

Simetria Interocular da Integridade das Camadas Externas da Retina Avaliadas por Tomografia de Coerência Ótica em Doentes com Diagnóstico Clínico de Retinopatia Pigmentar

Tiago Fernandes¹; Keissy Sousa^{1,2}; Manuel Falcão^{2,3}

¹ Departamento de Oftalmologia Hospital de Braga

² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Departamento de Oftalmologia do Centro Hospitalar S. João, Portugal

RESUMO

Introdução: A retinopatia pigmentar (RP) é tipicamente descrita como uma doença simétrica na sua forma de apresentação e progressão. No entanto, apesar deste pressuposto, existem poucos estudos que descrevam e estudem esta simetria. Este estudo tem como objetivo avaliar a simetria interocular da integridade das camadas externas da retina avaliadas por tomografia de coerência ótica (OCT) em doentes com RP.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo transversal no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Braga, Portugal. No qual foram incluídos 29 doentes com diagnóstico de RP observados em consulta entre janeiro e agosto de 2017. Foram colhidos dados relativos à idade, género, tempo decorrido desde data de diagnóstico, estado de faquia e acuidade visual com correção (MAVC). Dados relativos à simetria interocular da espessura da camada nuclear externa (CNE) e da integridade da Membrana Limitante Externa (MLE), Zona Elipsoide (ZE) e Zona de Interdigitação (ZI) foram avaliados.

Resultados: 58 olhos foram analisados. A média de acuidade visual corrigida em logMAR foi de 0.93 ± 0.63 no olho direito e 0.96 ± 0.68 para o olho esquerdo. Verificou-se uma correlação forte positiva entre a medição da espessura da CNE efetuadas nos dois olhos ($r_s=0,884$; $p=0,001$). Observou-se uma concordância entre a avaliação da integridade da MLE, ZE e ZI entre os dois olhos ($p=0.003$, $p=0.001$ e $p=0.005$, respetivamente).

Conclusão: Este estudo confirma a elevada natureza simétrica da RP ao nível do atingimento das diferentes camadas externas da retina. O OCT afirma-se como uma ferramenta sensível e eficaz para a avaliação da simetria dos achados tomográficos em doentes com RP.

ABSTRACT

Introduction: Retinitis Pigmentosa (RP) is typically described as a symmetric disease in its presentation and progression. However, despite this assumption, there are few publications that describe and study this symmetry. This study aims to evaluate the interocular symmetry of the integrity of external retinal layers evaluated by optical coherence tomography (OCT) in patients with RP.

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted at the Department of Ophthalmology of the Hospital de Braga, Portugal. In this study, 29 patients with a diagnosis of RP observed between January and August 2017 were included. Data on age, gender, time elapsed since diagnosis, phakic status and best-corrected visual acuity (BCVA) were collected. Data on the interocular symmetry of the thickness of the outer nuclear layer (ONL) and the integrity of the External Limiting Membrane (ELM), Ellipsoid Zone (EZ) and Interdigitation Zone (IZ) were evaluated.

Results: 58 eyes were analysed. The mean BCVA in logMAR was 0.93 ± 0.63 in the right eye and 0.96 ± 0.68 in the left eye. There was a strong positive correlation between the measurement of ONL thickness in both eyes ($r_s = 0.884$, $p = 0.001$). There was a concordance between the assessment of the integrity of the ELM, EZ and IZ between the two eyes ($p = 0.003$, $p = 0.001$ and $p = 0.005$, respectively).

Conclusion: This study confirms the high symmetrical nature of RP at the level of attainment of the different external layers of the retina. OCT is a sensitive and effective tool for assessing the symmetry of tomographic findings in patients with RP.

INTRODUÇÃO

A Retinopatia Pigmentar (RP) designa um conjunto de doenças heterogéneo caracterizado pela degeneração dos fotorreceptores. A RP é, classicamente, uma distrofia bastonetes-cones pelo que o envolvimento dos bastonetes acontece numa primeira fase, seguindo-se a o atingimento dos cones. Estas alterações são responsáveis pelo aparecimento de nictalopia, constrição campimétrica e nos estádios mais avançados da doença pode mesmo conduzir a cegueira devido à perda dos cones centrais.¹ A forma típica de RP pode expressar-se de forma autossómica dominante, autossómica recessiva, ligada ao cromossoma X e de forma esporádica, sendo normalmente considerada recessiva na sua origem.²

A RP é normalmente considerada uma doença bilateral que parece afetar os dois olhos de forma concordante.³ Apesar da documentação formal desta simetria ser ainda

escassa, o advento da terapia génica na RP veio impulsionar estudos recentes nesta área.^{4,5} De forma histórica, Jules Gonin em 1901 foi o primeiro a descrever o escotoma anelar, típico da RP, como característica bilateral e simétrica. Em 1963, *Biroet al.* verificaram uma tendência simétrica para a pigmentação intraretiniana.⁶ O maior estudo até hoje data de 1979, em que sessenta doentes com a forma típica de RP foram submetidos a testes funcionais tendo sido observada simetria entre os defeitos nos campos visuais.⁷ No entanto, existem descrições de raras exceções a esta simetria como no caso de desenvolvimento de RP unilateral.⁸ A causa mais comum para a ausência de concordância entre os dois olhos resulta da inativação aleatória do X, ou lionização, observada em doentes do sexo feminino portadoras da forma de RP ligada ao X.^{9,10}

A tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT) é uma ferramenta não-invasiva útil no

diagnóstico da RP e no acompanhamento de doentes sob tratamento quando a mácula é afetada.^{11,12} O SD-OCT permite a observação a nível estrutural das camadas externas da retina. No SD-OCT da região macular, a RP é caracterizada por alterações ao nível da retina externas – camada nuclear externa (CNE), membrana limitante externa (MLE), zona elipsoide (ZE) e zona de interdigitação (ZI).¹³ Estudos histopatológicos revelaram que a ZE é a primeira a ser afetada na região dos segmentos externos dos fotorreceptores.¹⁴ A integridade da ZE apresenta também um papel importante na predição da variação da acuidade visual em doentes com RP, tendo sido identificada como a única camada com valor preditor na perda da AV nestes doentes.¹⁵

Com o advento da terapia genética e de tratamentos recorrendo a células estaminais, torna-se fundamental estabelecer se a concordância interocular é a norma. Este estudo examina as alterações ao nível do SD-OCT em doentes afetados com a forma típica de RP e pretende estabelecer se estas revelam uma verdadeira simetria bilateral.

MÉTODOS

Participantes

Este estudo transversal foi realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Braga, Portugal e foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Braga e respeita os princípios éticos da Declaração de Helsínquia. Entre janeiro e agosto de 2017 foram avaliados os registos médicos e os SD-OCT dos doentes com RP observados em consulta. Todos os participantes foram submetidos a um exame oftalmológico completo no Serviço de Oftalmologia. O exame oftalmológico incluiu avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) usando uma escala decimal, sendo os resultados convertidos para uma escala logarítmica (logMAR) para efeitos de análise estatística. Incluiu também observação na lâmpada de fenda e fundoscopia sob midríase farmacológica. Foram colhidos dados relativamente à data de diagnóstico, história familiar, idade à data de diagnóstico e género. O diagnóstico de RP foi clínico, tendo sido firmado com base no aspeto da fundoscopia, assim como a história familiar recolhida da anamnese. Não é reconhecido o padrão de hereditariedade da doença, tendo em conta que não for

realizado estudo molecular na amostra. Todos os doentes realizaram retinografias, SD-OCT e autofluorescência. Ao nível da retinografia avaliou-se a simetria respeitante à presença e distribuição das espículas ósseas (dentro, fora, dentro e fora das arcadas vasculares), aspeto do disco ótico (rosado ou pálido) e aspeto dos vasos. No padrão de autofluorescência confirmou-se a existência de anel hiperautofluorescente parafoveal com hipoautofluorescência central. Alguns doentes têm realizado estudo campimétrico e eletrofisiológico para confirmação diagnóstica, principalmente os de diagnóstico mais recente. Os critérios de inclusão incluíram diagnóstico de RP e ausência de opacidades dos meios de forma a permitir melhor definição do OCT. Foram excluídos todos os doentes com catarata ou outras opacidades de meios (ex. opacidades corneanas ou vítreas) com impacto significativo na qualidade dos scans obtidos, coexistência de outras patologias retinianas e com falha nos registos médicos.

Tomografia de Coerência Ótica

O tomógrafo de alta resolução Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) foi usado para medir a espessura retiniana e avaliar a estrutura da retina. Foi usado o protocolo FAST com cubos maculares de 20 x 20 com fixação central e 25 cortes horizontais com espaçamento 240 µm de distância entre cortes. O centro da fóvea foi considerado como a área da retina desprovida de camadas retinianas internas. A integridade subfoveal das camadas MLE, EZ e ZI foi avaliada. Utilizou-se o número (1) em casos de integridade e o número (0) nos casos de perda da integridade subfoveal da mesma camada. A CNE foi medida de forma manual no eixo vertical, como apresentado na figura 1, sendo considerada a camada mais externa e hiporreflexiva, como mostra a figura 1. A espessura 82.5 ± 11.1 µm foi utilizada como valor de referência na medição da CNE.¹⁶ As medições foram realizadas pelos autores do artigo (T.F. e K.S.) que desconheciam a informação clínica do doente. Em caso de discordância, foi reavaliado pelo terceiro autor (M.F.).

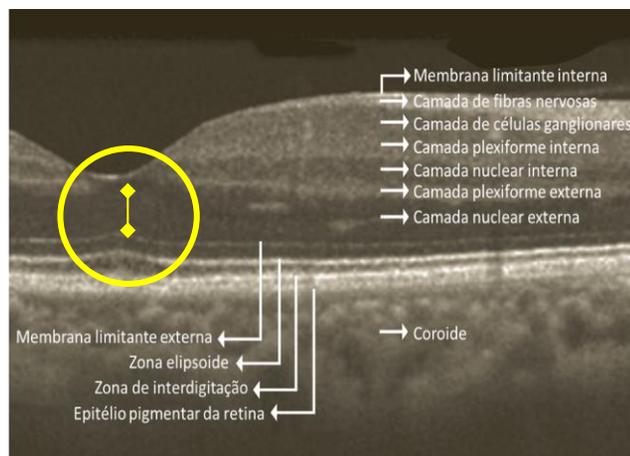


Figure 1 - Identificação das camadas da retina e coróide na região macular e demonstração da medição manual da camada nuclear externa (amarelo)

Análise Estatística

A informação foi organizada numa tabela no programa *Microsoft Excel 2010*®, sendo posteriormente importada e analisada no programa *Statistical Package For The Social Sciences (SPSS)*® (Chicago, Illinois, USA, versão 25.0). Em todos os testes estatísticos foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$. A acuidade visual foi convertida para escala logMAR para efeitos estatísticos.¹⁷ Movimentos de mão, percepção luminosa e ausência de percepção luminosa foram considerados como +2, +3 e +4 na escala logMAR, respetivamente.¹⁸

Inicialmente procedeu-se a uma análise descritiva das características clínicas da amostra em estudo, sendo que as variáveis quantitativas são descritas através da média (M) e desvio padrão (DP), enquanto que as variáveis qualitativas são descritas através de frequências absolutas e relativas.

A integridade subfoveal das camadas externas da retina e a espessura da CNE foi medida por dois avaliadores independentes de forma manual pelo que antes de analisar os resultados foi necessário avaliar a correlação e consistência interna dos valores obtidos. Para isso foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman* e o *Alfa de Cronbach* como medida de consistência interna de resultados. Valores de Alfa superiores a 0.8 foram considerados como indicativos de boa consistência interna de dados.

A normalidade da distribuição das variáveis em estudo classificadas como contínuas foi testada através do teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Ao longo do estudo, para as variáveis contínuas que assumem distribuição normal são apresentadas a média e desvio padrão, e nas variáveis que violam o pressuposto de normalidade são apresentadas adicionalmente a mediana (Mdn) e amplitude interquartil (AIQ). O teste exato de *Fisher* foi utilizado para avaliar a associação entre as medicações de integridade das diferentes camadas externas da retina. O coeficiente de correlação *Pearson* foi utilizado para estudar a força de associação entre a espessura da CNE entre os dois olhos e o de *Spearman* na associação entre o número total de camadas afetadas em cada olho.

RESULTADOS

Neste estudo foram analisados 58 olhos de 29 doentes. Destes, 15 (51.7%) são do sexo masculino e 14 (48.3%) do sexo feminino. A idade média à data de avaliação foi de 52.8 ± 18.3 , com uma média de 18.11 ± 16.9 anos desde a data de diagnóstico de RP. Antecedentes familiares de RP estavam presentes em 72.4% dos doentes ($n=21$). As principais características demográficas da nossa amostra encontram-se sumariadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas da amostra estudada

	N (%)	
Género	Masculino	15 (51,7%)
	Feminino	14 (48,3%)
Idade (M±DP)	52,8 ± 18,3	
Diagnóstico (M±DP)	18,11 ± 16,9	
História familiar	Sim	21 (72,4%)
	Não	8 (27,6%)

DP = desvio-padrão; M = média; N = n.º de casos

A média de acuidade visual corrigida em escala logarítmica foi de 0.93 ± 0.63 no olho direito e 0.96 ± 0.68 para o olho esquerdo. Dos olhos que constituíam a nossa amostra, 14 olhos direitos e 14 olhos esquerdos eram pseudofáquicos. Verificou-se uma correlação positiva forte entre as MAVC de ambos os olhos ($r=0.899$, $p<0.001$).

Foi avaliada a simetria entre a integridade das camadas externas da retina, nomeadamente: MLE, ZE e ZI por dois avaliadores independentes. Para cálculo de consistência interna de dados foi calculado o *alfa de Cronbach*, cujo valor 0.878 indica uma boa consistência interna de resultados. A tabela 2 mostra os resultados da

concordância interocular para cada camada avaliada separadamente no total da amostra do estudo.

Relativamente à integridade da MLE verificou-se concordância entre resultados de 23 olhos da nossa amostra. Em 12 destes doentes foi possível verificar integridade da MLE nos dois olhos, e ausência da MLE em 11 olhos de forma concordante. Em 6 doentes existiu uma ausência de concordância interocular. Aplicando o teste exato de *Fisher* conclui-se que existe uma associação entre a integridade da MLE entre os dois olhos. Da mesma forma, procedemos a avaliação da simetria da integridade da ZE. Observamos concordância entre resultados em 26 olhos da nossa amostra. Em 3 doentes houve uma assimetria na continuidade da ZE. Estes resultados evidenciam uma associação entre a integridade da ZE dos dois olhos. A avaliação da simetria da integridade da ZI interocular verificou concordância em 22 doentes e ausência da mesma em 7 doentes. O teste exato de *Fisher* mostrou associação entre a integridade da ZI dos dois olhos.

Tabela 2 - Resultados da simetria da integridade das diferentes camadas externas da retina

	Simetria	N	% Simetria	p-value
MLE	Sim	23	79,3	0,003*
	Não	6		
ZE	Sim	26	89,7	0,001*
	Não	3		
ZI	Sim	22	75,9	0,005*
	Não	7		

Verifica-se associação na avaliação da simetria da presença/ausência da integridade em todas as bandas externas da retina. MLE – membrana limitante externa; ZE – zona elipsoide; ZI – zona de interdigitação; * p<0,05 com significância estatística.

Em 10 doentes (34,7%) verifica-se assimetria interocular da integridade em uma ou mais bandas externas da retina. Como se verifica na figura 1, a presença de assimetria está associada a uma maior assimetria na acuidade visual interocular.

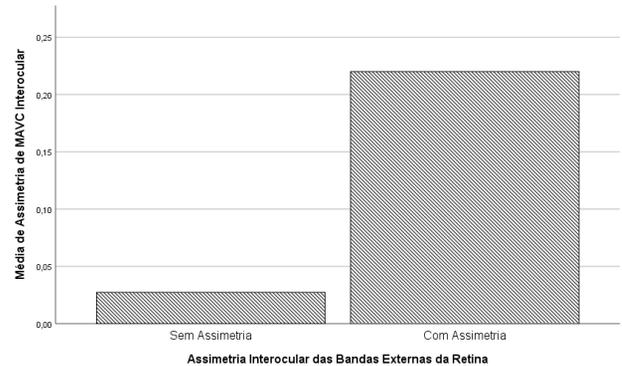


Figura 1 - Relação da Assimetria das Bandas Externas da Retina com a diferença da MAVC Interocular

A espessura da CNE foi medida de forma manual por dois investigadores independentes. O coeficiente de correlação de *Spearman* foi utilizado para avaliar a repetibilidade entre as duas medições para cada olho. Verificou-se uma correlação positiva moderada e estatisticamente significativa para cada medição independente (OD: $r_s = 0.521$, $p < 0.005$ e OE: $r_s = 0.559$, $p < 0.005$).

De forma a avaliar a associação entre a espessura da CNE do OD e a do OE foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson*. Observou-se uma correlação forte positiva entre as medições efetuadas nos dois olhos ($r_s = 0.881$; $p = 0.001$). A figura 2 apresenta a correlação entre as medições manuais da CNE dos dois olhos do total da amostra.

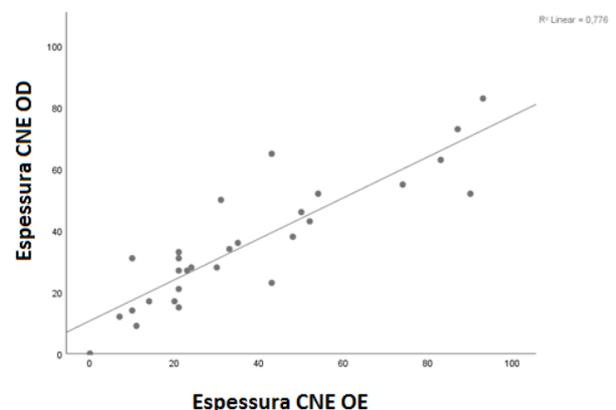


Figura 2 - Correlação entre as medições da CNE de ambos os olhos. Observa-se uma correlação forte e positiva de 77.6% entre a camada nuclear externa de ambos os olhos. CNE – camada nuclear externa; OD – olho direito; OE – olho esquerdo.

O número de camadas externas da retina afetadas pela RP em cada olho foi avaliado utilizando o coeficiente de correlação de *Spearman* e observou-se uma correlação positiva forte entre o número total de camadas afetada em cada olho ($r_s=0,769$; $p=0,001$). O gráfico 2 ilustra a correlação entre o número de camadas externas da retina afetadas em cada olho.

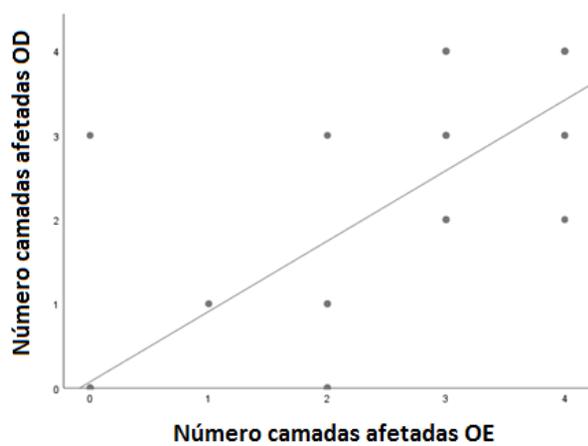


Figura 2 - Correlação entre o número de camadas externas da retina afetadas em ambos os olhos

Verifica-se uma correlação positiva entre o número de camadas afetadas em ambos os olhos, ou seja, quanto maior o número de camadas afetadas de um olho, maior atingimento se verifica no olho adelfo.

DISCUSSÃO

Neste estudo observamos uma elevada taxa de simetria interocular entre o atingimento das camadas externas da retina medidas por SD-OCT em indivíduos com RP. Este estudo complementa muitos outros que datam da era anterior à tomografia de coerência ótica, nomeadamente o de Biro et al (1963) que verificou um padrão de simetria nas alterações pigmentares intrarretinianas de doentes com RP⁶ e o de Massofetal (1979) que constatou perdas simétricas nos campos visuais destes doentes.⁷ Esta simetria nas alterações oculares sugere que a progressão da RP segue uma sequência de alterações morfológicas, no qual o OCT se afirma como uma ferramenta não invasiva sensível e imprescindível na caracterização destas alterações. A RP é essencialmente uma doença dos fotorreceptores, pelo que as camadas externas da retina foram o foco do nosso estudo. A RP é caracterizada no SD-OCT macular por alterações na junção dos segmentos

internos/externos dos fotorreceptores e da MLE. Da mesma forma, estudos baseados no OCT estabeleceram uma relação positiva entre a integridade da ZE e a acuidade visual de doentes com RP, bem como confirmaram a espessura da camada nuclear externa como um biomarcador importante de doenças maculares.^{15,19-22} Neste estudo, observamos que a integridade da ZE fora a mais frequentemente afetada, facto que parece ser suportado por estudos histopatológicos que mostram que as primeiras alterações na RP se localizam no nível dos segmentos externos dos fotorreceptores, onde a ZE se localiza.^{14,23}

Este estudo apresenta algumas limitações que merecem ser discutidas. Neste estudo, o diagnóstico de RP foi firmado apenas com base no aspeto fenotípico da fundoscopia, não tendo sido realizada genotipagem. Espículas óssea, estreitamento arteriolar e palidez papilar apesar de serem características típicas do aspeto fundoscópico de RP, também podem ser observadas noutras doenças, nomeadamente as distrofias retinianas em estadios avançados. Para além do estudo genético, seria também pertinente a realização de outros exames complementares de diagnóstico como estudo eletrofisiológico e campos visuais em todos os doentes. Apesar de terem sido realizadas retinografias e autofluorescência, o objetivo deste trabalho cursava com a identificação de biomarcadores de simetria ao nível do SD-OCT, pelo que a presença e distribuição das espículas ósseas, características do nervo ótico e o padrão de autofluorescência típico da RP não foram avaliados neste estudo. A integridade do epitélio pigmentar da retina (EPR) foi avaliada de forma indireta através da ZI, já que esta é formada pelos segmentos externos dos cones e o ápice das células do EPR.²⁴ No futuro, a integração com múltiplos exames complementares poderá ser interessante, no entanto um número mais elevado de doentes pode ser pertinente para poder correlacionar tantas variáveis.

Em conclusão, o nosso estudo confirmou a natureza simétrica da RP com base nas alterações induzidas na integridade camadas externas da retina medidas por SD-OCT. Esta confirmação é importante do ponto de vista da avaliação de diferentes tratamentos genéticos que utilizam um dos olhos como controlo, mas também porque permite uma melhor compreensão da progressão desta doença.

REFERÊNCIAS

1. D. T. Hartong, E. L. Berson, and T. P. Dryja, "Retinitis pigmentosa," *Lancet* (London, England), vol. 368, no. 9549, pp. 1795–809, Nov. 2006.
2. M. Jay, "On the heredity of retinitis pigmentosa," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 66, no. 7, pp. 405–16, Jul. 1982.
3. J. T. Pearlman, "Retinitis Pigmentosa: an improved Clinical Approach," in *ERG, VER and Psychophysics*, Dordrecht: Springer Netherlands, 1977, pp. 235–238.
4. J. J. L. Tee, J. Carroll, A. R. Webster, and M. Michaelides, "Quantitative Analysis of Retinal Structure Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in RPGR-Associated Retinopathy.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 178, pp. 18–26, Jun. 2017.
5. J. J. L. Tee, Y. Yang, A. Kalitzeos, A. Webster, J. Bainbridge, and M. Michaelides, "Natural History Study of Retinal Structure, Progression, and Symmetry Using Ellipsoid Zone Metrics in RPGR-Associated Retinopathy.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 198, pp. 111–123, Feb. 2019.
6. I. BIRO, "Symmetrical development of pigmentation as a specific feature of the fundus pattern in retinitis pigmentosa," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 55, no. 6, pp. 1176–9, Jun. 1963.
7. R. W. Massof, D. Finkelstein, S. J. Starr, K. R. Kenyon, J. A. Fleischman, and I. H. Maumenee, "Bilateral symmetry of vision disorders in typical retinitis pigmentosa.," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 63, no. 2, pp. 90–6, Feb. 1979.
8. S. G. Jacobson, K. Yagasaki, W. J. Feuer, and A. J. Román, "Interocular asymmetry of visual function in heterozygotes of X-linked retinitis pigmentosa.," *Exp. Eye Res.*, vol. 48, no. 5, pp. 679–91, May 1989.
9. J. T. Lee and M. S. Bartolomei, "X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease.," *Cell*, vol. 152, no. 6, pp. 1308–23, Mar. 2013.
10. J. H. Acton et al., "Evaluation of multimodal imaging in carriers of X-linked retinitis pigmentosa.," *Exp. Eye Res.*, vol. 113, pp. 41–8, Aug. 2013.
11. H. Hirakawa, H. Iijima, T. Gohdo, and S. Tsukahara, "Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa.," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 128, no. 2, pp. 185–91, Aug. 1999.
12. M. A. Apushkin, G. A. Fishman, and M. J. Janowicz, "Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 10, pp. 1899–1904, Oct. 2004.
13. J. A. Boughman, P. M. Conneally, and W. E. Nance, "Population genetic studies of retinitis pigmentosa.," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 32, no. 2, pp. 223–35, Mar. 1980.
14. Y. Mitamura et al., "Photoreceptor Impairment and Restoration on Optical Coherence Tomographic Image," *J. Ophthalmol.*, vol. 2013, pp. 1–7, 2013.
15. K. Sousa, T. Fernandes, R. Gentil, L. Mendonça, and M. Falcão, "Outer retinal layers as predictors of visual acuity in retinitis pigmentosa: a cross-sectional study.," *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 257, no. 2, pp. 265–271, Feb. 2019.
16. T. Alasil et al., "Relationship between Optical Coherence Tomography Retinal Parameters and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 12, pp. 2379–2386, Dec. 2010.
17. J. T. Holladay, "Proper method for calculating average visual acuity.," *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J.): 1995*, vol. 13, no. 4, pp. 388–391, 1997.
18. K. Schulze-Bonsel, N. Feltgen, H. Burau, L. Hansen, and M. Bach, "Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 47, no. 3, pp. 1236–40, Mar. 2006.
19. A. Oishi, M. Hata, M. Shimoazono, M. Mandai, A. Nishida, and Y. Kurimoto, "The Significance of External Limiting Membrane Status for Visual Acuity in Age-Related Macular Degeneration," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 150, no. 1, pp. 27–32.e1, Jul. 2010.
20. P. G. Theodossiadis, V. G. Grigoropoulos, and G. P. Theodossiadis, "The significance of the external limiting membrane in the recovery of photoreceptor layer after successful macular hole closure: a study by spectral domain optical coherence tomography.," *Ophthalmologica.*, vol. 225, no. 3, pp. 176–84, 2011.
21. T. Wakabayashi et al., "Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography.," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 3, pp. 519–28, Mar. 2009.
22. A. Oishi, M. Shimoazono, M. Mandai, M. Hata, A. Nishida, and Y. Kurimoto, "Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 251, no. 2, pp. 435–440, Feb. 2013.
23. R. F. Spaide and C. A. Curcio, "ANATOMICAL CORRELATES TO THE BANDS SEEN IN THE

OUTER RETINA BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY,” *Retina*, vol. 31, no. 8, pp. 1609–1619, Sep. 2011.

24. B. Turgut and T. Demir, “The new landmarks, findings and signs in optical coherence tomography,” *New Front. Ophthalmol.*, vol. 2, no. 3, pp. 131–136, 2016.

CONTACTO

Tiago Fernandes
Departamento de Oftalmologia
Hospital de Braga
Sete Fontes
4710-394 Braga
E-mail: tiago.fernandes@hospitaldebraga.pt

The authors have no financial interests in the topic of this manuscript. No conflicting relationship exists for any author.