

# Características da Zona Avascular da Fóvea em Crianças e Jovens Adultos com Drepanocitose

## Features of the Foveal Avascular Zone in Children and Young Adults with Sickle Cell Disease

 Catarina Monteiro <sup>1</sup>,  Pedro Lino <sup>1</sup>,  Maria Vivas <sup>1</sup>,  Júlio Almeida <sup>1</sup>,  Mafalda Mota <sup>1</sup>, Mário Ramalho <sup>1</sup>,  
 Susana Teixeira <sup>1</sup>, Isabel Prieto <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Oftalmologia, Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

Recebido/Received: 2022-10-15 | Aceite/Accepted: 2023-03-28 | Published online/Publicado online: 2023-07-11 | Published/Publicado: 2023-09-26

© Author(s) (or their employer(s)) and *Oftalmologia* 2023. Re-use permitted under CC BY 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e *Oftalmologia* 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

DOI: <https://doi.org/10.48560/rspo.28267>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A drepanocitose é uma patologia que se caracteriza pela ocorrência de oclusões microvasculares em diversos órgãos como na retina, podendo conduzir a isquémia macular que pode resultar em alterações das características da zona avascular da fóvea (ZAF). O objectivo deste estudo é avaliar o diâmetro e a área da ZAF em crianças e jovens adultos com drepanocitose, utilizando angiografia por tomografia de coerência óptica (OCT-A), comparando com um grupo de controlo.

**MATERIAL E MÉTODOS:** O estudo incluiu a revisão dos processos clínicos e OCT-A de crianças e jovens adultos com drepanocitose e idade < 25 anos. O grupo de controlo incluiu crianças e jovens adultos saudáveis com idade < 25 anos. Foram obtidos scans de OCT-A da amostra e grupo de controlo (Spectralis OCTA® Heidelberg Engineering). O diâmetro da ZAF foi obtido através da medição manual e a área através de um algoritmo computacional desenvolvido para a sua determinação de forma automática. Foi analisada a normalidade dos dados e aplicados testes estatísticos adequados para avaliar se o diâmetro e a área da ZAF diferiam nos dois grupos de forma estatisticamente significativa.

**RESULTADOS:** O nosso estudo incluiu um total de 77 olhos de 43 indivíduos: 47 olhos de 26 doentes com drepanocitose, 18 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com uma idade média de  $16,1 \pm 5,2$  anos (6 - 24 anos de idade). O grupo de controlo incluiu 30 olhos de 17 indivíduos, 7 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idade média de  $14,0 \pm 5,5$  anos (5 - 23 anos de idade). O diâmetro médio da ZAF do grupo de doentes com drepanocitose foi de  $745,5 \pm 118,3$   $\mu\text{m}$ , enquanto que no grupo de controlo foi de  $648,5 \pm 82,8$   $\mu\text{m}$  ( $p=0,00019$ ). A área da ZAF do grupo da drepanocitose foi de  $0,4 \pm 0,1$   $\mu\text{m}^2$ , enquanto que no grupo de controlo foi de  $0,3 \pm 0,1$   $\mu\text{m}^2$  ( $p=0,01$ ).

**CONCLUSÃO:** tanto o diâmetro como a área da ZAF no grupo das crianças e jovens adultos com drepanocitose são superiores aos do grupo de controlo de forma estatisticamente significativa. Estas alterações precedem muitas vezes os achados à fundoscopia pelo que se podem considerar biomarcadores precoces de doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anemia Falciforme; Angiofluoresceinografia; Doenças Retinianas; Fóvea Central; Tomografia de Coerência Óptica.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Sickle cell disease is a pathology characterized by the occurrence of microvascular occlusions in the retina, which can lead to macular ischemia that can result in changes in the characteristics of the foveal avascular zone (FAZ). The aim of this study is to evaluate the diameter and area of the FAZ in children and young adults with sickle cell disease using optical coherence tomography angiography (OCTA).

**MATERIAL AND METHODS:** The study included a review of the clinical files and OCT-A of children and young adults with sickle cell disease aged < 25 years. The control group included healthy children and young adults aged < 25 years. OCT-A scans of the sample and control group (Spectralis OCTA® Heidelberg Engineering) were obtained. The diameter of the FAZ was obtained through manual measurement and the area through a computational algorithm developed for its automatic determination. The normal distribution of the data was analyzed and statistical tests were applied to evaluate if the diameter and area of the FAZ differed in a statistically significant way in the two groups.

**RESULTS:** Our study included a total of 77 eyes from 43 patients: 47 from 26 patients with sickle cell disease 18 male and 8 female, with a mean age of  $16.1 \pm 5.2$  years (6 - 24 years of age). The control group included 30 eyes of 17 subjects, 7 males and 10 females, with a mean age of  $14.0 \pm 5.5$  years (5 - 23 years of age). The mean diameter of the FAZ in the sickle cell group of patients was  $745.5 \pm 118,3 \mu\text{m}$ , while in the control group it was  $648.5 \pm 82.8 \mu\text{m}$  ( $p=0.00019$ ). The FAZ area of the sickle-cell group was  $0.4 \pm 0.1 \mu\text{m}^2$ , while in the control group it was  $0.3 \pm 0.1 \mu\text{m}^2$  ( $p=0.01$ ).

**CONCLUSION:** both the diameter and the area of the FAZ in the group of children and young adults with sickle cell disease are statistically significantly higher than in the control group. These changes often precede fundoscopic findings and therefore may be considered early biomarkers of the disease.

**KEYWORDS:** Anemia, Sickle Cell; Fovea Centralis; Fluorescein Angiography; Retinal Diseases; Tomography, Optical Coherence.

## INTRODUÇÃO

A drepanocitose é uma hemoglobinopatia muito frequente em todo o mundo, estimando-se que nasçam 300 000 bebés com a doença todos os anos.<sup>1</sup> É uma patologia que se caracteriza pela falciformização dos eritrócitos que pode dar origem a episódios vasooclusivos responsáveis por fenómenos isquémicos em vários órgãos.<sup>2</sup> Uma das regiões anatómicas afectadas por estes fenómenos é a retina, sendo que a isquémia crónica causada pelos microenfartes nos vasos retinianos e a anormal aderência dos eritrócitos ao endotélio vascular podem resultar em várias manifestações oftalmológicas das quais se destaca a retinopatia da drepanocitose, uma importante causa de baixa de acuidade visual nesta população.<sup>3</sup>

De acordo com a classificação de Goldberg, a retinopatia da drepanocitose pode ser classificada em não proliferativa e em proliferativa. Das alterações retinianas não proliferativas da doença destacam-se: tortuosidade venosa periférica, estrias angioides, hemorragias em salmão, lesões sem pressão, depósitos refractéis iridescentes e lesões negras sem pressão.<sup>4</sup> A retinopatia proliferativa é classificada em 5 estádios: oclusão arteriolar periférica (estádio 1), anastomoses arteriovenosas periféricas (estádio 2), áreas de pro-

liferação fibrovascular (“sea-fans”) (estádio 3), hemovítreo (estádio 4) e descolamento traccional da retina (estádio 5).<sup>5,6</sup>

Com efeito, nos doentes com drepanocitose, a ocorrência de enfartes microvasculares nos vasos retinianos conduz a alterações na vascularização da retina que podem ser documentadas por diferentes meios complementares de diagnóstico.<sup>7</sup> A angiografia fluoresceínica permanece o *gold standard* na detecção de anomalias e alterações vasculares.<sup>8</sup> Contudo, trata-se de um exame invasivo, que requer injeção de contraste e que poderá associar-se a algumas complicações, sendo por vezes difícil a sua realização na população de idade pediátrica. Neste sentido, o uso da angiografia por tomografia de coerência óptica (OCT-A) tem adquirido cada vez mais popularidade no seguimento de crianças e outros doentes com drepanocitose uma vez que permite a identificação precoce de alterações na vascularização retiniana que podem preceder achados na fundoscopia.<sup>9</sup> Tem um carácter não invasivo, reproduzível e tem ainda a vantagem de não necessitar de dilatação pupilar para a sua realização.

Apesar da vasculatura na periferia da retina ser significativamente afectada na drepanocitose, cada vez mais têm vindo a ser descritas anomalias perimaculares nomeadamente pontos microaneurismáticos, *loops* venulares,

oclusões arteriolares e também alterações na ZAF (forma irregular, aumento da área e do diâmetro).<sup>10</sup>

O objectivo deste estudo é avaliar a diferença do diâmetro e área da ZAF obtidos por OCT-A em crianças e jovens adultos com drepanocitose quando comparadas com um grupo de controlo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo foi realizado no departamento de Oftalmologia do Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca e aderiu aos princípios da Declaração de Helsínquia. Em todas as fases do estudo foi preservado o anonimato e confidencialidade dos dados recolhidos e o estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética do Hospital.

Foram incluídos no estudo todos os doentes com diagnóstico prévio de drepanocitose confirmado por eletroforese e com idade igual ou inferior a 25 anos. Foram excluídas do estudo todas as crianças e jovens adultos previamente submetidos a cirurgia ocular ou laser, crianças com erro refractivo  $> \pm 6D$ , opacidade dos meios ópticos e retinopatia por outras causas e olhos com má qualidade nas imagens obtidas.

O estudo incluiu a revisão dos processos clínicos e scans de OCT-A de crianças com drepanocitose, avaliadas na consulta de Retina Pediátrica entre 2019 e 2022. Todos os indivíduos com drepanocitose foram submetidos a um exame oftalmológico completo com avaliação da melhor acuidade visual corrigida através da tabela de Snellen, biomicroscopia do segmento anterior, fundoscopia sob midríase e realização de OCT e OCT-A. O estágio da retinopatia por drepanocitose foi avaliado de acordo com a classificação de Goldberg, já supracitada.

No grupo de controlo, os OCT-A foram obtidos crianças e jovens adultos com idade  $< 25$  anos, saudáveis, com distribuição etária semelhante e com os mesmos critérios de exclusão que os mencionados para o grupo dos doentes com drepanocitose e também acuidade visual de 10/10 na escala de Snellen.

### OCT-A

Foram obtidos *scans* de OCT-A da amostra e grupo de controlo usando um tomógrafo de domínio espectral - SDOCT - Spectralis OCTA® (Heidelberg Engineering), com software OCT2 versão 6.8. Quanto ao protocolo de aquisição de imagens foi usado cortes horizontais de dimensão  $30 \times 10$ ,  $30 \times 10$  e  $20 \times 20$  em modo *high resolution*. Foram excluídos do estudo todos os doentes cujos *scans* obtidos tinham má qualidade - qualidade Q inferior a 25 - ou artefactos que comprometessem a correcta avaliação da área e diâmetro da ZAF, quer por má visualização do fundo ocular ou por colaboração insuficiente.

### MÉTODOS ESTATÍSTICOS

O diâmetro da ZAF foi obtido através da medição manual desde a marca vascular mais interna visível de um

extremo ao outro horizontalmente no plexo vascular profundo (Fig. 1). A média dos valores e o respectivo desvio padrão foram calculados para o grupo dos drepanocíticos e também para o grupo de controlo. Foi realizado um teste t de Student para verificar se a diferença entre os dois grupos era estatisticamente significativa.



Figura 1. À esquerda, detecção do centro da fóvea (linha azul) e à direita, medição manual do diâmetro da ZAF (linha vermelha), passando pelo centro da fóvea.

Tendo em conta que a área da ZAF é um parâmetro muito mais difícil de medir manualmente de forma precisa, foi desenvolvido um algoritmo com vista a determiná-la de forma automatizada. Este algoritmo foi implementado em Python com o auxílio dos pacotes OpenCV, NumPy e Pandas. O Python é uma linguagem de programação tipicamente utilizada para análise e processamento de dados. Apesar da sua extensa funcionalidade built-in, foram desenvolvidas variadas extensões de funcionalidade tipicamente com o objectivo de resolver problemas específicos. O OpenCV especializa-se na resolução de problemas de visão computacional (CV), o NumPy especializa-se em cálculo matricial e o Pandas em processamento de dados tabulares.

Num primeiro passo, as imagens em formato jpeg foram carregadas e determinou-se o comprimento em píxeis da barra de escala. Para tal, desenvolveu-se um algoritmo capaz de detectar os seus limites.

Seguidamente, foi aplicado às imagens um filtro de Canny, algoritmo de procura de bordos com redução de ruído, que permitiu identificar de forma mais precisa os limites dos vasos. Posteriormente, procedeu-se ao cálculo da área da ZAF.

Como primeiro passo, utilizou-se um quadrado para delimitar, por excesso, a área relevante. Este “quadrado universo” inclui a totalidade da ZAF bem como porções vascularizadas não relevantes. Depois, criou-se um pequeno “quadrado de prova” com 4 píxeis de lado que percorreu em pequenos passos de 1 só pixel toda a área do “quadrado universo”. Em cada posição em que é colocado, este “quadrado de prova” soma o valor de todos os 16 píxeis que abarca. Tendo em conta que a ZAF se distingue pela ausência de vasos, isto é, uma região cuja soma dos píxeis é próxima de zero, assumimos que sempre que a soma dos píxeis do “quadrado de prova” fica abaixo de um dado limiar nos encontramos numa zona não vascularizada. Para as restantes zonas, o “quadrado de prova” contém vasos que levam a que a soma dos seus píxeis seja consideravelmente mais elevada.

Finalmente, de modo a ignorar pequenas bolsas não vascularizadas que possam existir fora da ZAF, aplicámos um filtro de modo a apenas manter a maior zona contígua não vascularizada e ignorar as restantes. Conseguimos observar na Fig. 2 um exemplo da área da ZAF de um dos doentes com drepanocitose obtida automaticamente por este algoritmo computacional.



Figura 2. Em cima, *scan* OCTA original de um dos doentes com drepanocitose; na imagem de baixo está representada a área da ZAF no plexo vascular profundo (a branco) obtida pelo algoritmo computacional desenvolvido para este estudo.

Por fim foi aplicado um teste *t* de *Student* para avaliar se a diferença entre a área da ZAF dos 2 grupos diferia de forma estatisticamente significativa.

## RESULTADOS

### CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E DO GRUPO DE CONTROLO

Foram avaliados 56 olhos de 28 crianças e jovens adultos com drepanocitose e foram excluídos 9 olhos de 7 doentes por ausência de qualidade do OCTA. Com efeito, no grupo de doentes com drepanocitose, o estudo incluiu 47 olhos de 26 crianças e jovens adultos até aos 25 anos de idade, 18 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com uma idade média de  $16,1 \pm 5,2$  anos (6 - 24 anos de idade). 21 doentes possuíam fenótipo HbSS, 2 HbC, 2 HbC-0 e 1 HbSS-Tal. Vinte oito olhos foram classificados como não possuindo qualquer tipo de retinopatia, 3 como tendo retinopatia não proliferativa e 16 como retinopatia proliferativa. As acuidades visuais do grupo de drepanocíticos eram as seguintes: 25 doentes com 10/10 e 1 doente com 8/10 de acuidade visual na escala de Snellen. O grupo de controlo incluiu 30 olhos de 17 crianças e jovens adultos, 7 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idade média de  $14,0 \pm 5,5$  anos (5 - 23 anos de idade).

### DIÂMETRO DA ZONA AVASCULAR FOVEAL

O diâmetro médio da ZAF no grupo de doentes com drepanocitose foi de  $745,4 \pm 118,3$  enquanto que no grupo

de controlo foi de  $648,5 \pm 82,8 \mu\text{m}$ . Com efeito, o diâmetro médio da ZAF no grupo da drepanocitose foi estatisticamente superior quando comparado com o grupo de controlo ( $p=0,00019$ ).

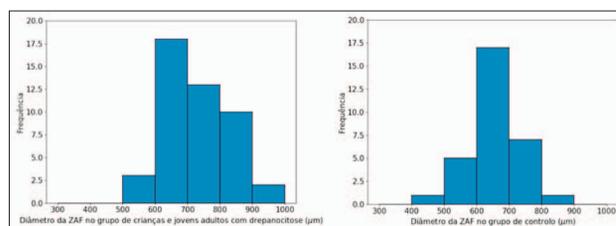


Figura 3. Histogramas mostrando a distribuição de frequências absolutas dos diâmetros da ZAF no grupo de crianças e jovens adultos com drepanocitose (à esquerda) e no grupo de controlo (à direita).

### ÁREA DA ZONA AVASCULAR FOVEAL

A área da ZAF do grupo dos drepanocíticos foi de  $0,4 \pm 0,1 \mu\text{m}^2$ , enquanto que no grupo de controlo foi de  $0,3 \pm 0,1 \mu\text{m}^2$  o que mostra que a área da ZAF no grupo da drepanocitose foi estatisticamente superior quando comparada com o grupo de controlo ( $p=0,01$ ). No grupo dos doentes com drepanocitose, o P25 é de  $0,325 \mu\text{m}^2$ , o P50 de  $0,417 \mu\text{m}^2$  e o P75 de  $0,524 \mu\text{m}^2$ . No grupo de controlo, o P25 é de  $0,267 \mu\text{m}^2$ , o P50 de  $0,318 \mu\text{m}^2$  e o P75 de  $0,419 \mu\text{m}^2$ .

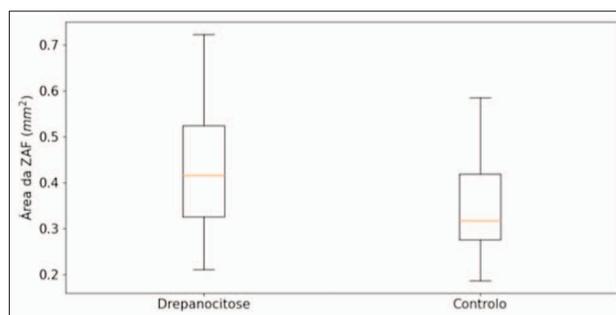


Figura 4. Diagrama de extremos e quartis da área da ZAF no grupo de crianças e jovens adultos com drepanocitose (à esquerda) e no grupo de controlo (à direita).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Classicamente, a área mais estudada no que respeita a alterações retinianas vasculares na drepanocitose era a periferia da retina. Contudo, há vários trabalhos que mostram que existem alterações isquémicas maculares em cerca de 20%-30% dos doentes com drepanocitose.<sup>10</sup> As microoclusões na zona terminal das arteríolas em torno da fóvea, conduzem a isquémia macular e podem levar a *remodelling* e alteração da forma e área da ZAF ao longo de vários anos.<sup>11</sup> Há já estudos que mostram um aumento do diâmetro e da área da ZAF quando comparados com controlos.<sup>9,10,12,13</sup> Em Mokrane *et al*, foi relatada uma área da ZAF muito superior, menos pontos de *branching* nos vasos e uma densidade

vascular muito diminuída nos plexos superficial e profundo dos doentes com drepanocitose, quando comparados com o grupo de controlo.<sup>14</sup>

No nosso estudo optámos por usar apenas o plexo profundo não só pela maior definição dos limites da zona, o que permitiu ao algoritmo medir a área da ZAF com maior precisão, mas também porque os plexos superficial e profundo apresentam diferentes organizações e a rarefacção vascular tipicamente tem início nos vasos de menor calibre, que se encontram no plexo profundo.<sup>14</sup>

Com efeito, o nosso estudo demonstrou que o diâmetro da ZAF dos doentes com drepanocitose é superior ao obtido no grupo de controlo de forma estatisticamente significativa ( $p=0,00019$ ). Já a medição da área da ZAF foi obtida de forma automatizada, recorrendo a um algoritmo treinado para este propósito, e concluiu-se também que a área era superior no grupo dos doentes com drepanocitose ( $p=0,01$ ). Na maioria dos trabalhos nesta área, a obtenção da área da ZAF é um processo manual, o que diminui a fiabilidade dos valores obtidos. No caso do nosso trabalho, o desenvolvimento deste algoritmo de raiz para esta função permitiu obter resultados precisos, fiáveis e independentes do observador.

Por outro lado, um parâmetro que não foi medido de forma quantitativa mas que se tornou evidente na análise dos dados, foi a irregularidade na forma da ZAF que é muito superior no grupo dos doentes com drepanocitose do que no grupo de controlo, o que também já foi observado noutros trabalhos.<sup>10</sup> Isto provavelmente correlaciona-se com os microenfartes vasculares que ocorrem devido à polimerização da hemoglobina com subsequente falciformização dos eritrócitos que ocorre de forma assimétrica nos capilares terminais das arteríolas que delimitam a ZAF.<sup>15</sup> Este fenómeno resulta na alteração da forma habitual tendencialmente circular desta área.

Certas alterações ao nível da mácula, como a atrofia macular temporal, já foram associadas a neovascularização periférica em doentes com retinopatia da drepanocitose grave e, portanto, poderão ser importantes marcadores da severidade da patologia ocular e da necessidade de realização de AF.<sup>16</sup> Por outro lado, apesar de a AF ser o *gold standard* para a avaliação vascular nos doentes com drepanocitose, Minvielle *et al* descreveu anomalias microvasculares na área perifoveal usando o OCTA que não eram observáveis na AF.<sup>13</sup> Além disso, tendo em conta que o OCTA é um exame de não contacto, não invasivo, de fácil e rápida realização em doentes colaborantes (por oposição à AF que necessita de contraste e se pode associar a complicações), na opinião dos autores, deve tornar-se uma ferramenta essencial no normal seguimento dos doentes com drepanocitose.

Este estudo apresentou como principais limitações o facto de se tratar de um trabalho retrospectivo e a ausência de uma amostra perfeitamente normal. São necessários estudos prospectivos randomizados controlados com amostras maiores para suportar os resultados da nossa investigação. Deste modo, com amostras populacionais de maior dimensão, será possível fazer análises por subgrupo que incluam também a gravidade da doença sistémica e a sua

relação com os achados oftalmológicos, um dado crucial na avaliação da aplicabilidade clínica das conclusões deste estudo.

Concluindo, tanto o diâmetro como a área da ZAF nos drepanocíticos são superiores aos do grupo controlo de forma estatisticamente significativa. Estas alterações estão presentes mesmo em doentes sem achados no fundo ocular, pelo que podem ser biomarcadores precoces de doença. Por outro lado, se estes exames não invasivos permitirem com segurança concluir acerca da ocorrência de eventos vasocclusivos, poderão ser usados para decidir acerca do início de medicação sistémica (como a hidroxiureia) e assim ter uma importante implicação clínica. Como já foi mencionado, são necessários estudos prospectivos com amostras de maior dimensão para confirmar as nossas conclusões e eventualmente estabelecer uma correlação entre estes parâmetros e a gravidade sistémica da doença.

## AGRADECIMENTOS / ACKNOWLEDGMENTS:

Os autores agradecem a Rúben Cardoso (engenheiro físico) pela sua ajuda técnica a nível de análise de imagem e desenvolvimento do algoritmo.

## CONTRIBUTORSHIPS STATEMENT /DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO:

CM, MM and ST: Study and protocol design;  
CM, PL and MM: Data collection, interpretation and analysis  
CM, PL, MV, JA, MM, MR, ST and IP: Manuscript preparation and supervision, critical review  
All authors approved the version to be published.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## ETHICAL DISCLOSURES

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

1. Ifeyinwa, Osunkwo. 2022 Sick cell disease global prevalence. HCP Live 2022 [accessed: January 15, 2023] Available at: <https://www.hcplive.com/view/sickle-cell-disease-global-prevalence>
2. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:263-292. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
3. Mena F, Khan BA, Uzair B, Mena A. Sickle cell retinopathy: improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:335-346. doi: 10.2147/JMDH.S90630.
4. Mota MS. Drepanocitose em idade pediátrica: Avaliação por imagem multimodal. *Oftalmologia.* 2019;43. doi: 10.48560/rspo.13214
5. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1971;71:649-65. doi: 10.1016/0002-9394(71)90429-6.
6. Sickle Cell Retinopathy. EyeWiki [accessed 4 June 2022] Available at: [http://eyewiki.aao.org/Sickle\\_Cell\\_Retinopathy](http://eyewiki.aao.org/Sickle_Cell_Retinopathy).
7. Ong SS, Linz MO, Li X, Liu TY, Han IC, Scott AW. Retinal Thickness and Microvascular Changes in Children With Sickle Cell Disease Evaluated by Optical Coherence Tomography (OCT) and OCT Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2020;209:88-98. doi: 10.1016/j.ajo.2019.08.019.
8. Linz MO, Scott AW. Wide-field imaging of sickle retinopathy. *Int J Retina Vitreous.* 2019;5:27. doi: 10.1186/s40942-019-0177-8.
9. Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express.* 2017;8:1741-53. doi: 10.1364/BOE.8.001741.
10. Sanders RJ, Brown GC, Rosenstein RB, Magargal L. Foveal avascular zone diameter and sickle cell disease. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:812-5. doi: 10.1001/archophth.1991.01080060076029.
11. Asdourian GK, Nagpal KC, Busse B, Goldbaum M, Patriankos D, Rabb MF, et al. Macular and perimacular vascular remodeling in sickling haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol.* 1976;60:431-53. doi: 10.1136/bjo.60.6.431.
12. Lee CM, Charles HC, Smith RT, Peachey NS, Cunha-Vaz JG, Goldberg MF. Quantification of macular ischaemia in sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:540-5. doi: 10.1136/bjo.71.7.540.
13. Minvielle W, Caillaux V, Cohen SY, Chasset F, Zambrowski O, Miere A, et al. Macular Microangiopathy in Sickle Cell Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;164:137-44.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.023.
14. Mokrane A, Gazeau G, Lévy V, Fajnkuchen F, Giocanti-Aurégan A. Analysis of the foveal microvasculature in sickle cell disease using swept-source optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2020;10:11795. doi: 10.1038/s41598-020-68625-8.
15. Lynch G, Scott AW, Linz MO, Han I, Andrade Romo JS, Linderman RE, et al. Foveal avascular zone morphology and parafoveal capillary perfusion in sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:473-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314567.
16. Hood MP, Diaz RI, Sigler EJ, Calzada JI. Temporal Macular Atrophy as a Predictor of Neovascularization in Sickle Cell Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47:27-34. doi: 10.3928/23258160-20151214-04.



**Corresponding Author/  
Autor Correspondente:**

**Catarina Monteiro**  
IC19 276,  
2720-276 Amadora, Portugal  
E-mail: [catarinammonteiro@campus.ul.pt](mailto:catarinammonteiro@campus.ul.pt)



ORCID: 0000-0001-6057-3546