pela AICV poder-se-ia visualizar uma membrana bem definida em aproximadamente 50% dos casos com NVC ocultas, pela AGF, permitindo a identificação do complexo neovascular e o tratamento delas com fotocoagulação a laser, o único tratamento disponível à época. Até então o MPS havia mostrado que o laser era eficaz em NVC clássicas (MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP, 1991).

Alterações patológicas, observadas através da AICV, também podem ser observadas em casos de inflamação maciça de coroide. Um aumento da cianescência e uma aparência difusa de grandes vasos coroides foram descritos, provavelmente decorrentes do vazamento de corante dessas estruturas (FARDEAU *et al.*, 1999). Também podem ser observados pontos de cianescência aumentada durante a fase tardia do angiograma em caso de danos ao EPR que levam ao descolamento de retina exsudativa (ABOUAMMOH *et al.*, 2016).

Assim, devido às suas propriedades ópticas e químicas, a AICV é considerada como a técnica padrão-ouro, relativamente segura, para estudar as estruturas vasculares localizadas abaixo da retina e do EPR e para distinguir os achados fisiológicos da coroide de alterações patológicas (YANNUZZI *et al.*, 1994; KAWAMURA *et al.*, 2013; KAWALI *et al.*, 2017).

2.3.3. Tomografia de coerência óptica

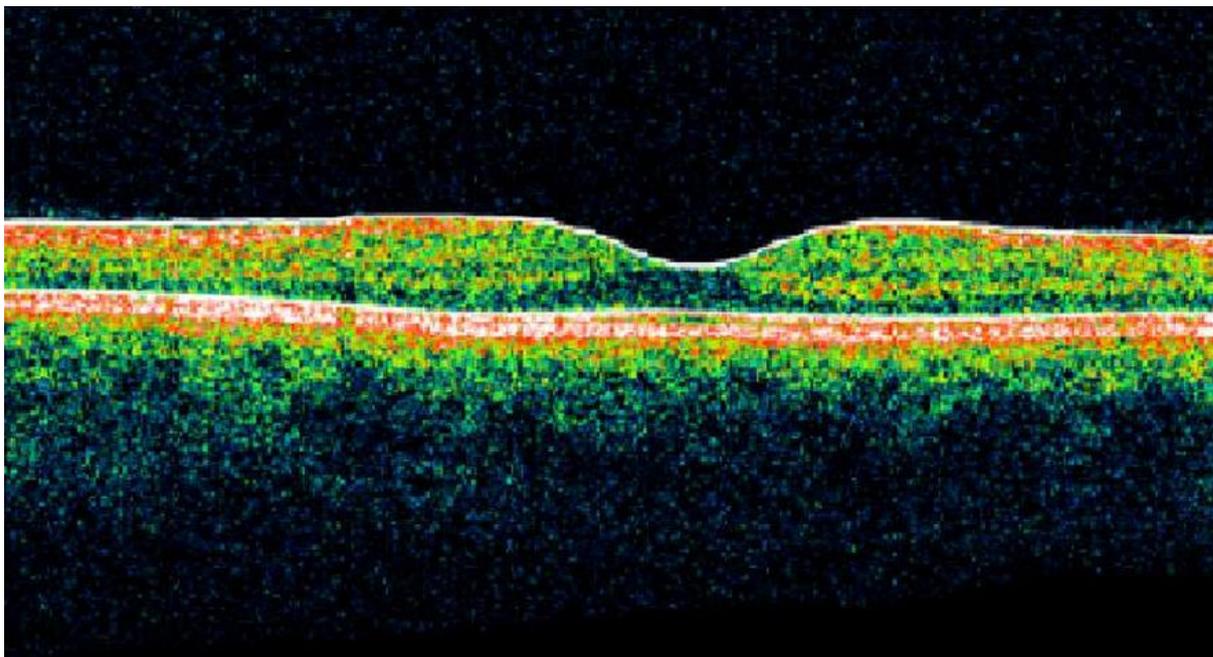
A OCT é uma técnica de imagem não invasiva, com base em interferometria de baixa coerência. OCT gera imagens estruturais da anatomia baseadas em luz

refletida (HUANG *et al.*, 1991; HUYNH *et al.*, 2017). Desde a demonstração em sistemas biológicos, por Huang *et al.* (1991), a OCT teve uma aceitação rápida e ampla em oftalmologia. Melhorias na sensibilidade, velocidade de aquisição e resolução permitiram a aquisição de imagens volumétricas de estruturas oculares com resolução de profundidade em escala micrométrica (ADHI *et al.*, 2014; GAO *et al.*, 2016).

Essa técnica pode ser vista como um análogo óptico de ultrassonografia. A principal diferença entre a OCT e a ultrassonografia é que a luz viaja mais rápido e seu comprimento de onda é muito menor do que as ondas sonoras, permitindo que a OCT obtenha maior resolução de imagem (HUYNH *et al.*, 2017). No entanto, devido à alta velocidade da luz, não é possível medir a amplitude do eco óptico. Em vez disso, ela usa interferometria de baixa coerência na qual o feixe de luz é dividido em um braço de objeto (que entra no olho) e um braço de referência (GAO *et al.*, 2016; HUYNH *et al.*, 2017). A análise do tempo de atraso e amplitude do padrão de interferência gerado de ambos os feixes são usados para construir a imagem da OCT (LAVIERS; ZAMBARAKJI, 2014).

O primeiro dispositivo de OCT foi um sistema de domínio temporal (*time domain* OCT ou TD-OCT), capaz de adquirir 400 A-scans por segundo com uma resolução axial de 8 a 10µm. Uma fonte de luz, com comprimento de onda de 842 nm, é usada e o espelho no braço de referência é movido mecanicamente em direção à imagem em diferentes profundidades. O dispositivo TD-OCT limitava-se devido à dispersão de luz do EPR, relação sinal/ruído relativamente baixa e número limitado de varreduras axiais por b-scan, causando menor densidade de pixels (REGATIERI *et al.*, 2012) (Figura 8).

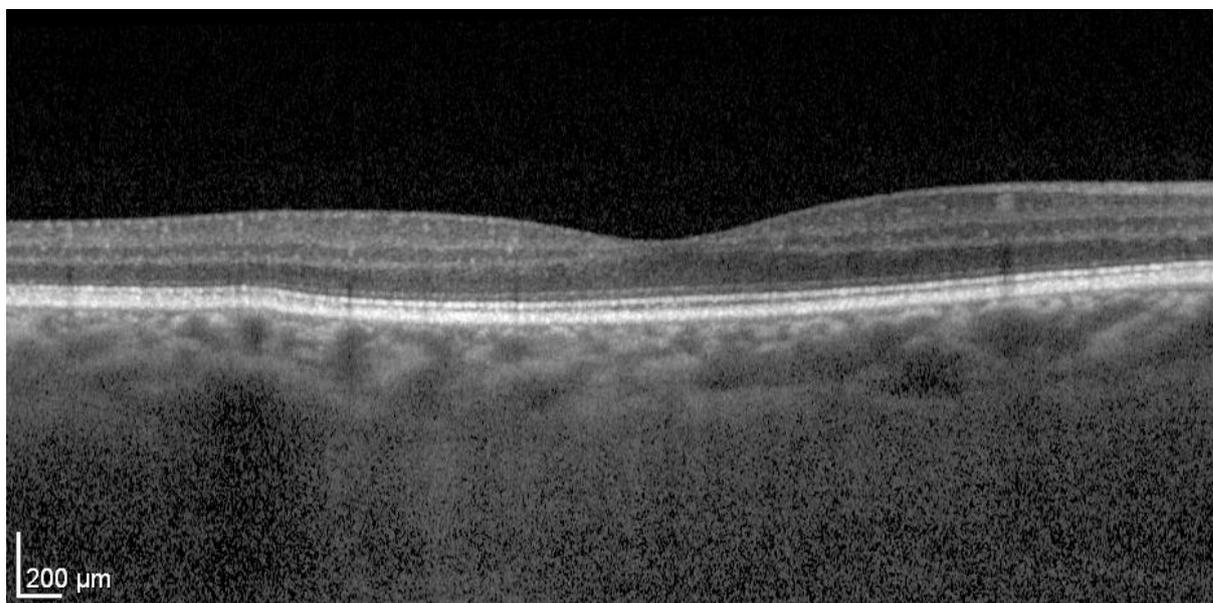
Figura 8 – TD-OCT de mácula normal.



Fonte: próprio autor.

A próxima geração de dispositivos OCT denominada OCT de domínio espectral (SD-OCT) incorporou um espectrômetro ao interferômetro para analisar simultaneamente o padrão de interferência usando a transformada de Fourier (QUERQUES *et al.*, 2011; WALDSTEIN *et al.*, 2015). Essa técnica permite que o espelho de referência permaneça imóvel, pois a informação de profundidade é codificada em frequência. Como resultado, o dispositivo apresenta taxas de varredura de 20.000 a 52.000 A-scans por segundo e resolução axial de 5 a 7 μm , com melhor relação sinal / ruído, comparadas ao TD-OCT (Figura 9). No entanto, tecidos mais profundos são mais difíceis de discernir porque o espectrômetro tem modulação de frequência mais alta do que ecos mais próximos da *zero-phase delay line* (REGATIERI *et al.*, 2012).

Figura 9 – SD-OCT macular normal. Melhor resolução das camadas retinianas, comparado ao TD-OCT.



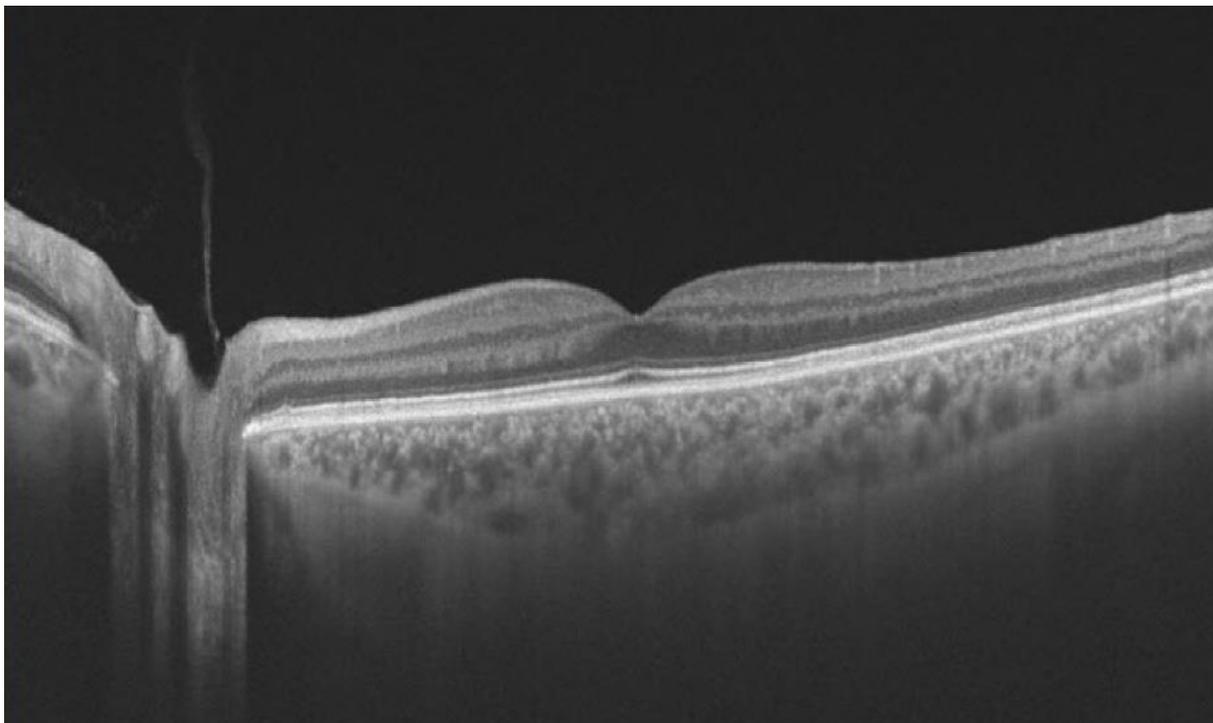
Fonte: próprio autor.

Para melhorar a definição dos tecidos mais profundos, Spaide *et al.* desenvolveram uma técnica chamada imagem de profundidade aprimorada (EDI) usando SD-OCT. Isto é conseguido simplesmente movendo o dispositivo SD-OCT para mais perto do olho para inverter a imagem, de forma que a *zero-phase delay line* seja posicionada no lado coroidal do quadro da imagem (SPAIDE; KOIZUMI; POZONNI, 2008). Embora as técnicas de EDI melhorassem a visualização da coróide e esclera, essas estruturas nem sempre foram vistas com clareza porque o comprimento de onda das fontes de luz usadas nos dispositivos SD-OCT (variando de 800-870 nm) não é o ideal para a penetração dos tecidos mais profundos (WALDSTEIN *et al.*, 2015).

Recentemente, sistemas fonte de varredura (*swept source* ou SS) OCT entraram no mercado. O comprimento de onda ideal para a imagem da coróide é 1050-1060 nm, uma vez que os comprimentos de onda mais longos sofrem menor dispersão e podem penetrar mais profundamente no tecido, porque não são absorvidos pela água. Esses comprimentos de onda são gerados por fontes de laser rapidamente sintonizáveis que são empregadas em sistemas SS-OCT (ADHI *et al.*, 2014). Além disso, o SS-OCT utiliza um único fotodiodo para a detecção dos sinais de interferometria, permitindo velocidades de aquisição de 100.000 A-scans por

segundo e resolução axial de aproximadamente 5,3 μm . Essas características do sistema SS-OCT melhoram a visualização de toda a espessura das camadas posteriores do olho (WALDSTEIN *et al.*, 2015) (Figura 10).

Figura 10 – SS-OCT de mácula normal. Melhor resolução da coroide, comparado ao SD-OCT.



Fonte: próprio autor.

2.3.4 Angiografia por Tomografia de coerência óptica

Embora o OCT convencional (*b-scan*) auxilie o médico em visualizar alterações anatômicas antes desconhecidas, ele oferece pouco contraste entre pequenos vasos sanguíneos e os tecidos das camadas retinianas. Como resultado, a OCT estrutural não é utilizada clinicamente para identificar alterações vasculares, tais como a exclusão capilar ou crescimento de neovasos patológicos que podem conduzir à perda de visão (SCHNEIDER; FOWLER, 2018). A imagem vascular do fundo de olho é melhor obtida através das técnicas de AGF ou AICV, sendo a primeira geralmente utilizada para visualizar a vascularização retiniana, enquanto AICV é usada para visualizar a vascularização da coroide. Embora útil, eles exigem a injeção intravenosa de corante, o que é demorado e pode ter efeitos colaterais. Além disso, o extravasamento e a impregnação do corante tornam imprecisos os limites dos capilares ou neovascularização (LAVIERS; ZAMBARAKJI, 2014).

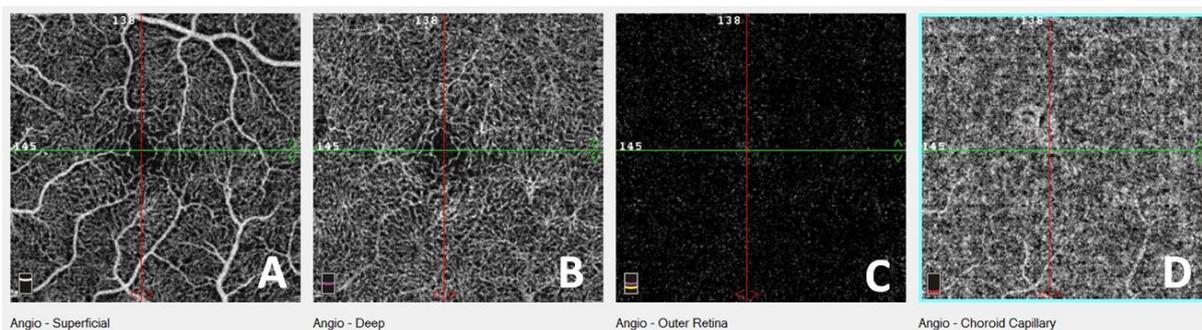
Finalmente, estas técnicas proporcionam pouca informação de profundidade devido à natureza bidimensional das imagens adquiridas (REGATIERI *et al.*, 2012).

A recente introdução da OCTA forneceu um método alternativo para o exame da vasculatura retiniana e coroideia, sem a necessidade de injeção de corantes (KIM *et al.*, 2013). Esta técnica tem como objetivo contrastar os vasos sanguíneos a partir de tecido estático pela avaliação da variação no sinal do OCT causada pelo fluxo de células sanguíneas. Esses contrastes intrínsecos podem ser classificados como efeito Doppler. A OCTA é baseada na separação de estruturas em movimento (células sanguíneas) a partir de uma referência estática (camadas retinianas) para criar os angiogramas (GAO *et al.*, 2016).

Para identificar o movimento dos eritrócitos, um número definido de *b-scans* sequenciais de OCT é obtido no mesmo local da seção transversal. A luz retroespalhada (*backscattered light*) pelo tecido estático tem pouca variação no sinal, enquanto a *backscattered light* pelos vasos sanguíneos tem variação significativa entre as varreduras devido ao movimento dos eritrócitos. Vários algoritmos convertem esses sinais em valores baseados em diferenças na amplitude ou fase da *backscattered light* (ZHANG *et al.*, 2015).

Este processo é repetido em diferentes pontos no tecido de interesse para criar um mapa vascular volumétrico (tridimensional). A segmentação automatizada é subsequentemente aplicada para gerar angiogramas *en face* de fatias (*slabs*) teciduais específicos e personalizáveis, como a retina superficial e os coriocapilares (MIURA *et al.*, 2011). Esses angiogramas *en face* tornam os dados vasculares mais familiares para os médicos acostumados a ver imagens angiográficas bidimensionais convencionais (GAO *et al.*, 2016) (Figura 11).

Figura 11 – OCTA *en face* normal com segmentação automática.



A) Segmentação do plexo vascular retiniano superficial mostrando aparência normal da circulação com zona avascular foveal preservada; B) segmentação do plexo vascular retiniano profundo com artefatos de projeções dos vasos retinianos superficiais; C) segmentação da retina externa, avascular; D) segmentação da coriocapilar com artefatos de projeções dos vasos retinianos superficiais. Fonte: próprio autor.

Além das imagens *en face*, os dados angiográficos da OCT podem ser visualizados na forma tradicional de corte transversal com os dados de fluxos funcionais sobrepostos (codificados por cores) em um *b-scan* estrutural de OCT, também sendo gerado um mapa *en face* estrutural (*c-scan*). O usuário pode avaliar o angiograma *en face* como uma varredura de cubo ao mesmo tempo em que faz referência aos dados da seção transversal dos quais o angiograma é composto (SCHNEIDER; FOWLER, 2018).

Atualmente, o OCTA apresenta inúmeras aplicações clínicas descritas, com em doenças que se manifestam com fluxo vascular anormal (neovascularização) (KUEHLEWEIN *et al.*, 2015a), anomalias na geometria dos vasos (vasos dilatados, aneurismas), ou ausência de fluxo sanguíneo (não perfusão / depleção capilar) (GAO *et al.*, 2016). Esses três tipos de anomalias existem em quase todas as doenças vasculares da retina e coroide, portanto, OCTA é amplamente aplicável, mesmo não podendo detectar o extravasamento ou impregnação de contraste, que são as importantes alterações passíveis de detecção pela AGF e AICV (SULZBACHER *et al.*, 2017).

A OCTA vem sendo estudada no diagnóstico de NVC, mostrando-se capaz de visualizar NVC em uma variedade de doenças maculares, incluindo DMRI (SCHNEIDER; FOWLER, 2018), CSC crônica (BONINI FILHO *et al.*, 2015), e

degeneração miópica (QUERQUES *et al.*, 2017). Estudos demonstraram a capacidade da OCTA de visualizar claramente NVC tipo 1 (KUEHLEWEIN *et al.*, 2015a), tipo 2 (EL AMEEN *et al.*, 2015) e tipo 3 (KUEHLEWEIN *et al.*, 2015b).

Na avaliação de NVC tipo 1, a OCTA comparada à AGF, demonstrou sensibilidade de 66,7% para ambos. Ao combinar as informações da OCTA com a OCT b-scan, a sensibilidade para detecção de NVC tipo 1 aumentou para 85,7% (INOUE *et al.*, 2016). A OCTA também se mostrou capaz em diagnosticar NVC não-exsudativas ou quiescentes, em olhos assintomáticos, com uma sensibilidade e especificidade de 81,8% e 100%, respectivamente, quando comparada ao padrão-ouro (AGF, AICV e OCT b-scan) (CARNEVALI *et al.*, 2016).

Nas NVC tipo 2 e tipo 3, algumas series relatam sensibilidade de 100% (EL AMEEN *et al.*, 2015; MIERE *et al.*, 2015). Os autores descreveram diferentes padrões de NVC tipo 2, ou seja, uma lesão em "forma de medusa" ou "em forma de glomérulo" e mostraram uma excelente correlação com imagens obtidas por AGF (EL AMEEN *et al.*, 2015) (Figura 5). Na NVC tipo 3 a lesão foi descrita como uma proliferação na retina externa em forma de tufo sendo frequentemente possível identificar a anastomose retino-retiniana nos estágios iniciais da doença (MIERE *et al.*, 2015). Um recente estudo demonstrou a capacidade da OCTA aliada à OCT b-scan em detectar lesões precursoras de NVC tipo 3, chamada NVC tipo 3 nascente. Nesse estudo, foi visualizado um fluxo vascular anormal na retina externa, na topografia do foco hiper-refletivo, ao OCT b-scan, sendo possivelmente proliferação vascular intrarretiniana inicial originada do plexo vascular profundo (SACCONI, R. *et al.*, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Avaliar a concordância entre o estudo de imagem multimodal (AGF, AICV e OCT *b-scan*) e a OCTA (OCTA e OCT *b-scan*) na detecção ou exclusão de NVC em pacientes com DEP sem líquido intra ou sub-retiniano (DEP-L) e em pacientes com DEP com líquido intra ou sub-retiniano (DEP+L), avaliados inicialmente com o OCT *b-scan*.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever a frequência de NVC em pacientes com DEP-L e DEP+L.
- Avaliar a concordância entre a segmentação manual da OCTA e a segmentação automática da OCTA na detecção de NVC.
- Identificar pontos de concordância ainda não descritos entre os achados das angiografias com contraste (AGF e AICV) e os achados tomográficos.

4. MÉTODOS

4.1 Amostra

A amostra foi composta por pacientes atendidos com diagnóstico de DEP enquadrados nos critérios diagnósticos (a seguir descritos), entre os meses de março de 2017 e fevereiro de 2018. Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva, de acordo com o atendimento realizado, pelo mesmo médico oftalmologista com título pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia e atuação clínica na área de retina (T.O.), no Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) e no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos (CBCO), e de acordo com a disponibilidade do paciente para realização dos exames propostos. Em caso de acometimento bilateral, ambos os olhos foram incluídos.

O DEP foi definido por critérios da OCT b-scan (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha), sendo as dimensões mínimas para que uma lesão seja considerada DEP foram: 500 μ m de largura de base, 100 μ m de altura e área transversal de 0,05 mm² baseados nos critérios de Tan *et al.* (2016).

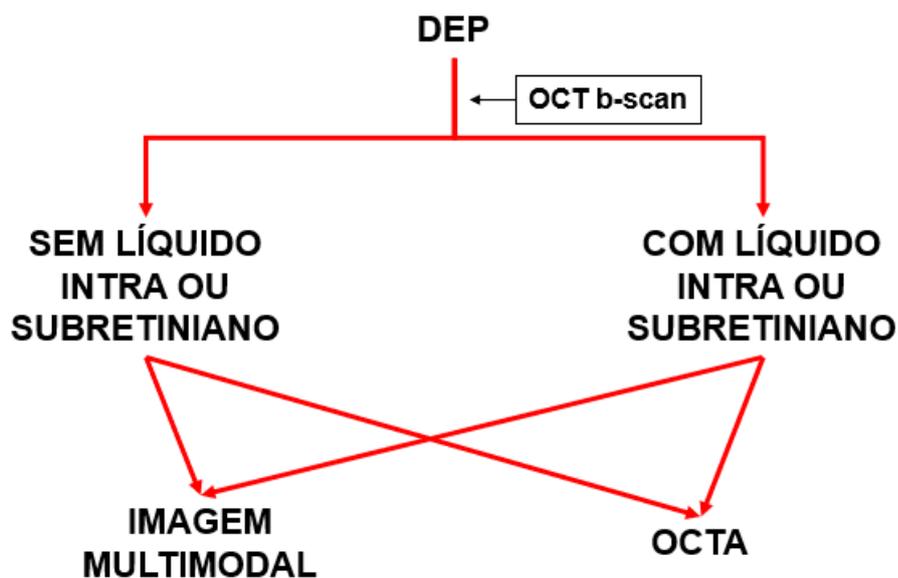
4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico, de corte transversal, prospectivo, realizado no Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG), em parceria com o Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos (CBCO), ambos situados no município de Goiânia, Goiás, Brasil.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, e foi conduzido de acordo com as diretrizes de boas práticas clínicas dentro dos princípios da Declaração de Helsinque. Todos os pacientes foram orientados sobre a pesquisa e participaram mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a inclusão, os pacientes foram divididos em 2 grupos (Fluxograma 1) e prospectivamente analisados. O primeiro com olhos de pacientes diagnosticados com DEP-L (descolamento do epitélio pigmentado sem líquido intra ou sub-retiniano), definido como uma elevação homogênea subEPR com material hiper-refletivo (drusenoide) ou hiporrefletivo (seroso), e ausência de fluido adjacente sub-retiniano ou intrarretiniano. O segundo grupo foi formado por pacientes com diagnóstico de DEP+L (descolamento do epitélio pigmentado com líquido intra ou sub-retiniano), definido pelo OCT b-scan como elevação do EPR com material hiper-refletivo, heterogêneo, abaixo do EPR associado a fluido adjacente sub-retiniano ou intrarretiniano.

Fluxograma –Distribuição dos pacientes em grupos de acordo com o aspecto do DEP ao OCT estrutural (b-scan).



A história médica detalhada de todos os pacientes foi colhida no início do estudo, e todos eles foram submetidos a um exame oftalmológico completo, que incluiu: acuidade visual com melhor correção usando a tabela ETDRS, biomicroscopia do segmento anterior, tonometria de aplanção com tonômetro de Goldmann, biomicroscopia de fundo de olho na lâmpada de fenda e oftalmoscopia binocular indireta. O diagnóstico inicial de DEP-L ou DEP+L, em concordância com os critérios de inclusão, foi feito por dois médicos oftalmologistas (T.O. e M.P.A.), com título pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia e atuação clínica na área de retina, pela avaliação da OCT b-scan. A imagem multimodal foi considerada como

padrão-ouro para detecção ou exclusão de NVC. As doenças associadas ao DEP e suas características morfológicas também foram avaliadas para descrição final do diagnóstico.

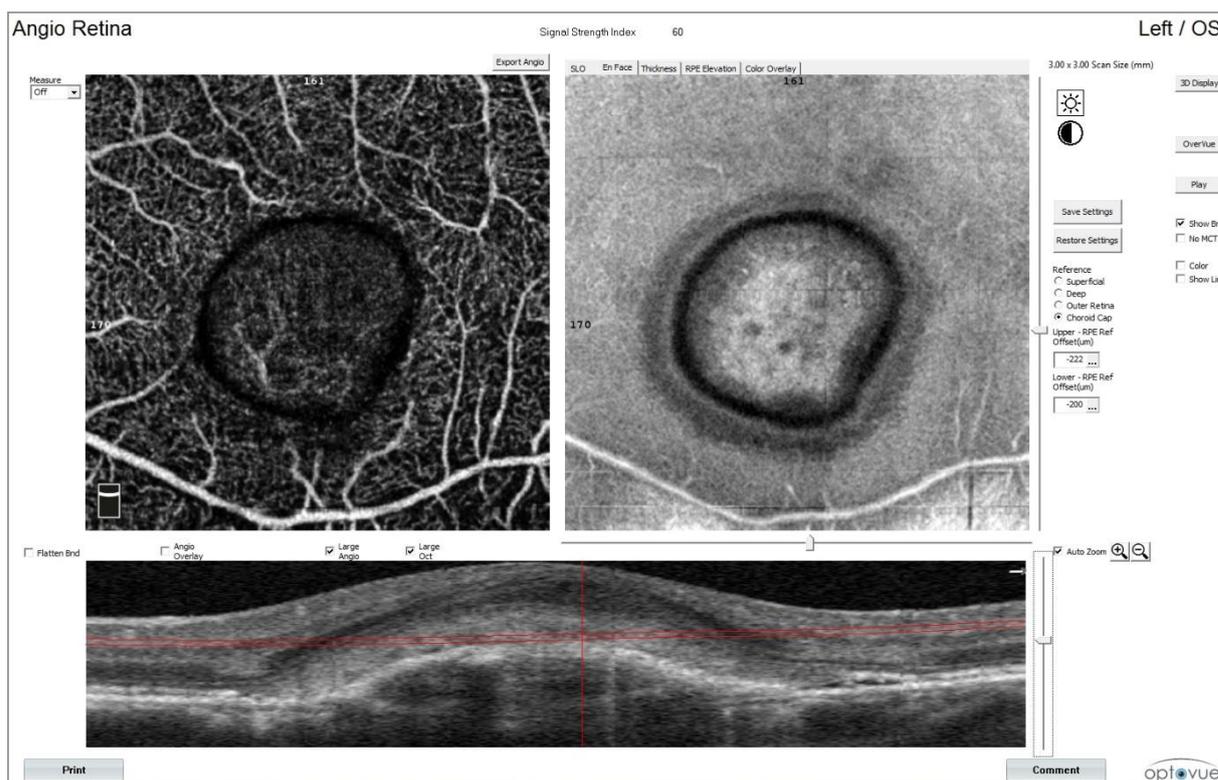
Todos os olhos selecionados para a pesquisa foram submetidos aos exames diagnósticos realizados por um único técnico capacitado: angiografia com indocianina verde (Topcon TRC 50IX; Topcon, Nova Jersey, EUA), angiografia com fluoresceína (Topcon TRC 50IX; Topcon, Nova Jersey, EUA), OCT b-scan (RTVue XR Avanti; Optovue, Fremont, EUA e Spectralis OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) e OCTA (RTVue XR Avanti; Optovue, Fremont, EUA).

Para a realização dos exames angiográficos, as pupilas dos pacientes foram dilatadas com tropicamida 1% (Mydracyl®, Alcon Laboratórios do Brasil, São Paulo, Brasil) e cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina®, Allergan Produtos Farmacêuticos, Guarulhos, Brasil), aplicando uma gota em cada olho, com intervalo de 5 minutos entre as aplicações, por três vezes. A realização dos exames iniciou após 30 minutos da última gota. Todos os pacientes foram submetidos à AGF com administração intravenosa de cinco mililitros de fluoresceína sódica 10% (Ophthalmos, São Paulo, Brasil), injetados em bolus preferencialmente na veia antecubital e obtidas imagens sequenciais dos dois olhos até 10 minutos pós-administração intravenosa. Após a realização da AGF, todos os pacientes foram submetidos à AICV com administração intravenosa de indocianina verde 5mg (Ophthalmos, São Paulo, Brasil), também injetados em bolus no mesmo acesso utilizado para a injeção de fluoresceína e obtidas imagens sequenciais dos dois olhos até 20 minutos pós-administração intravenosa. As imagens foram selecionadas, para análise futura, de acordo com a qualidade e tempo no decorrer do exame, sendo uma imagem em fase inicial (após 10 segundos da administração do contraste, para AGF, e após 30 segundos da administração do contraste, para AICV), uma intermediária (após 30 segundos da administração do contraste, para AGF, e após 2 minutos da administração do contraste, para AICV) e uma tardia (após 2 minutos da administração do contraste, para AGF, e após 10 minutos da administração do contraste, para AICV).

Após os exames angiográficos, os pacientes realizaram o exame de OCT b-scan e OCTA, com intervalo máximo entre os exames de 7 dias. Todas as imagens

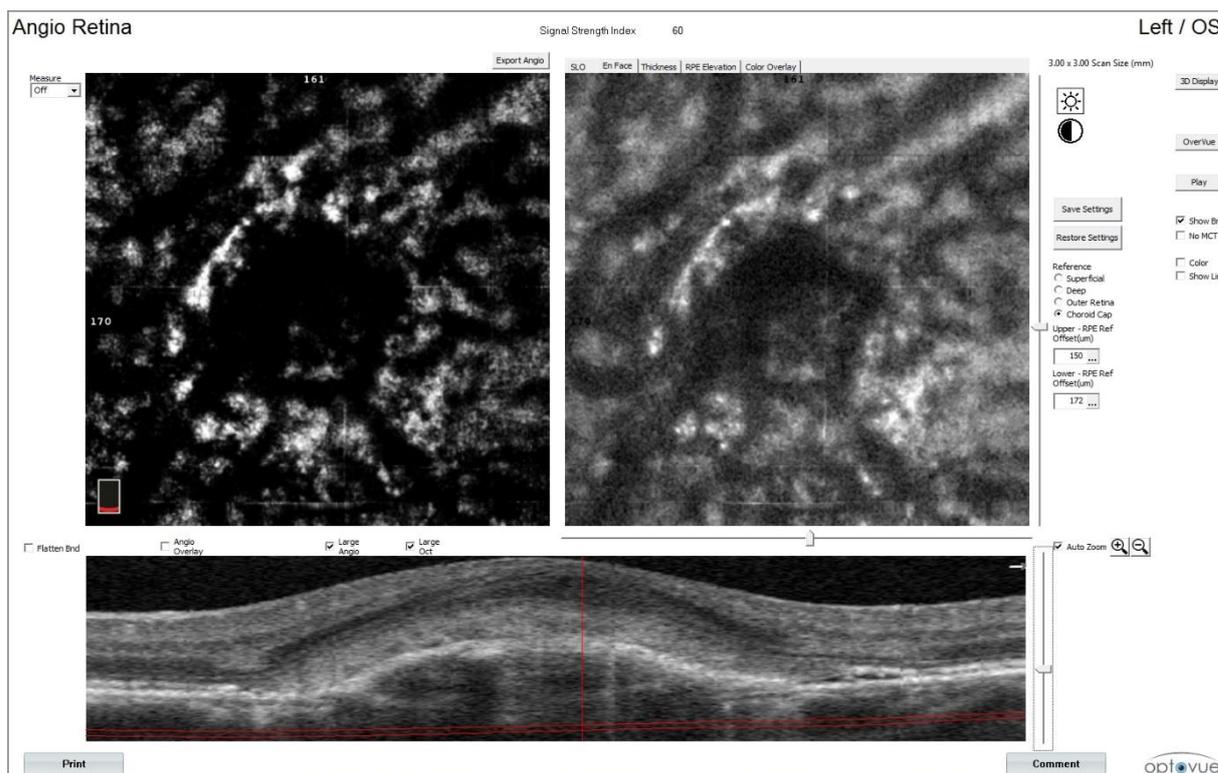
de varredura do OCT b-scan foram separadas, para análise futura. Após a aquisição das imagens de OCTA em cubo *en face* de 3x3 mm, as imagens de segmentação automática do nível da retina externa e coriocapilar, como fornecidas pelo equipamento, foram separadas para análise futura. Após, realizou-se a segmentação manual, definindo um *slab* em 22 μm . Foi realizada a varredura em toda a extensão do DEP, desde o ponto mais alto da lesão (Figura 12) até a camada de vasos médios da coroide (Figura 13). Todas as imagens na extensão da varredura foram separadas para análise futura. Em caso de distorção da linha de segmentação automática, o *slab* era realizado de forma retilínea. Junto com as imagens da segmentação manual da OCTA *en face* também foram selecionadas as imagens correspondentes de OCT *en face*.

Figura 12 – Segmentação manual em posição inicial.



OCTA *en face* (fileira superior à esquerda), OCT *en face* (fileira superior à direita) e OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação (*slab*). Fonte: próprio autor.

Figura 13 – Segmentação manual em posição final.



OCTA *en face* (fileira superior à esquerda), OCT *en face* (fileira superior à direita) e OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação (*slab*). Fonte: próprio autor.

Dois médicos oftalmologistas (D.L.C.I. e J.M.B.B.G.), com título pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia e atuação clínica na área de retina, avaliaram as imagens dos exames concomitantemente, em relação ao padrão vascular sub-retiniano (presença ou não de NVC). A análise seguiu a seguinte sequência: OCTA com segmentação automática, OCTA com segmentação manual e imagem multimodal, sendo não identificada e aleatória a disposição das imagens nos grupos. Nos exames de angiografia por contraste foram avaliados os padrões de DEPD (HARTNETT *et al.*, 1992; ROQUET *et al.*, 2004), DEPS (YANNUZZI *et al.*, 1994; GUYER *et al.*, 1994a; SATO *et al.*, 2004; SHINOJIMA *et al.*, 2016) e DEPV (MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP, 1991 ;YANNUZZI *et al.*, 1992). Na OCT b-scan foram avaliadas as camadas oculares retinianas (líquido sub e/ou intrarretiniano) e subEPR (presença de DEP). Na OCTA foi avaliado o padrão vascular subEPR (presença ou ausência de NVC). Os achados na imagem multimodal foram correlacionados aos achados da OCTA (segmentação manual e automática) e analisada a concordância diagnóstica.

4.3. Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: 1) pacientes com história de cirurgia vitreoretiniana, terapia fotodinâmica, fotocoagulação macular (focal ou grade) ou panfotocoagulação; 2) história de tratamento prévio com injeção intravítrea há menos de 6 meses (incluindo ranibizumabe, bevacizumabe, aflibercepte, acetato de triancinolona ou implante de dexametasona); 3) pacientes submetidos a cirurgia de catarata há menos de 6 meses; 4) opacidade de meios que dificultassem a captação de imagens; 4) comprimento axial ocular > 25,00mm ou miopia > 6,00 dioptrias, 5) OCTA scans com *signal strength* de imagem menores que 7/10.

4.4. Análise estatística

Os dados obtidos foram processados com o programa SPSS para Windows versão 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, EUA). As variáveis categóricas (sexo, tipo do DEP) foram apresentadas em forma descritiva e as diferenças analisadas pelo teste exato de Fisher. Na avaliação do diagnóstico de base (DMRI, VPC e CSC), foi utilizado o teste Fisher-Freeman-Halton com a probabilidade bilateral estimada pelo método de Monte-Carlo. Para verificar a normalidade das variáveis quantitativas, foram aplicados o teste Kolmogorov-Smirnov e o teste de Shapiro-Wilk. Em ambos os testes, variáveis com valores de $p > 0,05$ foram considerados dentro dos valores de normalidade, e, portanto, com distribuição normal. Para a análise da concordância entre o diagnóstico correto e a resposta de cada médico em cada grupo de exames, foi realizado a estatística kappa. Para a interpretação da concordância, considerou-se concordância baixa valores menores que 0,4, moderada entre 0,4 e 0,75 e forte acima de 0,75 (FLEISS, 1981). Os cálculos da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia de cada grupo, com o seu respectivo coeficiente de concordância de kappa e intervalos de confiança 95% foram realizados pelo programa Openepi, versão 3, calculadora de código aberto – Diagnostic test. Em todos os casos adotou-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Para a avaliação

da concordância entre a avaliação multimodal (padrão-ouro) e OCTA, e para a avaliação da concordância entre automático e manual utilizou-se a estatística kappa.

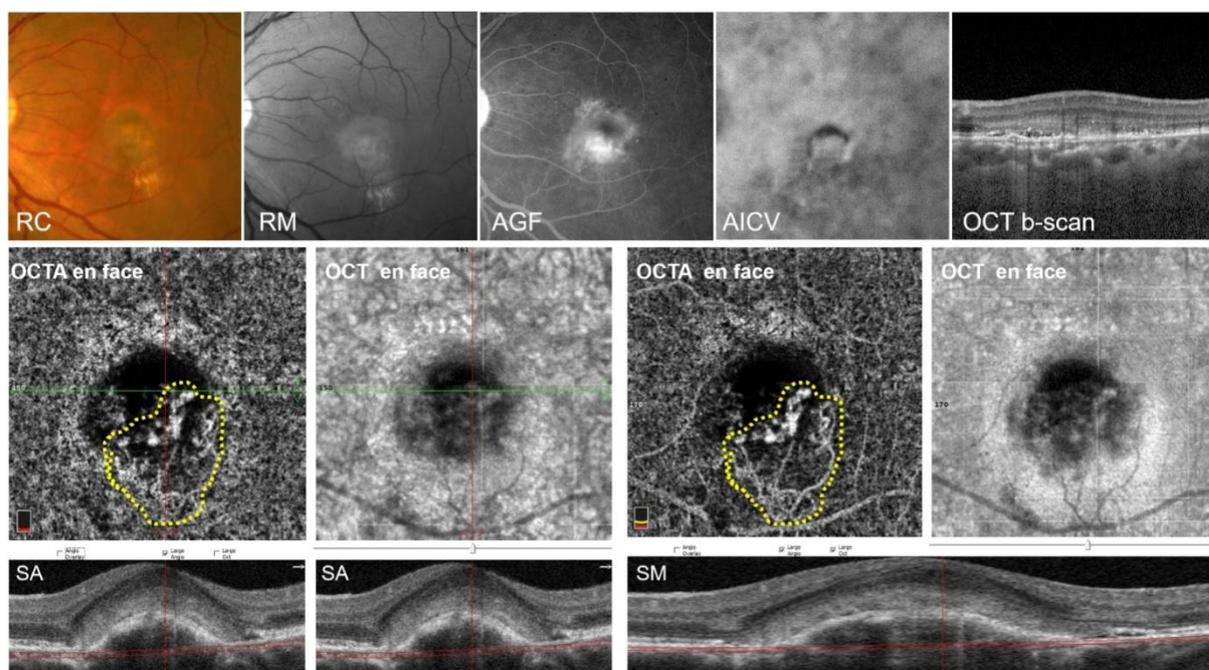
5. RESULTADOS

5.1. Análise descritiva

Um total de 22 olhos de 15 pacientes foi analisado, de acordo com os critérios de inclusão, sendo 10 olhos (45,5%) do grupo com DEP+L e 12 olhos (54,5%) do grupo com DEP-L. No grupo DEP-L, 10 (45,5% da amostra total) eram DEPD e dois (9% da amostra total) eram DEPS. Dos 22 olhos, 17 (77,3%) apresentavam diagnóstico de DMRI, quatro olhos (18,2%) VPC e um olho (4,5%) CSC, sendo 14 olhos (63,6%) eram em pacientes do sexo feminino.

Do grupo com DEP+L, dez olhos (100%) demonstraram NVC ao exame clínico e avaliação multimodal (Figura 14). Na avaliação com OCTA, pela segmentação manual, nove dos 10 olhos (90%) foram detectados com NVC. Quando avaliado pela segmentação automática, oito dos 10 olhos (80%) foram detectados com NVC.

Figura 14 – Avaliação multimodal e OCTA de um DEP+L.

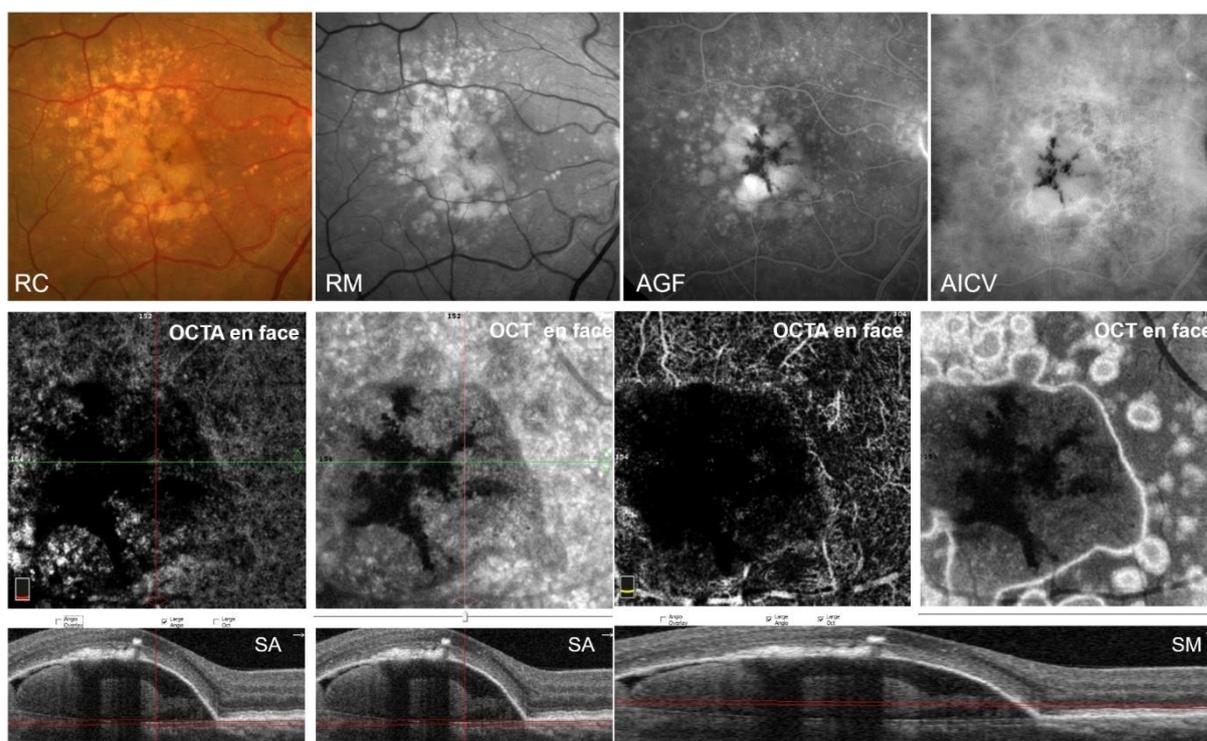


DEPv pela retinografia colorida (RC), retinografia monocromática (RM), fase tardia da AGF, AICV e OCT b-scan (fileira superior). OCTA e OCT en face (segunda fileira) com OCT b-scan

correspondente, com linhas de segmentação automática (SA) e manual (SM) (abaixo). A AGF mostra hiperfluorescência pontuada com vazamento tardio e a AICV mostra a presença de uma lesão tipo “placa”. A OCT b-scan evidencia um DEP com fluido sub-retiniano. OCTA *en face* mostra a presença de um complexo vascular (contorno amarelo pontilhado), com contornos mais evidentes pela segmentação manual. Fonte: próprio autor.

Do grupo com DEP-L, doze olhos (100%) não demonstraram NVC ao exame clínico e avaliação multimodal (Figura 15). Na avaliação com OCTA, tanto pela segmentação manual quanto pela segmentação automática, os 12 olhos também não demonstraram NVC.

Figura 15 – Avaliação multimodal e OCTA de um DEP-L.



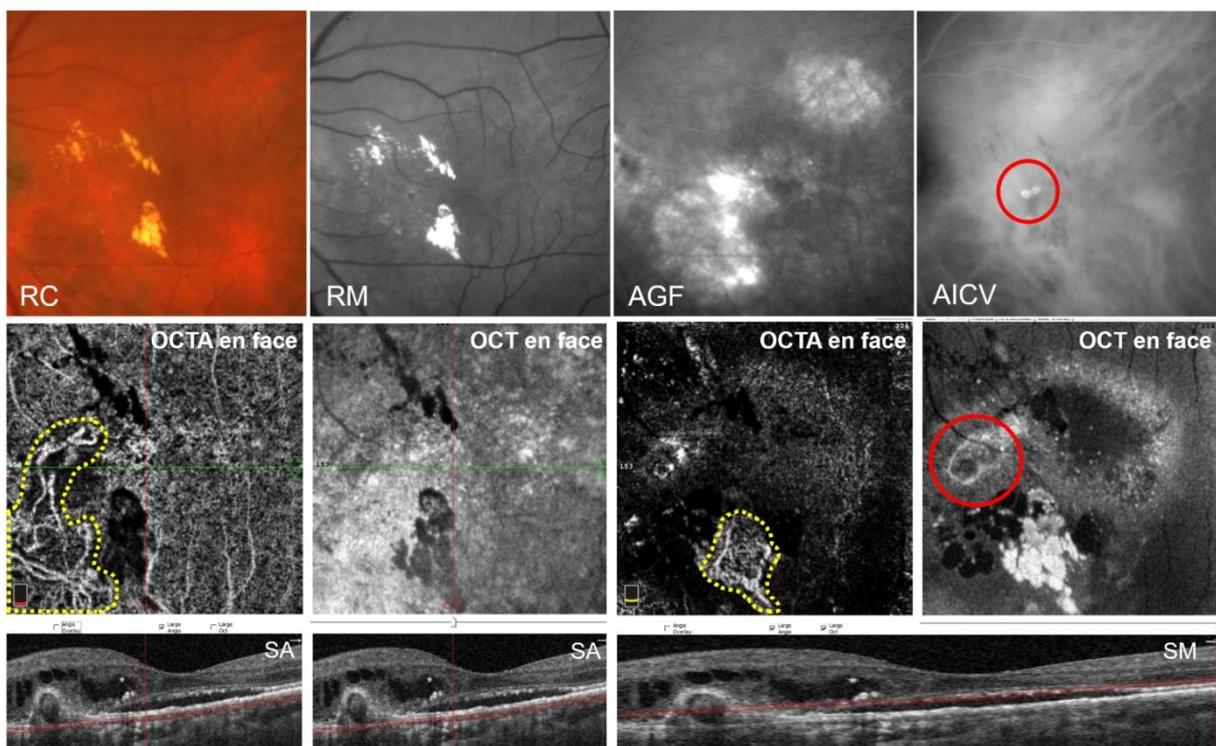
DEPD pela retinografia colorida (RC), retinografia monocromática (RM), fase tardia da AGF e AICV (fileira superior). OCTA e OCT *en face* (segunda fileira) com OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação automática (SA) e manual (SM) (abaixo). A AGF mostra hiperfluorescência tardia sem vazamento, confirmado pelo AICV. A OCT b-scan evidencia DEP, sem líquido sub-retiniano ou intrarretiniano. OCTA *en face*, tanto automático, quanto manual, não há NVC. Fonte: próprio autor.

De acordo com a avaliação multimodal, do total dos 22 olhos da amostra, 10 olhos apresentaram NVC e 12 olhos não apresentaram NVC. Para os casos com NVC, a OCTA detectou 90%. Nos casos sem NVC, 100% também não apresentavam NVC pela OCTA. A segmentação manual da OCTA demonstrou

sensibilidade de 90%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 92,31%, sendo a acurácia de 95,45%.

Três dos 22 olhos (13,6%) apresentaram lesão arredondada hiporrefletiva, com contornos hiper-refletivos, na topografia das lesões hipercrianescentes à AICG. Esses achados foram evidenciados à OCT *en face* (Figura 16). Nesses olhos, à OCTA, não identificou nenhum achado correspondente às lesões hipercrianescentes pela AICG, porém foi observado a presença de NVC adjacente à topografia das lesões hipercrianescentes (Figura 16).

Figura 16 –Avaliação multimodal e OCTA de um DEP+L em VPC.



DEPv em VPC pela retinografia colorida (RC), retinografia monocromática (RM), fase tardia da AGF e AICV (fileira superior). OCTA e OCT *en face* (segunda fileira) com OCT b-scan correspondente, com linhas de segmentação automática (SA) e manual (SM) (abaixo). AICV mostrou a presença de lesões polipoidais hiperfluorescentes (círculo vermelho) e discreta rede vascular ramificada adjacente. OCTA *en face* por segmentação automática mostrou rede neovascular (contorno amarelo pontilhado) sem lesões polipoidais. Pela segmentação manual, a OCT *en face* mostra duas lesões arredondadas com contornos hiper-refletivos e hiporrefletividade central (círculo vermelho) na topografia das lesões polipoidais à AICV. Fonte: próprio autor.

Doze olhos foram excluídos, de acordo com os critérios de exclusão. Destes, 8 olhos foram excluídos devido história de tratamento prévio com injeção intravítrea há menos de 6 meses e 4 olhos apresentavam OCTA scans com *signal strength* de imagem menores que 7/10.

5.2. Análise de concordância

Na avaliação de concordância entre a avaliação multimodal e a OCTA na detecção de NVC, os métodos mostraram concordância, sendo kappa igual a 0,908 (IC 95% 0,491 – 1,000).

Na avaliação de concordância entre a segmentação automática e manual da OCTA na detecção de NVC, os métodos mostraram concordância, sendo kappa igual a 0,904 (IC 95% 0,488 – 1,000).

6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a concordância entre dois métodos diagnósticos. O padrão-ouro, a avaliação multimodal, que inclui a AGF, a AICV e a OCT b-scan (COSCAS *et al.*, 2015). A OCTA, que emergiu recentemente como um exame opcional para avaliar a vasculatura retiniana e coroidal sem utilização de contraste, como na AGF e AICV, eliminando o uso da fluoresceína e indocianina verde e potenciais riscos inerentes à sua utilização (SULZBACHER *et al.*, 2017).

Uma concordância forte foi observada, neste estudo, entre a avaliação multimodal e a OCTA na identificação de eventual NVC no DEP+L e DEP-L. A acurácia da OCTA com segmentação manual foi de 95,45% e com a automática foi de 90,90%. A concordância entre a segmentação automática e manual da OCTA, em sua capacidade de identificar NVC, também foi mostrada. Estudos anteriores demonstraram a capacidade da OCTA em detectar NVC do tipo 1, tipo 2 e tipo 3 (KUEHLEWEIN *et al.*, 2015a; EL AMEEN *et al.*, 2015; KUEHLEWEIN *et al.*, 2015b). No entanto, não foram encontrados estudos que avaliaram a concordância entre os métodos em pacientes com DEP-L.

A análise estrutural com OCT b-scan identifica a eventual presença de fluido sub e/ou intrarretiniano (BARAÑANO *et al.*, 2012). Coscas *et al.* (2015) mostraram que todos os pacientes com líquido sub e/ou intrarretiniano, na OCT b-scan, necessitaram de terapia anti-VEGF, pois a presença de líquido é um sinal indireto de extravasamento vascular, sugerindo NVC ativa. Portanto, no presente estudo, dividiu-se os olhos com DEPs em grupos com e sem líquido sub e/ou intrarretiniano, baseados exclusivamente na OCT b-scan (Figuras 14 e 15), com a intenção de, através da avaliação multimodal e OCTA, identificar os olhos com NVC ativa ou quiescente.

Estudos prévios demonstraram a acurácia diagnóstica da OCTA, comparada aos métodos tradicionais de detecção da NVC, com sensibilidade variando de 50% a 86,5% (PERROTT-REYNOLDS *et al.*, 2018). Carnevali *et al.* (2016) mostraram sensibilidade e especificidade da OCTA de 81,8% e 100%, respectivamente, em

comparação com o padrão ouro (AGF, AICV e OCT b-scan) na detecção de NVC quiescente. Em outro estudo, incluindo NVC tipo 1, foi comparada a OCTA isolada, AGF, e OCTA em combinação com OCT b-scan, na detecção de NVC. Quando OCTA e AGF foram analisados independentemente, a sensibilidade foi de 66,7% para cada um deles. Ao combinar as informações da OCTA com a OCT b-scan, a sensibilidade para a detecção da NVC do tipo 1 aumentou para 85,7% (INOUE *et al.*, 2016). Eandi *et al.* (2017) mostraram concordância moderada entre a AICV e a OCTA na definição das bordas da NVC, enquanto a OCTA apresentou maior porcentagem de lesões bem definidas que a AICV. No presente estudo, a OCTA mostrou concordância forte em relação à imagem multimodal na detecção de NVC.

Uma NVC quiescente, por definição, não mostra fluido sub e/ou intrarretiniano e pode evoluir para NVC ativa (ROISMAN *et al.*, 2016). No estudo prospectivo e multicêntrico AREDS 2, em DEPD, foi relatada evolução para a DMRI neovascular, em 5 anos, em 34% dos pacientes (JEANNETTE *et al.*, 2019). Nos DEPS, Hartnett *et al.* (1992) demonstraram uma incidência de 34% de NVC após 30 meses. No presente estudo, não foi identificada a presença de NVC quiescente, nem pela imagem multimodal quanto pela OCTA. Porém, no grupo DEP+L, no qual todos os pacientes apresentaram presença de NVC pela imagem multimodal, a OCTA mostrou concordância forte com o padrão-ouro. Devido à pequena amostra apresentada neste estudo, e o fato de todos os pacientes no grupo DEP-L não apresentarem NVC, há uma limitação para a análise na capacidade da OCTA em identificar NVC nesses pacientes.

Alguns autores sugerem que a angiografia por contraste, incluindo AGF e AICV, subestime a prevalência de NVC em comparação com OCTA (ROISMAN *et al.*, 2016). Um estudo recente mostrou que a OCTA identificou, com sucesso, a NVC no DEPv, anteriormente considerado pelos exames contrastados como DEPnv. No entanto, observou-se que a OCT b-scan e a análise do fluxo sanguíneo devem ser combinadas ao OCTA para interpretar a presença da NVC associada ao DEP (KANG *et al.*, 2018). O presente estudo confirma a observação de que a OCTA e a OCT b-scan são exames indissociáveis, sendo que a aquisição das imagens da OCTA é simultânea à OCT b-scan e à OCT *en face*, apresentadas no mesmo layout do software da OCTA (Figura 12). A OCT b-scan e *en face* são úteis na identificação de líquido sub-retiniano e outras características anatômicas não vasculares, que são

relevantes no diagnóstico de NVC e atividade da doença (BARAÑANO *et al.*, 2012; KANG *et al.*, 2018).

O AICV é atualmente considerado o padrão ouro para o diagnóstico de VPC, pois permite melhor visualização da vascularização coroidal; no entanto, o OCT desempenha um papel importante no diagnóstico e no monitoramento clínico das lesões polipoidais do VPC (KAWAMURA *et al.*, 2013; LORENTZEN; SUBHI; SØRENSEN, 2018). A principal característica do VPC é uma rede vascular de ramificação do Tipo 1 NVC com uma ou mais dilatações aneurismáticas (YANNUZZI *et al.*, 1990). As imagens estruturais da OCT *b-scan* sugerem a presença de lesões de VPC através de achados típicos, como DEPs múltiplos ou multilobulados, e estruturas hiporrefletivas arredondadas, correspondentes ao lúmen do pólipo. Essas áreas são frequentemente vistas dentro das lesões hiper-refletivas e aderem à parte externa do EPR (FERRARA; WAHEED; DUKER, 2016; REBHUN *et al.*, 2017). Durante a análise das imagens, foi observado em 3 olhos (13,6%), pela OCT *en face*, a presença de uma lesão hiporrefletiva arredondada (com contornos hiper-refletivos), situada na topografia das lesões hipercianescentes na AICV compatíveis com lesões polipoides da VPC (Figura16). Nesta topografia, também foi observado, à OCT *b-scan*, lesão hiporrefletiva, compatível com lesões polipoides da VPC. Alasil *et al.* (2014) descreveram uma protrusão com material hiper-refletivo, à OCT *en face*, como uma lesão correspondente ao pólipo, identificado pela AICV. Porém, a característica de lesão arredondada, com contornos hiper-refletivos e hiporrefletividade interna, não foi observada.

Na avaliação dos olhos com VPC, pela OCTA, a lesão polipóide não foi identificada; entretanto, adjacente a essas lesões, observamos a rede vascular ramificada, que é característico do VPC (WANG *et al.*, 2016). As lesões aneurismáticas são mal visualizadas nas imagens de OCTA devido ao fluxo heterogêneo dentro de um aneurisma, onde o lúmen remanescente é desprovido de fluxo (NAKASHIZUKA *et al.*, 2008). No entanto, estudos OCTA mostram que os aneurismas isolados visualizados com AICV são frequentemente supridos por uma rede vascular ramificada. Esses vasos não são identificados com angiografia por corante, sendo grandes em calibre e não permeáveis, mas são identificados pela OCTA (DANSINGANI *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2016). Assim, o presente estudo

corroborou o uso de OCTA (*b-scan*, *en face* e OCTA) no diagnóstico e acompanhamento de diferentes lesões de VPC.

No presente estudo, para a segmentação automática, consideraram-se os dados fornecidos pelo software após o exame. Na segmentação manual, definiu-se uma espessura de placa uniforme de 22 μm com segmentação retilínea. Iniciou-se a análise acima do limite interno do DEP até a camada média da coroide. Meticulosa rolagem através do DEP foi realizada, com especial atenção para o cubo de OCTA *en face* para detectar qualquer NVC no espaço subEPR, sob o DEP. Este método tem um potencial definido, pois pode rastrear toda a cavidade do DEP e destaca eventual NVC (KANG *et al.*, 2018).

No grupo com DEP+L (Figura 14), a avaliação com OCTA por segmentação manual, detectou NVC em nove olhos (90%), enquanto sob segmentação automática, a detecção de NVC foi positiva em oito olhos (80%). Esta diferença não foi estatisticamente significativa, uma vez que a segmentação automática também é útil na detecção de NVC. No grupo com DEP-L (Figura 15), tanto a segmentação manual quanto a automática não detectaram a NVC, de acordo com o padrão-ouro. Estudos anteriores também confirmaram a eficácia da avaliação da OCTA através da segmentação automática da retina avascular, espaço sub-retiniano e espaço subEPR (VERONESE *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2018). O presente estudo é limitado, devido ao uso de uma pequena amostra. Um maior número de pacientes poderia determinar melhor se havia uma lacuna entre os achados de segmentações automáticas e manuais. Atribuiu-se o uso da segmentação manual como superior, especialmente em DEPs complexos, nos quais a segmentação automática é irregular e inadequada, e pode não mostrar NVC sob o EPR (KANG *et al.*, 2018).

Como dito acima, as limitações do estudo incluem o pequeno número de pacientes e a dificuldade em obter imagens. Apenas um tipo de dispositivo OCTA foi utilizado neste estudo, pois houve quantificação limitada de certas características dos subtipos de DEP. Devemos considerar as limitações da OCTA no estudo de DEP. Artefatos de movimento ou projeção podem imitar sinais de fluxo anormais sob o DEP. Além disso, grandes DEPs com alturas mais altas são desafiadores para a imagem devido à segmentação imprecisa, mascaramento de fluxo e limitação do

tamanho da área digitalizada, que pode ser visualizada com os atuais sistemas OCTA (CHEN; VILJOEN; BUKOWSKA, 2015; KANG *et al.*, 2018). Um estudo recente identificou a ruptura do EPR como um importante fator de erro diagnóstico (falso-positivo para NVC) (TAN *et al.*, 2018). Não se observou esse fenômeno nos pacientes do presente estudo.

7. CONCLUSÕES

Neste estudo pôde-se concluir que:

- Há concordância forte entre o estudo de imagem multimodal em relação à OCTA na capacidade de se identificar ou excluir NVC em pacientes com DEP+L e em pacientes com DEP-L.

- Todos os pacientes com DEP-L não apresentaram NVC, e todos os pacientes com DEP+L apresentaram NVC.

- Há concordância forte entre a segmentação manual e automática da OCTA na capacidade de se identificar NVC.

- A alteração visualizada pelo OCT *en face* (c-scan) sugere o diagnóstico de pólipos quando confrontadas ao achado de pólipos pela AICV em pacientes com VPC.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A OCTA é uma modalidade de imagem em uso corrente, e cujo desenvolvimento adicional diminuirá, cada vez mais, a necessidade dos métodos angiográficos invasivos no diagnóstico e acompanhamento da NVC, podendo tornar-se o método padrão-ouro de avaliação das NVC. É sabido que nenhuma modalidade diagnóstica identifica todas as informações sobre todas as doenças. É imprescindível saber analisar os achados das várias modalidades e integrar essas informações com dados potencialmente úteis obtidos por outros métodos de imagem. Com o aparecimento de estudos comparativos demonstrando a concordância diagnóstica entre a imagem multimodal e a OCTA, esta ganhará cada vez mais espaço na prática clínica, proporcionando ao paciente uma avaliação mais segura e rápida.

9. REFERÊNCIAS

ABOUAMMOH, M. A. et al. Indocyanine green angiographic findings in initial-onset acute Vogt–Koyanagi–Harada disease. **Acta ophthalmologica**, v. 94, n. 6, p. 573-578, 2016.

ADHI, M et al. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. **American journal of ophthalmology**, v. 157, n. 6, p. 1272-1281. e1, 2014.

AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP et al. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. **American journal of ophthalmology**, v. 132, n. 5, p. 668-681, 2001.

ALASIL, Tarek et al. En face imaging of the choroid in polypoidal choroidal vasculopathy using swept-source optical coherence tomography. **American journal of ophthalmology**, v. 159, n. 4, p. 634-643. e2, 2015.

ANDREOLI, C. M.; MILLER, J. W. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. **Current opinion in ophthalmology**, v. 18, n. 6, p. 502-508, 2007.

ÁVILA, M. P. et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. **Ophthalmology**, v. 91, n. 12, p. 1573-1581, 1984.

ÁVILA, M. P. **Neovascularização sub-retiniana: contribuição ao estudo angiográfico e à terapêutica da degeneração macular relacionada à idade.** 1997. Tese (Doutorado em oftalmologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BALARATNASINGAM, C. et al. Histologic and optical coherence tomographic correlates in drusenoid pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 124, n. 5, p. 644-656, 2017.

BARAÑANO, A. E. et al. Impact of scanning density on spectral domain optical coherence tomography assessments in neovascular age-related macular degeneration. **Acta ophthalmologica**, v. 90, n. 4, p. e274-e280, 2012.

BISCHOFF, P. M.; FLOWER, R. W. Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue? **Documenta ophthalmologica**, v. 60, n. 3, p. 235-291, 1985.

BLINDER, K. J. et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report No. 1. **American journal of ophthalmology**, v. 136, n. 3, p. 407-418, 2003.

BONINI FILHO, M. A. et al. Association of choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography. **JAMA ophthalmology**, v. 133, n. 8, p. 899-906, 2015.

BRESSLER, N. M. et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 14, n. 2, p. 130-142, 1994.

BRESSLER, N. M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. **Archives of ophthalmology**, v. 119, n. 2, p. 198-207, 2001.

BROWN, D. M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 14, p. 1432-1444, 2006.

CAMPOCHIARO, P. A. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. **Progress in retinal and eye research**, v. 49, p. 67-81, 2015.

CAO, X. et al. Optical coherence tomographic features and visual prognosis after treatment for idiopathic choroidal neovascularization. **Ophthalmologica**, v. 234, n. 2, p. 67-72, 2015.

CARNEVALI, A. et al. Optical coherence tomography angiography: a useful tool for diagnosis of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization. **American journal of ophthalmology**, v. 169, p. 189-198, 2016.

CASSWELL, A. G.; KOHEN, D.; BIRD, A. C. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. **British journal of ophthalmology**, v. 69, n. 6, p. 397-403, 1985.

CHAKRAVARTHY, U. et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 382, n. 9900, p. 1258-1267, 2013.

CHANG, L. K. et al. RPE tears after pegaptanib treatment in age-related macular degeneration. **Retina**, v. 27, n. 7, p. 857-863, 2007.

CHEN, F. K.; VILJOEN, R. D.; BUKOWSKA, D. M. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. **Clinical & experimental ophthalmology**, v. 44, n. 5, p. 388-399, 2016.

COHEN, S. Y. et al. Types of choroidal neovascularization in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. **British journal of ophthalmology**, v. 91, n. 9, p. 1173–1176, 2007.

COSCAS, G. J. et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. **Retina**, v. 35, n. 11, p. 2219-2228, 2015.

CUKRAS, C. et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. **Ophthalmology**, v. 117, n. 3, p. 489-499, 2010.

DANSINGANI, K. K. et al. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease. **American journal of ophthalmology**, v. 160, n. 6, p. 1243-1254. e2, 2015.

EANDI, C. M. et al. Indocyanine green angiography and optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 58, n. 9, p. 3690-3696, 2017.

EL AMEEN, A. et al. Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography. **Retina**, v. 35, n. 11, p. 2212-2218, 2015.

ELMAN, M. J. et al. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 93, n. 2, p. 224-230, 1986.

FARDEAU, C. et al. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. **Ophthalmology**, v. 106, n. 10, p. 1928-1934, 1999.

FERRARA, D.; WAHEED, N. K.; DUKER, J. S. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. **Progress in retinal and eye research**, v. 52, p. 130-155, 2016.

FLEISS, J.L. **Statistical Methods for Rates and Proportions**. 2. New York, NY: John Wiley & Sons, 1981.212-18.

FLOWER, R. W.; HOCHHEIMER, B. F. Clinical infrared absorption angiography of the choroid. **American journal of ophthalmology**, v. 73, n. 3, p. 458-459, 1972.

FLOWER, R. W.; HOCHHEIMER, B. F. A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 12, n. 4, p. 248-261, 1973.

FLOWER, R. W. Evolution of indocyanine green dye choroidal angiography. **Optical Engineering**, v. 34, n. 3, p. 727-737, 1995.

FREUND, K. B.; ZWEIFEL, S. A.; ENGELBERT, M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration?. **Retina**, v.30, n.9, p.1333-1349, 2010.

FUNG, A. T.; YANNUZZI, L. A.; FREUND, K. B. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. **Retina**, v. 32, n. 9, p. 1829-1837, 2012.

FURINO, C. et al. Intravitreal bevacizumab for treatment-naïve subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. **Acta ophthalmologica**, v. 87, n. 4, p. 404-407, 2009.

GAO, S. S. et al. Optical coherence tomography angiography. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 57, n. 9, p. OCT27-OCT36, 2016.

GASS, J. D. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 4, n. 4, p. 205-220, 1984.

GASS, J. D. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 92, p. 91, 1994.

GASS, J. D. M. Update: clinicopathologic classification of submacular neovascularization. **American Society of Retinal Specialists Online Journal [serial online]**, 2003.

GIOVANNINI, A. et al. Choroidal findings in the course of idiopathic serous pigment epithelium detachment detected by indocyanine green videoangiography. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 17, n. 4, p. 286-293, 1997.

GROSSNIKLAUS, H. E.; GREEN, W. R. Choroidal neovascularization. **American journal of ophthalmology**, v. 137, n. 3, p. 496-503, 2004.

GUTFLEISCH, M. et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. **Eye**, v. 25, n. 9, p. 1181, 2011.

GUYER, D. R. et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. **Archives of Ophthalmology**, v. 112, n. 8, p. 1057-1062, 1994a.

GUYER, D. R. et al. Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization. **Ophthalmology**, v. 101, n. 10, p. 1727-1737, 1994b.

HARTNETT, M. E. et al. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. **Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology**, v. 230, n. 1, p. 11-19, 1992.

HARTNETT, M. E. et al. Deep retinal vascular anomalous complexes in advanced age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 103, n. 12, p. 2042-2053, 1996.

HEIER, J. S. et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 119, n. 12, p. 2537-2548, 2012.

HOPE-ROSS, M. et al. Adverse reactions due to indocyanine green. **Ophthalmology**, v. 101, n. 3, p. 529-533, 1994.

HUANG, D. et al. Optical coherence tomography. **science**, v. 254, n. 5035, p. 1178-1181, 1991.

HUYNH, E. et al. Past, Present, and Future Concepts of the Choroidal Scleral Interface Morphology on Optical Coherence Tomography. **Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)**, v. 6, n. 1, p. 94-103, 2017.

IMAMURA, Y. et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. **Retina**, v. 29, n. 10, p. 1469-1473, 2009.

INOUE, M. et al. A comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for the imaging of type 1 neovascularization. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 57, n. 9, p. OCT314-OCT323, 2016.

JEANNETTE, J. Y. et al. Natural History of Drusenoid Pigment Epithelial Detachment Associated with Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report No. 17. **Ophthalmology**, v. 126, n. 2, p. 261-273, 2019.

JUNG, J. J. et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. **American journal of ophthalmology**, v. 158, n. 4, p. 769-779. e2, 2014.

KANG, H. et al. Combining en face optical coherence tomography angiography with structural optical coherence tomography and blood flow analysis for detecting choroidal neovascular complexes in pigment epithelial detachments. **Retina**. Publicado eletronicamente antes da versão impressa em: 2018 may. 8.

KAWALI, A. et al. Multimodal Imaging of the Normal Eye. **Ocular immunology and inflammation**, v. 25, n. 5, p. 726-736, 2017.

KAWAMURA, A. et al. Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. **Acta ophthalmologica**, v. 91, n. 6, p. e474-e481, 2013.

KIM, D. Y. et al. Optical imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 35, p. 14354-14359, 2013.

KLEIN, M. L. et al. Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 115, n. 6, p. 1026-1031, 2008.

KOGURE, K. et al. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. **Archives of ophthalmology**, v. 83, n. 2, p. 209-214, 1970.

KUEHLEWEIN, L. et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. **American journal of ophthalmology**, v. 160, n. 4, p. 739-748. e2, 2015a.

KUEHLEWEIN, L. et al. Optical coherence tomography angiography of type 3 neovascularization secondary to age-related macular degeneration. **Retina**, v. 35, n. 11, p. 2229-2235, 2015b.

LAATIKAINEN, L.; HOFFREN, M. Long-term follow-up study of non-senile detachment of the retinal pigment epithelium. **European journal of ophthalmology**, v. 1, n. 2, p. 79-84, 1991.

LANDSMAN, M. L. et al. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. **Journal of applied physiology**, v. 40, n. 4, p. 575-583, 1976.

LAVIERS, H.; ZAMBARAKJI, H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 252, n. 12, p. 1871-1883, 2014.

LEILA, L. Adverse effects of fluorescein angiography. **Acta OphthalmologicaScandinavica**, v. 84, n. 6, p. 720-721, 2006.

LI, X. et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. **Ophthalmology**, v. 121, n. 9, p. 1740-1747, 2014.

LOMMATZSCH, A. et al. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. **Eye**, v. 23, n. 12, p. 2163-2168, 2009.

LOPEZ, P. F. et al. Well-defined subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 100, n. 3, p. 415-422, 1993.

LORENTZEN, Thomas Dam; SUBHI, Yousif; SØRENSEN, Torben Lykke. Presenting characteristics and prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy in Scandinavian

patients with treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. **Acta ophthalmologica**, v. 96, n. 5, p. 475-480, 2018.

MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP et al. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. **Arch Ophthalmol**, v. 109, p. 1242-1257, 1991.

MANIVANNAN, A. et al. Ultra-wide-field fluorescein angiography of the ocular fundus. **American journal of ophthalmology**, v. 140, n. 3, p. 525-527, 2005.

MANSOUR, A. M. et al. Three-month outcome of ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. **British Journal of Ophthalmology**, p. bjophthalmol-2015-308319, 2016.

MARTIN, D. F. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. **Ophthalmology**, v. 119, n. 7, p. 1388-1398, 2012.

MEREDITH, T. A.; BRALEY, R. E.; AABERG, T. M. Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. **American journal of ophthalmology**, v. 88, n. 4, p. 643-651, 1979.

MICHELS, S. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. **Ophthalmology**, v. 112, n. 6, p. 1035-1047. e9, 2005.

MIERE, A. et al. Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. **Retina**, v. 35, n. 11, p. 2236-2241, 2015.

MIURA, M et al. Three-dimensional visualization of ocular vascular pathology by optical coherence angiography in vivo. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 5, p. 2689-2695, 2011.

MREJEN, S. et al. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. **Retina**, v. 33, n. 9, p. 1735-1762, 2013.

MUDVARI, S. S. et al. The natural history of pigment epithelial detachment associated with central serous chorioretinopathy. **Retina**, v. 27, n. 9, p. 1168-1173, 2007.

MUELLER, A. J. et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. **Archives of ophthalmology**, v. 116, n. 1, p. 31-39, 1998.

NAKASHIZUKA, H. et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 49, n. 11, p. 4729-4737, 2008.

NG, E. W. M.; ADAMIS, A. P. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 40, n. 3, p. 352-368, 2005.

NOVOTNY, H. R.; ALVIS, D. L. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. **Circulation**, v. 24, n. 1, p. 82-86, 1961.

PARODI, M. B.; IACONO, P.; BANDELLO, F. Correspondence of leakage on fluorescein angiography and optical coherence tomography parameters in diagnosis and monitoring of myopic choroidal neovascularization treated with bevacizumab. **Retina**, v. 36, n. 1, p. 104-109, 2016.

PAULEIKHOFF, D. et al. Aging changes in Bruch's membrane: a histochemical and morphologic study. **Ophthalmology**, v. 97, n. 2, p. 171-178, 1990.

PAULEIKHOFF, D. et al. Pigment epithelial detachment in the elderly. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 240, n. 7, p. 533-538, 2002.

PERROTT-REYNOLDS, R. et al. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review. **Eye**, p. 1, 2018.

POLINER, L. S. et al. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 93, n. 5, p. 543-551, 1986.

QUERQUES, G. et al. Insights into pathology of cuticular drusen from integrated confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging and corresponding spectral domain

optical coherence tomography. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 249, n. 11, p. 1617-1625, 2011.

QUERQUES, L. et al. Optical coherence tomography angiography of myopic choroidal neovascularisation. **British Journal of Ophthalmology**, v. 101, n. 5, p. 609-615, 2017.

QUILLEN, D. A. et al. The white dot syndromes. **American journal of ophthalmology**, v. 137, n. 3, p. 538-550, 2004.

REBHUN, C. B. et al. Polypoidal choroidal vasculopathy on swept-source optical coherence tomography angiography with variable interscan time analysis. **Translational vision science & technology**, v. 6, n. 6, p. 4-4, 2017.

REGATIERI, C. V. et al. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 32, n. 5, p. 865-876, 2012.

RITTER, M. et al. Functional and morphological macular abnormalities in membranoproliferative glomerulonephritis type II. **British Journal of Ophthalmology**, v. 94, n. 8, p. 1112-1114, 2010.

ROISMAN, L. et al. Optical coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 123, n. 6, p. 1309-1319, 2016.

ROQUET, W. et al. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. **British journal of ophthalmology**, v. 88, n. 5, p. 638-642, 2004.

ROSENFELD, P. J. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 14, p. 1419-1431, 2006.

SACCONI, R. et al. Nascent Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. **Ophthalmology Retina**, 2018.

SARKS, J. P.; SARKS, S. H.; KILLINGSWORTH, M. C. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. **Eye**, v. 8, n. 3, p. 269, 1994.

SATO, T. et al. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal pigment epithelial detachment associated with age-related macular degeneration. **Retina**, v. 24, n. 6, p. 910-914, 2004.

SCHNEIDER, E. W.; FOWLER, S. C. Optical coherence tomography angiography in the management of age-related macular degeneration. **Current opinion in ophthalmology**, v. 29, n. 3, p. 217-225, 2018.

SHIELDS, C. L. et al. Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. **Retina**, v. 25, n. 3, p. 243-252, 2005.

SHINOJIMA, A. et al. Investigation of the etiology of central serous chorioretinopathy using en-face optical coherence tomography and indocyanine green angiography. **Ophthalmologica**, v. 236, n. 2, p. 100-107, 2016.

SOUIED, E. H. et al. Optical coherent tomography features of malattialeventinese. **American journal of ophthalmology**, v. 141, n. 2, p. 404-407, 2006.

SPAIDE, R. F. Choroidal neovascularization in younger patients. **Current opinion in ophthalmology**, v. 10, n. 3, p. 177-181, 1999.

SPAIDE, R. F.; KOIZUMI, H.; POZONNI, M. C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. **American journal of ophthalmology**, v. 146, n. 4, p. 496-500, 2008.

SULZBACHER, F. et al. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. **Acta ophthalmologica**, v. 95, n. 4, p. 414-420, 2017.

TAN, A. C. S. et al. A perspective on the nature and frequency of pigment epithelial detachments. **American journal of ophthalmology**, v. 172, p. 13-27, 2016.

TAN, A. C. S. et al. Imaging of pigment epithelial detachments with optical coherence tomography angiography. **Retina**, v. 38, n. 9, p. 1759-1769, 2018.

VADALÀ, M.; LODATO, G.; CILLINO, S. Multifocal choroiditis: indocyanine green angiographic features. **Ophthalmologica**, v. 215, n. 1, p. 16-21, 2001.

VERONESE, C. et al. Optical coherence tomography angiography to assess pigment epithelial detachment. **Retina**, v. 36, n. 3, p. 645-650, 2016.

VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY STUDY et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2. **American journal of ophthalmology**, v. 131, n. 5, p. 541-560, 2001.

WALDSTEIN, S. M. et al. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. **Eye**, v. 29, n. 3, p. 409, 2015.

WANG, M. et al. Evaluating polypoidal choroidal vasculopathy with optical coherence tomography angiography. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 57, n. 9, p. OCT526-OCT532, 2016.

YANNUZZI, L. A. et al. Fluorescein angiography complication survey. **Ophthalmology**, v. 93, n. 5, p. 611-617, 1986.

YANNUZZI, L. A. et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. **Retina**, v. 10, n. 1, p. 101-108, 1990.

YANNUZZI, L. A. et al. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, v. 12, n. 3, p. 191-223, 1992.

YANNUZZI, L. A. et al. Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. **Retina**, v. 14, n. 2, p. 99-113, 1994.

YANNUZZI, L. A. et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. **Archives of Ophthalmology**, v. 117, n. 11, p. 1503-1510, 1999.

YANNUZZI, L. A. et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. **Retina**, v. 21, n. 5 p. 416–434, 2001.

ZAYIT-SOUDRY, S.; MOROZ, I.; LOEWENSTEIN, A. Retinal pigment epithelial detachment. **Survey of ophthalmology**, v. 52, n. 3, p. 227-243, 2007.

ZHANG, A. et al. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. **Journalofbiomedicaloptics**, v. 20, n. 10, p. 100901, 2015.

10. ANEXOS

Anexo 1–Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – TCLE

Anexo 3– Carta de aceite e artigo

Anexo 3 – Artigo publicado

Anexo 1

Parecer do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANGIO-OCT COMPARADA À ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA E À ANGIOGRAFIA COM INDOCIANINA VERDE NA DETECÇÃO DE NEOVASCULARIZAÇÃO DE COROIDE EM PACIENTES COM DESCOLAMENTO DO EPITÉLIO PIGMENTADO SEROSO E DRUSENOIDE

Pesquisador: TAUAN DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63252216.0.0000.5078

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.944.136

Apresentação do Projeto:

Resposta ao parecer de número: 1.897.242

Resumo:

INTRODUÇÃO: Em pacientes com DEP seroso ou DEP drusenoide a AGF muitas das vezes não permite detectar se há ou não NVC associada. A angiografia convencional com fluoresceína sódica e a angiografia com indocianina verde são exames de caráter invasivo, porém, já consagrados pela literatura para detecção de neovascularização de coroide em pacientes com DMRI. O outro, a angio-OCT, de surgimento recente, apareceu como um exame de maior praticidade, além de uma realização não invasiva, rápida e sem aplicação de qualquer contraste, eliminando qualquer probabilidade de complicações relacionadas aos procedimentos anteriores. Os pacientes serão submetidos ao exame oftalmológico clínico e complementar com inclusão dos métodos diagnósticos em questão. Os achados das AGF e AICV serão comparados aos achados da OCTA e analisados, assim observar-se-á se a OCTA poderá prever a existência ou não de NVC. Para análise estatística das variáveis serão usados os Testes T de Student e Qui-quadrado. **RELEVÂNCIA DO ESTUDO:** Devido a OCTA ser econômica e não-invasiva poderia ser usada com mais frequência do que a angiografia tradicional, que requer injeção de contraste intravenoso. Este estudo tem o

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020

UF: GO **Município:** GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 1.944.136

fim de comprovar se há semelhança na eficácia entre os métodos, proporcionando uma nova arma diagnóstica para pacientes com DEP seroso e DEP drusenoide, e possibilitando um rápido encaminhamento para tratamento adequado.

Hipótese:

Devido a OCTA ser econômica, não-invasiva, e nem sequer exigir o uso de luz visível brilhante, ela pode ser usada com mais frequência do que a angiografia tradicional, que requer injeção de contraste intravenoso. Diante disso, fica clara a importância deste estudo comparativo a fim de comprovar se há semelhança na eficácia entre os métodos, proporcionando uma nova arma diagnóstica para pacientes com DEP seroso e DEP

drusenoide, e possibilitando um rápido encaminhamento para tratamento adequado. Além disso, poderia permitir a detecção precoce de NVC se essa existir ainda quiescente sob o DEP.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

comparar os achados angiográficos após a administração da indocianina verde e fluoresceína, com os achados da angio-OCT no DEP seroso e DEP drusenoide em pacientes com DMRI seca.

Objetivo Secundário:

Estabelecer correspondência nos achados pelos exames invasivos e o exame não-invasivo; Avaliar camada coriocalicular em relação a presença ou não de neovascularização de coroide.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A angiografia com fluoresceína, já consagrada pela literatura, é considerada um procedimento relativamente seguro, embora numerosas reações adversas têm sido relatadas na literatura. Estes são divididos em leve (vômitos, prurido, espirros, distúrbios vaso-vagal, injeção arterial inadvertida, náuseas), moderada (urticária, outras erupções cutâneas, síncope, tromboflebite, febre, necrose do tecido local, paralisia muscular) e grave

(broncoespasmo, edema de laringe, choque circulatório, infarto do miocárdio, crise tônico-clônica) (32-34). Estudos anteriores indicam que as reações adversas mais frequentes são leves, tais como náuseas e vômitos (2% a 14%) e que as reações moderadas e graves são pouco frequentes (<1%) (32,33,35). A angiografia com indocianina verde, também já consagrada pela literatura, é considerada um procedimento relativamente seguro.

Estatísticas iniciais sobre segurança da utilização da ICG foram inicialmente disponíveis a partir da literatura cardiológica e hepatológica. Efeitos indesejáveis não foram observados em mais de 1000 doentes submetidos a testes de função cardíaca como relatado por Fox e Wood (36). Grandes

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcfg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 1.044.136

séries de pacientes submetidos AICV foram fundamentais para estabelecer a segurança deste procedimento. Publicações documentaram a utilização oftalmológica da indocianina verde, e mostraram uma escassez de reações adversas. Hope-Ross e colaboradores mostraram três (0,15%) reações adversas leves (náuseas, vômitos, espirros), quatro (0,2%) reações adversas moderadas (urticária), e apenas uma (0,05%) reação adversa grave (diminuição da pressão arterial sem evidência de anafilaxia) (37).

Benefícios:

A OCTA é um método econômico, não-invasivo, e nem sequer exige o uso de luz visível brilhante. Também não requer injeção de contraste intravenoso. A possibilidade de oferecer um novo método diagnóstico de imagem, sem as complicações inerentes aos procedimentos angiográficos (AGF e AICV) já consagrados pela literatura, poderia auxiliar na detecção rápida do DEP seroso e DEP drusenóide, sem submeter o paciente a quaisquer complicações previamente relatadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante em oftalmologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram devidamente apresentados e o TCLE atual traz as adequações propostas no parecer de n.: 1.897.242.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as inadequações e pendências foram devidamente respondidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional CNS 001/13, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cepcufg@yahoo.com.br

**UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS**



Continuação do Parecer: 1.044.136

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_812227.pdf	26/01/2017 16:32:21		Aceito
Outros	RESPOSTA_PENDENCIAS_2.pdf	26/01/2017 16:26:26	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	INFORMACAO_SOBRE_OBTENCAO_DO_TCLE.pdf	26/01/2017 16:17:40	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_COPARTICIPANTE_CB CO_2.pdf	26/01/2017 15:58:17	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_2.pdf	26/01/2017 15:09:34	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2.pdf	26/01/2017 15:08:05	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_GEP.pdf	30/11/2016 17:40:58	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	30/11/2016 17:40:02	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	Lattes_Joao_Jorge_Nassaralla.pdf	30/11/2016 13:40:45	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	Lattes_Livia_Salviano.pdf	30/11/2016 13:39:19	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	Lattes_David_Leonardo_Cruvinel_Isaac.pdf	30/11/2016 13:35:07	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	30/11/2016 13:18:33	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	DECLARACAO_SOBRE_FUNCAO_DE_CADA_PESQUISADOR.pdf	30/11/2016 13:15:21	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Outros	DECLARACAO_SOBRE_FINALIDADE_DA_PESQUISA.pdf	30/11/2016 13:12:01	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DO_ORIENTADOR.pdf	30/11/2016 13:10:36	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DO_PESQUISADOR.pdf	30/11/2016 13:10:04	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO.pdf	30/11/2016 13:08:27	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Declaração de	CERTIDAO_DE_ATA_DPTO_DE_CIRU	30/11/2016	Livia Maria Oliveira	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephufg@yahoo.com.br

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 1.944.136

Instituição e Infraestrutura	GIA.pdf	13:06:36	Salviano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_anuencia_CEROF.pdf	30/11/2016 12:55:44	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	30/11/2016 12:55:04	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	30/11/2016 12:54:32	Livia Maria Oliveira Salviano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 01 de Março de 2017

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcfg@yahoo.com.br

Página 05 de 05

Anexo 2

TCLE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Centro de Referência em Oftalmologia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você/Sr./Sra. está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada "Angio-oct comparada à angiografia fluoresceínica e à angiografia com indocianina verde na detecção de neovascularização de coroide em pacientes com descolamento do epitélio pigmentado seroso e drusenóide". Meu nome é Tauan de Oliveira, sou o pesquisador responsável e minha área de atuação é oftalmologia. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, se você aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence ao pesquisador responsável. Esclareço que em caso de recusa na participação você não será penalizado(a) de forma alguma. Mas se aceitar participar, as dúvidas *sobre a pesquisa* poderão ser esclarecidas pelo pesquisador responsável, via e-mail (tauveira@hotmail.com) e, inclusive, sob forma de ligação a cobrar, através dos seguintes contatos telefônicos: (62) 3269-8443, (62) 98299-1716. Ao persistirem as dúvidas *sobre os seus direitos* como participante desta pesquisa, você também poderá fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFG – EBSEH, cujos dados seguem:

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: Setor Leste Universitário Município: Goiânia UF: Goiás
Cep: 74.605-020
Telefone: (62)3269-8338
Fax: (62)3269-8426
E-mail: cepcufg@yahoo.com.br

1. Informações Importantes sobre a Pesquisa:

O título deste projeto é "Angio-oct comparada à angiografia fluoresceínica e à angiografia com indocianina verde na detecção de neovascularização de coroide em pacientes com descolamento do epitélio pigmentado seroso e drusenóide". Trata-se de um estudo comparativo entre métodos diagnósticos. Dois deles, a angiografia convencional com fluoresceína sódica e a angiografia com indocianina verde, são exames de caráter invasivo, porém, já consagrados pela literatura. O outro, a angio-OCT, de surgimento recente, apareceu como um exame de maior praticidade, além da probabilidade de poder detectar neovascularização de coroide de uma forma não invasiva, rápida, e sem aplicação de qualquer contraste, eliminando qualquer probabilidade de complicações relacionadas aos procedimentos anteriores.

Título da Pesquisa:
Nome e Rubrica do pesquisador:
Rubrica do participante da pesquisa:

TCLE - Pág. Nº

1

CEROF/Centro de Referência em Oftalmologia End.: 1ª Avenida S/N Setor Leste Universitário CEP: 74605-020 Goiânia/GO Fone: 3269-8443/8460



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Centro de Referência em Oftalmologia



JUSTIFICATIVA: Um método diagnóstico de imagem, sem as complicações inerentes aos procedimentos angiográficos já consagrados pela literatura (angiografia com fluoresceína e angiografia com indocianina verde), poderia auxiliar na detecção rápida do descolamento do epitélio pigmentado drusenóide e descolamento do epitélio pigmentado seroso, sem submeter o paciente a quaisquer complicações previamente relatadas.

OBJETIVOS: temos como objetivo comparar a angiografia fluoresceínica e a angiografia com indocianina verde em relação a angio-OCT na capacidade de se identificar eventuais neovascularizações de coroide iniciais em pacientes com descolamento do epitélio pigmentado drusenóide e descolamento do epitélio pigmentado seroso.

PROCEDIMENTOS : Nesta pesquisa, caracterizada como em corte-transversal (isto é, a análise do problema em uma avaliação única), você, caso concorde com este termo, será submetido a uma avaliação oftalmológica completa, inclusive com avaliação do grau de seus olhos. A seguir a pupila será dilatada com utilização de colírios e faremos os exames de angiografia fluoresceínica, angiografia com indocianina verde e angio-OCT.

Caso seja diagnosticado problema ocular outro ou degeneração macular relacionada à idade, você será acompanhado no CEROF, onde receberá o tratamento necessário. Este trabalho, por utilizar dois métodos invasivos, apresenta alguns riscos, no entanto, são raros e muito bem descritos em estudos médicos.

Todos os testes serão realizados sem nenhum custo ou ônus para você, sendo que os mesmos serão realizados no CEROF/HC/UFG, ou no Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos (CBCO). As despesas referentes ao transporte até o CBCO serão pagas pelo pesquisador responsável.

RISCOS E PERDAS QUE PODEM SER IMPUTADAS AOS PARTICIPANTES:

A angiografia com fluoresceína, já consagrada pela literatura, é considerada um procedimento relativamente seguro, embora algumas reações adversas têm sido relatadas na literatura. Estas são divididas em leve (vômitos, prurido, espirros, distúrbios vaso-vagal, injeção arterial inadvertida, náuseas), moderada (urticária, outras erupções cutâneas, síncope, tromboflebite, febre, necrose do tecido local, paralisia muscular) e grave (broncoespasmo, edema de laringe, choque circulatório, infarto do miocárdio, crise tônico-clônica). Estudos anteriores indicam que as reações adversas mais frequentes são leves, tais como náuseas e vômitos (2% a 14%) e que as reações moderadas e graves são pouco frequentes (<1%).

A angiografia com indocianina verde, também já consagrada pela literatura, também é considerada um procedimento relativamente seguro. Estatísticas iniciais sobre segurança da

Título da Pesquisa:

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do participante da pesquisa:

TCLE - Pág. Nº

2

CEROF/Centro de Referência em Oftalmologia End.: 1ª Avenida S/N Setor Leste Universitário CEP: 74605-020 Goiânia/GO Fone: 3269-8443/8460



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Centro de Referência em Oftalmologia



utilização da ICG foram inicialmente disponíveis a partir da literatura cardiológica e hepatológica. Efeitos indesejáveis não foram observados em mais de 1000 doentes submetidos a testes de função cardíaca. Grandes séries de pacientes submetidos angiografia com indocianina verde foram fundamentais para estabelecer a segurança deste procedimento. Publicações documentaram a utilização oftalmológica da indocianina verde, e mostraram uma escassez de reações adversas, sendo que reações adversas leves (náuseas, vômitos, espirros) ocorreram 0,15%, reações adversas moderadas (urticária) em 0,2%, e reações adversas graves (diminuição da pressão arterial sem evidência de anafilaxia) em apenas 0,05%. A angiografia com indocianina verde deve ser evitada em pacientes com conhecida alergia à iodo.

A OCTA é um método econômico, não-invasivo, e nem sequer exige o uso de luz visível brilhante. Também não requer injeção de contraste intravenoso. A possibilidade de oferecer um novo método diagnóstico de imagem, sem as complicações inerentes aos procedimentos angiográficos já consagrados pela literatura (angiografia com fluoresceína e angiografia com indocianina verde), poderia auxiliar na detecção rápida do descolamento do epitélio pigmentado drusenóide e descolamento do epitélio pigmentado seroso, sem submeter o paciente a quaisquer complicações previamente relatadas.

BENEFÍCIOS: Os benefícios deste estudo se extrapolam ao aspecto individual. Através dele poderemos informar aos pacientes o diagnóstico de degeneração macular relacionada à idade e, caso necessário, iniciar o tratamento. Além disso, para a sociedade existe a possibilidade de um novo método diagnóstico que não necessita administração intravenosa de um corante tal como fluoresceína ou indocianina verde, evitando assim potenciais riscos, como náuseas e outros eventos adversos mais graves.

PAGAMENTO: Não existe algum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela participação na pesquisa.

DIREITO DE INDENIZAÇÃO: Você pode solicitar indenização, caso acredite que o estudo lhe causou algum dano ou malefício, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012).

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Todos os dados obtidos serão absolutamente sigilosos, não sendo em nenhum momento divulgados seus dados pessoais ou

Título da Pesquisa:

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do participante da pesquisa:

TCLE - Pág. Nº

3

CEROF/Centro de Referência em Oftalmologia End.: 1ª Avenida S/N Setor Leste Universitário CEP: 74605-020 Goiânia/GO Fone: 3269-8443/8460



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Centro de Referência em Oftalmologia



qualquer coisa que o identifique. Serão utilizadas as imagens obtidas através dos exames de forma anônima.

UTILIZAÇÃO DOS DADOS: Os resultados da pesquisa serão tomados públicos, sejam eles favoráveis ou não, entretanto, como mencionado anteriormente, os pacientes não serão identificados. Estes resultados serão submetidos à publicação em alguma revista de oftalmologia visando a ampliação sobre o conhecimento em degeneração macular relacionada à idade.

UTILIZAÇÃO DOS DADOS PARA ESTUDOS FUTUROS: Os dados obtidos serão armazenados em um banco de dados visando a execução de investigações futuras. Toda pesquisa a ser feita com os dados que serão coletados deverá ser autorizada por você, caso concorde, e também será submetida novamente para aprovação do CEP institucional e, quando for o caso, à CONEP (órgãos responsáveis pela fiscalização de pesquisas científicas).

(.....) Permito a divulgação da minha imagem nos resultados publicados da pesquisa;

(.....) Não permito a publicação da minha imagem nos resultados publicados da pesquisa.

(.....) Declaro ciência de que os meus dados coletados podem ser relevantes em pesquisas futuras e, portanto, autorizo a guarda do material em banco de dados;

(.....) Declaro ciência de que os meus dados coletados podem ser relevantes em pesquisas futuras, mas não autorizo a guarda do material em banco de dados;

1.2 Consentimento da Participação na Pesquisa:

Eu,, inscrito(a) sob o RG/ CPF, abaixo assinado, concordo em participar do estudo intitulado "Angio-oct comparada à angiografia fluoresceínica e à angiografia com indocianina verde na detecção de neovascularização de coroide em pacientes com descolamento do epitélio pigmentado seroso e drusenóide". Informo ter mais de 18 anos de idade e destaco que minha participação nesta pesquisa é de caráter voluntário. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador responsável Tauan de Oliveira sobre a pesquisa, os procedimentos e métodos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação no estudo. Foi-me garantido que posso retirar meu

Título da Pesquisa:

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do participante da pesquisa:

TCLE - Pág. Nº

4

CEROF/Centro de Referência em Oftalmologia End.: 1ª Avenida S/N Setor Leste Universitário CEP: 74605-020 Goiânia/GO Fone: 3269-8443/8460



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
Centro de Referência em Oftalmologia



consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Declaro, portanto, que concordo com a minha participação no projeto de pesquisa acima descrito.

Goiânia, de de

Assinatura por extenso do(a) participante

Tauan de Oliveira

Médico Oftalmologista

Assistente do Setor de Retina e Vítreo do CEROF-UFG

Testemunhas em caso de uso da assinatura datiloscópica

Título da Pesquisa:
Nome e Rubrica do pesquisador:
Rubrica do participante da pesquisa:

TCLE - Pág. Nº
5

CEROF/Centro de Referência em Oftalmologia End.: 1ª Avenida S/N Setor Leste Universitário CEP: 74605-020 Goiânia/GO Fone: 3269-8443/8460

Anexo 3

Carta de aceite do artigo



Tauan De Oliveira <oftalmodr.tauan@gmail.com>

Acta Ophthalmologica - ACTA-19-01-0120.R1

1 mensagem

Einar Stefansson <onbehalf@manuscriptcentral.com> 24 de março de 2019 12:41

Responder a: estefans@hi.is

Para: oftalmodr.tauan@gmail.com

Cc: mefarah@uol.com.br, oftalmodr.tauan@gmail.com, cruvinelisaac@hotmail.com, zemaurocio20@hotmail.com, sclaudia.m@gmail.com, marcosavila@cbco.com.br

24-Mar-2019

ACTA-19-01-0120.R1

Original Article

Oct angiography compared to fluorescein angiography, indocyanine green angiography and optical coherence tomography in the detection of choroidal neovascularization in pigment epithelial detachment

Dear Mr. Tauan de Oliveira,

We have the pleasure to inform you that your manuscript has been accepted for publication in Acta Ophthalmologica.

You will receive an email prompting you to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) you will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper. If the OnlineOpen option is not selected, the corresponding author will be presented with the Copyright Transfer Agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs:

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp ".

If your article includes colour figure(s), you are required to complete and return a colour work agreement form. The form can also be downloaded from the Journal homepage, www.actaophthalmologica.com and should be returned to Customer Services (OPI). For further information please refer to the Author Guidelines online. The mailing address is:

Customer Services (OPI)
John Wiley & Sons Ltd, European Distribution Centre
New Era Estate
Oldlands Way
Bognor Regis
West Sussex

29/04/2019

Gmail - Acta Ophthalmologica - ACTA-19-01-0120.R1

PO22 9NQ "

If you subscribe to Acta, you will not be charged for colour illustrations but still need to complete and send the form.

Thank you very much for submitting your work to Acta Ophthalmologica.

Sincerely
Einar Stefánsson
Chief Editor
Acta Ophthalmologica

 * AOS-CTA-A-Society.pdf
116K

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=6e07e837d2&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1628902108054190692&simpl=msg-f%3A1628902...> 2/2

Anexo 4

Artigo publicado

Oct angiography compared to fluorescein angiography, indocyanine green angiography and optical coherence tomography in the detection of choroidal neovascularization in pigment epithelial detachment

Tauan de Oliveira  David Leonardo Cruvinel Isaac  Jose Mauricio Botto de Barros Garcia, Maria Claudia Schelini  and Marcos Pereira Avila 

Department of Ophthalmology, Federal University of Goias, Goiania, Goias

ABSTRACT.

Purpose: To evaluate the agreement between multimodal imaging—MI (fluorescein angiography, indocyanine green angiography, optical coherence tomography) and optical coherence tomography angiography (OCTA) in the detection of choroidal neovascularization (CNV) in patients with pigment epithelial detachment with subretinal/intraretinal fluid (PED+F) compared to patients with PED without subretinal/intraretinal fluid (PED-F).

Methods: Twenty-two eyes of 15 patients were divided into two groups (PED+F and PED-F). All patients underwent MI and OCTA with manual and automatic segmentation. MI findings were compared to OCTA findings and then analysed.

Results: In the PED+F group (10 eyes), all studied eyes demonstrated CNV in MI. In manual segmentation OCTA assessment, 9 of 10 eyes (90%) were detected with CNV. When evaluated by automatic segmentation, 8 of 10 eyes (80%) revealed the presence of CNV. In the PED-F (12 eyes) group, all eyes did not demonstrate CNV in MI and OCTA evaluations, either by manual or automatic segmentation. The agreement between MI and OCTA shows concordance (k : 0.908; 95% CI, 0.491–1.000); the evaluation of the agreement between the automatic and manual segmentation also shows concordance (k : 0.904; 95% CI, 0.488–1.000).

Conclusion: The solid agreement between the multimodal imaging regarding the ability of OCTA to identify possible initial CNV in a patient with PED-F was observed. Accuracy was 95.45%. In addition, the agreement between manual and automatic segmentation to identify CNV on OCTA was also shown.

Key words: choroidal neovascularization – fluorescein angiography – indocyanine green angiography – multimodal imaging – optical coherence tomography angiography – retinal pigment epithelium detachment

Acta Ophthalmol.

© 2019 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.14117

PROTEGIDO POR
DIREITOS AUTORAIS