

Sensibilidade Macular e Autofluorescência do Fundo na Degenerescência Macular Ligada à Idade Intermédia

Sara Frazão¹; Rita Silva¹; Pedro Rodrigues¹; Pedro Camacho^{1,2,3}; Luis Salgueiro¹; Marta Vila Franca^{1,2}; Paulo Rosa^{1,2}

¹ Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, Lisbon, Portugal

² Instituto Retina de Lisboa, Portugal

³ H&TRC (Centro de Investigação em Saúde e Tecnologia, ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa)

RESUMO

Objectivo: Avaliar a sensibilidade retiniana (SR) e estabilidade de fixação nos 6º centrais em doentes com Degenerescência Macular Ligada à Idade (DMI) intermédia, correlacionando com as alterações focais correspondentes na retinografia e autofluorescência do fundo (AFF).

Material e Métodos: Estudo observacional transversal incluindo doentes com DMI intermédia, avaliados relativamente à SR microperimétrica (MP3Microperimeter, Nidek[®]) e alterações na AFF e retinografia (Topcon[®]DRI-OCT). Outras variáveis consideradas foram a estabilidade de fixação, padrão AFF e melhor acuidade visual corrigida (MAVC).

Resultados: Foram avaliados 33 olhos de 18 doentes com uma média de idades de 75,55±6,14 anos e uma média de MAVC de 71±9,1 letras (Grelha ETDRS modificada). A SR média foi 21,9±5,04dB e a área elipsóide de contorno bivariado(BCEA) de 99,6% dos pontos de fixação avaliados foi de 13,61±9,51^o2, com 30,3% dos olhos revelando uma fixação relativamente instável. Relativamente à análise individual dos pontos retinianos avaliados, num total de 561, foi identificada uma diminuição mais acentuada da SR em pontos com hipoauflorescência (17±8,3dB) e hiperauflorescência (13,06±6dB), comparando com pontos de AFF sem alterações (9,6±4,6dB) (p<0.001).

Conclusões: As alterações na AFF parecem estar intimamente relacionadas com a diminuição da SR focal respetiva. A MAVC poderá ser insuficiente na avaliação funcional da retina de doentes com DMI intermédia, já que a maioria destes já poderá apresentar alguma instabilidade de fixação e múltiplas alterações focais de SR nos 6º centrais, com uma MAVC relativamente satisfatória. A microperimetria poderá ser uma mais-valia no seguimento destes doentes, como uma ferramenta de avaliação funcional, em associação com a avaliação estrutural qualitativa da AFF.

Palavras-Chave: Degenerescência Macular ligada à idade, Microperimetria, Sensibilidade retiniana, Fixação, Autofluorescência de fundo.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate fixation stability and retinal sensitivity in the central 6° in Intermediate Age-Related Macular Degeneration (AMD), correlating these values with focal retinal changes on retinography and fundus autofluorescence (FAF).

Methods: A cross-sectional observational study enrolling patients with intermediate AMD, analyzed concerning microperimetric macular sensitivity (MP3 Microperimeter, Nidek®, Inc.), color retinography and FAF (Topcon® DRI OCT). Other variables considered were best corrected visual acuity (BCVA), fixation stability and FAF pattern.

Results: This study evaluated 33 eyes of 18 patients with mean age of 75,55±6,14, and a mean BCVA of 71±9,1 letters (modified EDTRS grid). Mean retinal sensitivity was 21,9±5,04dB, and mean bivariate contour ellipse area (BCEA) 99,6% was 13,61±9,51^{o2}, with 30,3% of eyes showing relatively unstable fixation. Concerning the individual analysis of macular points (N=561), we identified a greater decrease in retinal sensitivity in points of decreased FAF (17±8,3dB) and increased FAF (13,06±6dB) comparing with normal FAF (9,6±4,6dB) (p<0.001).

Conclusions: Changes in FAF seem to be closely related to decreased focal retinal sensitivity. BCVA may be insufficient as a retinal function evaluation tool in intermediate AMD, with most patients showing altered fixation stability and multiple focal changes in retinal sensitivity in the central 6°. Microperimetry could become a valuable tool in functional follow-up of these patients, in correlation with FAF as a structural evaluation exam.

Keywords: Intermediate Age-related Macular Degeneration, Microperimetry, Retinal sensitivity, Fixation, Fundus autofluorescence.

INTRODUÇÃO

A Degenerescência Macular ligada à Idade (DMI) é uma doença degenerativa progressiva, com lesão irreversível das camadas externas da região macular da retina, em particular do epitélio pigmentado da retina (EPR) e fotorreceptores. É considerada a principal causa de perda irreversível de visão em indivíduos com mais de

65 anos de idade, nos países desenvolvidos¹, sendo irreversível em até 90% dos doentes.² Em Portugal, a prevalência da DMI em doentes com mais de 55 anos ronda os 12%, maioritariamente na forma de DMI precoce e intermédia.³

Apesar de existirem várias classificações desta condição clínica na literatura⁴, a mais consensual é a classificação AREDS⁵ (Quadro 1).

Classificação	Características
<u>Sem DMI</u> Categoria AREDS 1	• Drusens pequenos (diâmetro <63µm)
<u>DMI precoce</u> Categoria AREDS 2	• Múltiplos pequenos drusens, poucos drusens de média dimensão (diâmetro >63 e ≤125µm); • Discretas alterações pigmentares do EPR.
<u>DMI intermédia</u> Categoria AREDS 3	• Extensas áreas de drusens de média dimensão e/ou drusens de maior dimensão (diâmetro >125µm); • Alterações pigmentares do EPR; • Atrofia geográfica do EPR não comprometendo a fóvea.
<u>DMI avançada</u> Categoria AREDS 4	• Atrofia geográfica comprometendo a fóvea; • Maculopatia neovascular associados à DMI exsudativa.

Quadro 1 - Classificação AREDS da DMI⁵.

A DMI intermédia está associada a um maior risco de progressão da doença, com 18% dos doentes evoluindo para doença avançada em 5 anos⁶. A acumulação e crescimento de drusen ocorre lentamente ao longo de anos ou décadas, estando associada a disfunção sináptica e progressiva morte celular do EPR².

A AFF é um exame não invasivo que permite realizar um mapa topográfico da distribuição macular da lipofuscina e outros flúoroforos, fornecendo assim, informação acerca da viabilidade do EPR e por isso, de interessante utilidade para a avaliação da progressão da doença. Adicionalmente, foi reportado que a sensibilidade retiniana poderá estar significativamente reduzida em áreas de hipoauflorescência (hipoAF) e hiperautofluorescência (hiperAF)⁷, dada a disfunção da retina externa a que lhes está associada. Não obstante a DMI intermédia não estar associada a alterações da acuidade visual central de relevo, estes doentes poderão já mostrar alterações significativas da SR e estabilidade de fixação na microperimetria.^{7,8,9,10}

Este estudo teve como objetivo principal avaliar a sensibilidade retiniana, correlacionando-a com as alterações focais identificadas na retinografia e na autofluorescência de fundo (AFF). Secundariamente pretendeu ainda avaliar a estabilidade da fixação nos 6º centrais.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo observacional transversal incluiu doentes seguidos na consulta de Retina Médica do IOGP por DMI intermédia, categoria 3 segundo a classificação AREDS. Foram excluídos: doentes com outra patologia da retina/maculopatia, Diabetes Mellitus, doentes submetidos a fotocoagulação focal na área macular ou cirurgia de

retina; ambliopias profundas; subvisão, opacidades importantes dos meios oculares; glaucoma ou neuropatia ótica.

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos a exame oftalmológico sistemático com determinação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) pela Grelha ETDRS modificada e realização de tonometria de sopro, biomicroscopia e fundoscopia, sob midríase farmacológica (tropicamida 5mg/ml e cloridrato de fenilefrina 100mg/ml – 1 aplicação).

A avaliação estrutural da retina foi realizada através de retinografia e AFF (*DRI-OCT Triton Swept-Source, Topcon*[®]). A aquisição da AFF foi realizada através de filtros de autofluorescência de Spaide, com comprimento de onda (λ) de excitação entre os 535 e 585 nm; e filtro barreira com um espectro de λ entre 605 e 715 nm.¹¹ A análise das imagens foi feita ponto-a-ponto, por três colaboradores diferentes que desconheciam valores da sensibilidade da retina correspondentes. Foram avaliados um total de 561 pontos retinianos específicos, 17 pontos em cada mácula analisada (imagem 1), com interposição subjetiva ponto-a-ponto de informação relativa à SR microperimétrica e a alterações na AFF e retinografia. Na AFF, cada ponto foi classificado como hipoAF, sem alterações comparando com a AF de background ou hiperAF. Na retinografia, cada ponto foi classificado como retina sem alterações, drusen, hiperpigmentação ou atrofia.

A avaliação funcional da retina foi efetuada através da Microperimetria (MP-3 Microperimeter, Nidek[®]), em formato estático e padrão estrelado com um total de 17 pontos retinianos estudados em cada olho. O teste era caracterizado por um estímulo branco de dimensão Goldmann III, sensibilidade até aos 34dB, de 200ms de duração, com um intervalo de 1500ms entre estímulos, numa estratégia de 4-2-1. O sistema auto-tracking do aparelho MP3 permite a avaliação automática da fixação, tendo como referência o alinhamento dos vasos retinianos,

para garantir o posicionamento exato do estímulo na retinografia, interrompendo o teste se não houver uma fixação estável a cada momento. A cada ponto retiniano avaliado é atribuído o valor de sensibilidade retiniana correspondente, que varia entre 0 e 34dB, de baixa para alta sensibilidade, respetivamente. A fixação é caracterizada quantitativamente pela percentagem de pontos de fixação dentro dos 2º e 4º centrais predeterminados pelo software, e qualitativamente, segundo a escala de estabilidade de fixação⁸, em fixação estável (>75% dos pontos de fixação nos 2º centrais), fixação relativamente instável (<75% dos pontos de fixação nos 2º centrais mas >75% nos 4º centrais) ou fixação instável (<75% dos pontos de fixação nos 4º centrais). Adicionalmente, foi considerado o valor da área elipsóide de contorno bivariado (BCEA) 68,2%, 95,4% e 99,6%, em graus quadrados(^{o2}), que representa a área macular que compreende dada percentagem; 68,2%, 95,4% e 99,6% dos pontos de fixação avaliados respetivamente.



Figura 1 - À direita, o mapa microperimétrico com retinografia como fundo, e à esquerda a imagem de AFF correspondente ao mesmo olho.

A análise estatística foi realizada com apoio do software *IBM® SPSS® Statistics* versão 23. Foi realizada avaliação de estatística descritiva, nomeadamente médias, desvios-padrão (DP), mínimos (min) e máximos (máx) e percentagem de variáveis qualitativas. Foi realizado o teste H Kruskal-Wallis, um teste não paramétrico para variáveis independentes, com teste post-hoc Mann-Whitney U, para comparar os grupos de AF focal (fator independente), com a SR correspondente como fator dependente. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$. Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsínquia, aprovado pela Comissão de Ética do IOGP, com recolha de consentimento informado junto de cada doente interveniente.

RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo um total de 33 olhos de 18 doentes, 20 do sexo feminino e 13 do sexo masculino, com uma média de idades de $75,55 \pm 6,14$ anos e uma média de MAVC de $71 \pm 9,1$ letras, variando entre 47 e 84 letras.

Masculino:Feminino	13:20	
	Média±DP	Mín-Máx
Idade (anos)	75,55 ± 6,13	64 - 88
MAVC (logMAR)	0,3 ± 0,19	0 - 0,8
MAVC (letras)	71,76 ± 9,09	47 - 84

Quadro 2 - Análise descritiva das características demográficas da amostra (N: 33 olhos)

A SR média foi $21,88 \pm 5,04$ dB, variando entre os 8,76 e os 28,12dB num máximo de 34dB de sensibilidade retiniana testada (Quadro 3). Em relação à caracterização da fixação, 69,7% dos olhos apresentaram uma fixação estável, com os restantes 30,3% revelando uma fixação relativamente instável, isto é, com menos de 75% dos pontos de fixação localizados nos 2º centrais, no entanto, com mais de 75% nos 4º centrais. De acrescentar que, na generalidade dos pontos de fixação avaliados em cada olho, $81,03 \pm 12,51\%$ estavam localizados nos 2º centrais e $94,81 \pm 5,43\%$ nos 4º centrais. A BCEA de 68,2%, 95,4% e 99,6% dos pontos de fixação avaliados foi de $2,64 \pm 1,85^{o2}$, $7,10 \pm 4,97^{o2}$ e $13,61 \pm 9,51^{o2}$, respetivamente.

	Média± DP	Mín-Máx
SR média (dB)	21,88 ± 5,04	8,76 - 28,12
Pontos de fixação nos 2º centrais(%)	81,03 ± 12,51	54 - 99
Pontos de fixação nos 4º centrais(%)	94,81 ± 5,43	77 - 100
BCEA 68,2% (^{o2})	2,64 ± 1,85	0,60 - 9,70
BCEA 95,4% (^{o2})	7,10 ± 4,97	1,60 - 26,10
BCEA 99,6% (^{o2})	13,61 ± 9,51	3,10 - 49,90
Tipo de Fixação	Frequência	
Estável	69,7%	
Relativamente instável	30,3%	
Instável	0%	

Quadro 3 - Resultados microperimétricos (N: 33 olhos)

Relativamente à análise individual dos pontos retinianos avaliados (quadro 4, N=561 pontos), a SR focal em pontos com hipoAF, hiperAF e sem alterações da AF de background foi de $17,01 \pm 8,30$ dB, $20,93 \pm 5,98$ dB e $24,40 \pm 4,60$ dB, respetivamente. Deste modo, sendo a sensibilidade máxima testada de 34dB, houve uma diminuição mais acentuada da

SR em pontos com hipoAF ($17,01 \pm 8,3$ dB) e hiperAF ($13,06 \pm 6,0$ dB), comparando com pontos de AFF sem alterações em relação ao background ($9,6 \pm 4,6$ dB). Assim, foi observada uma diferença estatisticamente significativa na média de SR focal entre os diferentes achados na AFF ($X^2(2)=103,227$, $p<0,001$).

Em relação aos achados na retinografia (quadro 4), constatou-se uma diminuição acentuada de SR em pontos com atrofia do EPR ($9,90 \pm 9,92$ dB). Achados como os

drusen e hiperpigmentação mostraram SR sensivelmente mais baixas, $20,70 \pm 5,65$ dB e $20,56 \pm 6,54$ dB respectivamente, quando comparados com regiões sem aparentes alterações retinianas ($24,44 \pm 4,52$ dB). Observou-se uma diferença estatisticamente significativa na média e distribuição de SR entre pontos relacionados com a presença de drusen quando comparados com pontos sem aparentes alterações retinianas na retinografia. ($X^2(3)=110,78$, $p<0,001$).

	Frequência Absoluta - Percentagem	Sensibilidade Retiniana (dB)	Diminuição SR (dB)
Autofluorescência Focal			
HipoAF	117 – 20,9%	$17,01 \pm 8,30$	$17,01 \pm 8,3$
HiperAF	278 – 49,6%	$24,40 \pm 4,60$	$13,06 \pm 6,0$
AF de Background	166 – 29,6%	$20,93 \pm 5,98$	$9,6 \pm 4,6$
Achado Focal Retinografia			
Normal	272 – 48,5%	$24,44 \pm 4,52$	$9,56 \pm 4,52$
Drusen	222 – 39,6%	$20,70 \pm 5,65$	$13,29 \pm 5,65$
Hiperpigmentação	32 – 5,7%	$20,56 \pm 6,54$	$13,43 \pm 6,54$
Atrofia	35 – 6,2%	$9,90 \pm 9,92$	$24,08 \pm 9,92$

Quadro 4 - Sensibilidade Retiniana em correspondência com a AFF e retinografia em análise de cada ponto retiniano avaliado (N: 561 pontos)

DISCUSSÃO

Este estudo observacional transversal permitiu correlacionar a função da retina na DMI intermédia, através da microperimetria e da AFF, com as alterações do fundo ocular, documentadas por retinografia.

Os nossos resultados vieram corroborar a evidência de Querques *et al*⁷ e Midena *et al*¹² de que as alterações na AFF parecem estar intimamente relacionadas com a diminuição da SR focal respetiva. Observamos uma diferença estatisticamente significativa na SR em pontos de hipo ou hiperAF, em comparação com pontos de AF de background. Admite-se na literatura,⁷ que durante a degenerescência do EPR, há uma progressão de AF normal de background para hiperAF, o que indica áreas de fagocitose aumentada e acumulação de lipofuscina. As regiões de hipoAF, representam zonas de metabolismo reduzido, com diminuição/ausência de fagocitose e formação diminuída de lipofuscina, indicando degenerescência avançada do EPR, que precede a atrofia, que por sua vez, corresponde à total ausência de AF local. De notar que na nossa amostra, os pontos de hipoAF mostraram SR mais baixas comparativamente com pontos de hiperAF, diferença esta que, apesar de discreta, foi estatisticamente significativa. Desta forma, poderemos

associar a esta diferença, uma base fisiopatológica, em que a disfunção dos fotorreceptores será mais acentuada em regiões de EPR subjacente com menor atividade fagocítica, levando ao desenvolvimento de escotomas relativos nesses locais.

Vujosevic *et al*⁸ reportou deterioração da estabilidade de fixação em doentes com DMI intermédia ao longo de 6 anos. Na nossa amostra observou-se alteração da estabilidade de fixação em 30% dos doentes. Os valores de BCEA de 68,2%, 95,4% e 99,6% dos pontos de fixação avaliados mostrou-se aumentada, representando uma área macular de dispersão da fixação maior em relação ao normal.

As maiores limitações deste estudo são a pequena dimensão da amostra e a inexistência de um grupo controlo, sendo que seria interessante executar um ensaio com uma amostra maior, de carácter longitudinal com um grupo-controlo ajustado ao sexo e à idade, de forma a avaliar as características da progressão da doença comparativamente com a população geral da mesma faixa etária. De interesse seria, também, a realização de OCT para complementar a avaliação estrutural. De notar, que o fator de aprendizagem associado à microperimetria, principalmente em doentes idosos, poderá ter alguma influência nos resultados obtidos. Apesar disso, o aparelho

usado neste estudo, MP3, o modelo mais recente e automatizado, tem uma execução de exame consideravelmente mais rápida comparativamente a modelos anteriores, com duração efetiva que ronda os 5 minutos e sistema auto-tracking que interrompe o exame se houver perda de fixação. Com isto, a microperimetria com MP3 torna-se um exame mais prático, menos dependente da colaboração do doente e que causa menos fadiga.

A MAVC é o fator mais utilizado na prática clínica para avaliação funcional no seguimento de doentes com DMI intermédia. Contudo, apesar da MAVC preservada ou relativamente satisfatória, poderão coexistir alterações importantes da sensibilidade retiniana nos 6º centrais e instabilidade de fixação, que só poderão ser detetadas com um exame funcional como a microperimetria. Adicionalmente, *Laíns et al*¹³ mostrou que as alterações da camada de fotorreceptores e depósitos drusenóides subretinianos parecem ter uma forte associação com alterações de adaptação ao escuro. Assim, a MAVC mostra-se insuficiente no seguimento destes doentes, podendo a microperimetria vir a ser um complemento importante para deteção de possíveis escotomas relativos ou absolutos e avaliação da progressão da doença. Contudo, mais um exame, sobretudo que implica a colaboração do doente, é time-consuming e portanto muito exigente do ponto de vista da organização dos departamentos de retina, quando consideramos os ajustes sofridos nos últimos anos com a introdução da terapêutica anti-VEGF. Paralelamente a AFF, que fornece informação importante relacionada com a viabilidade do EPR, apresenta a grande desvantagem da subjetividade da sua interpretação. Seria interessante correlacionar estes dois exames, microperimetria e AFF, por forma a extrair um dado topográfico quantitativo comum, que pudesse estratificar os doentes em termos de risco de progressão da doença. É certo que ainda não é possível travar ou evitar a progressão da doença, mas uma perceção mais exata sobre a progressão de cada doente, facilitaria na programação do ajuste/adaptação a ajudas visuais, cada vez mais avançadas e que melhoram muito a qualidade de vida destes doentes.

Em conclusão, este estudo mostrou que as alterações na AFF estão intimamente relacionadas com a diminuição da SR focal respetiva. A avaliação longitudinal destes doentes poderá acrescentar dados relevantes para a nossa prática clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Velez-Montoya R, et al. Current Knowledge and Trends in Age-Related Macular Degeneration: Genetics, Epidemiology and Prevention. *Retina* 2013 Nov; 33(8): 1487-502.
2. Ambati J; Fowler BJ et al, Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration. *Neuron Review* 75, Cell Press 2012 Elsevier.
3. Cachulo Mda L, Laíns I, Lobo C, Silva R, e al. Age-related macular degeneration in Portugal: prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. The Coimbra Eye Study - Report 2; *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):e442-53.
4. Ferris FL, Wilkinson CP et al. Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Apr; 120(4):844-51.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
6. American Academy of Ophthalmology. "Age-Related Macular Degeneration PPP-2011". Oct 2011 from AAO Retina/Vitreous PPP Panel. Hoskins Center of Quality Eye Care.
7. Querques L, Querques G, et al. Microperimetric Correlations of Autofluorescence and Optical Coherence Tomography Imaging in Dry Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:1110-1115.
8. Vujosevic S, Midena E et al, Microperimetry: technical remarks. In: Midena E (ed) *Microperimetry and multimodal retinal imaging*, 1st ed, Springer Publishing, Berlin 2014, pp 13-22.
9. Parisi V, Perillo L, Tedeschi M, et al. Macular function in eyes with early age-related macular degeneration with or without contralateral late age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(7):879 – 890.
10. Dinc UA, Yenerel M, Gorgun E, Oncel M. Assessment of macular function by microperimetry in intermediate age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(4):595– 600.
11. Rosenfeld PJ. Optimized Filters Move Autofluorescence Imaging Forward. *Retinal Physician*, Issue: The Future of OCT In Practice October 2009.

12. Mídena E, Vujosevic S, Convento E, Manfré A, Cavarzeran F, Pilotto E. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91(11):1499 –1503.
13. Laíns I, Miller JB, Park DH, Husain D et al; Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1340-1352.

CONTACT

Sara Frazão
Rua Dr. Almeida Amaral nº11, 1º esquerdo-frente
1150-137 Lisboa
E-mail: saraifrazao@gmail.com

Sem conflito de interesses.

Trabalho não publicado previamente.

Direitos de Autor cedidos à Revista da SPO após publicação.