

Parâmetros morfológicos no SD-OCT em doentes com degeneração macular da idade antes e após terapêutica com bevacizumab

Manuel Noronha¹; Bárbara Borges¹; Ana Cabugueira¹; Bruno Carvalho¹; Teresa Gomes²; Miguel Marques²; Rita Flores²

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

RESUMO

Objectivo: Estudar a evolução dos parâmetros quantitativos e qualitativos obtidos na tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT) num sub-grupo de doentes com degeneração macular da idade (DMI) sujeitos a injeções intravítreas (IV) de bevacizumab. Procurou-se também verificar se estes parâmetros poderão funcionar como factores de prognóstico da acuidade visual (AV) pós- terapêutica com IV de bevacizumab.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 55 olhos de 50 doentes, com diagnóstico de DMI sem terapêutica prévia, submetidos a pelo menos 3 IVs mensais de bevacizumab. Foram estudados os parâmetros quantitativos [espessura foveal central (EFC), comprimento da membrana limitante externa (MLE) e zona elipsóide (ZE)] e qualitativos obtidos através do SD-OCT antes e após IV. Foi analisada a existência ou não de correlação entre estes parâmetros e a AV pré e pós IV.

Resultados: A média da AV (Log MAR), EFC (μm), comprimento da MLE (μm) e comprimento da ZE (μm) variou de valores pré-IV de 0,59+/-0,40; 429,3+/-112,2; 381,2+/-380,5 e 149,1+/-266,1 para valores pós-IV de 0,49+/-0,42; 334,5+/-126,1; 540,4+/-424,2 e 159,6+/-209,0. Existiu correlação entre a AV pré-IV e da EFC ($r_s=0,30$), comprimento da MLE ($r_s=-0,28$) e disrupção da MLE ($r_s=-0,39$) pré-IVs bem como correlação entre a AV pós-IV e comprimento da MLE pós-IV ($r_s=-0,42$). A AV pós-IV apresentou correlação com os valores pré-IVs da AV ($r_s=0,59$), do comprimento da MLE ($r_s=-0,36$) e disrupção da MLE ($r_s=-0,47$).

Conclusão: Neste grupo de estudo a AV, o comprimento da MLE e a disrupção da MLE pré-IVs parecem poder funcionar como factores de prognóstico da AV pós-IV.

Palavras-chave

Tomografia de coerência óptica, membrana limitante externa, zona elipsóide, degeneração macular da idade, acuidade visual.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the changes in spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) quantitative and qualitative parameters in a group of patients with age-related macular degeneration (AMD) that underwent bevacizumab intravitreal injections (IV). We assessed if one or more of these parameters can be used as prognostic factors of the post treatment visual acuity (VA).

Methods: 55 eyes of 50 patients, with treatment naive AMD, that were treated with at least 3 monthly bevacizumab IV, were retrospectively studied. SD-OCT quantitative [central foveal thickness (CFT), external limiting membrane (ELM) and ellipsoid zone (EZ) lengths] and qualitative parameters were studied and compared before and after IV. We also tried to establish correlation between these parameters and before/after treatment VA.

Results: Mean VA (Log MAR), CFT (μm), ELM length (μm) and EZ length (μm) changed from pre-IV values of 0,59 \pm 0,40; 429,3 \pm 112,2; 381,2 \pm 380,5 e 149,1 \pm 266,1 to post-IV values of 0,49 \pm 0,42; 334,5 \pm 126,1; 540,4 \pm 424,2 e 159,6 \pm 209. There was correlation between pre-IV VA and pre-IV CFT ($r_s=0,30$), ELM length ($r_s=-0,28$) and ELM disruption ($r_s=-0,39$). There was also correlation between post-IV VA and post-IV MLE length ($r_s=-0,42$). Post-IV VA showed correlation with pre-IV VA ($r_s=0,59$), MLE length ($r_s=-0,36$) and MLE disruption ($r_s=-0,47$).

Conclusion: In our study group pre-IV VA, MLE length and MLE disruption can be used as post-IV VA prognostic factors.

Keywords

Optical coherence tomography, external limiting membrane, ellipsoid zone, age-related macular degeneration, visual acuity.

INTRODUÇÃO

A degeneração macular da idade (DMI) é uma doença crónica importante, sendo das principais causas de perda de visão grave e irreversível, nos países desenvolvidos, em doentes com idade superior a 50 anos¹. A forma neovascular da DMI apesar de constituir cerca de 20% dos casos totais de DMI, é responsável por quase 90 % da perda de visão grave associada à DMI². Esta perda de visão na DMI neovascular é devida à neovascularização da coróide (NVC), que leva a hemorragia, exsudação e formação de tecido cicatricial com consequente lesão dos fotorreceptores.

Dentro das possíveis opções terapêuticas existentes o tratamento com injeções intravítreas de anti-vascular endothelial growth factor (VEGF), é considerado de primeira linha para a estabilização e atraso de progressão na maioria dos casos de DMI neovascular³.

A tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT) permite o estudo detalhado das várias camadas da retina e das várias alterações da sua microestrutura que ocorrem na DMI neovascular. Considera-se que a lesão ou ruptura dos fotorreceptores pode ser observada nas imagens de alta resolução do SD-OCT como perda da integridade das camadas externas da retina, nomeadamente da membrana limitante externa (MLE), zona elipsóide (ZE) e zona de interdigitação^{4,5}.

Vários estudos demonstram que a integridade e o comprimento da MLE e da ZE correlacionam-se em maior ou menor grau com a acuidade visual (AV) no pré e no pós-tratamento

em doentes com DMI neovascular submetidos a anti-VEGF e terapia fotodinâmica^{6,7}. O comprimento e integridade da MLE e da ZE podem mesmo funcionar como factores de prognóstico para a recuperação da AV em doentes com DMI neovascular submetidos a terapêutica anti-VEGF^{8,9}.

Este trabalho teve como objectivo estudar a evolução dos parâmetros quantitativos e qualitativos obtidos no SD-OCT num sub-grupo de doentes com DMI neovascular sujeitos a injeções intravítreas (IV) de bevacizumab. Procurou-se também verificar se um ou mais destes parâmetros poderão funcionar como factores de prognóstico da AV pós-terapêutica com IV de bevacizumab.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de 55 olhos de 50 doentes com diagnóstico de DMI neovascular (sem terapêutica prévia) submetidos a 3 ou mais IV (máximo 4 IVs) consecutivas, de bevacizumab (Avastin®, 1.25 mg por IV) e com periodicidade mensal. Esta terapêutica foi efectuada no serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Lisboa Central no período compreendido entre Janeiro de 2013 e Janeiro de 2015. Todos os doentes foram submetidos a exame oftalmológico completo (incluindo medição da melhor AV corrigida, da pressão intraocular e fundoscopia), angiografia fluoresceínica e SD-OCT antes e após o período de terapêutica com IV de bevacizumab. O *follow-up* médio desde a terapêutica até à realização de SD-OCT foi de 6 \pm 2 meses.

O diagnóstico de DMI neovascular foi estabelecido através de fundoscopia, angiografia fluoresceínica e SD-OCT. Foram excluídos os olhos que apresentavam outra patologia retiniana (retinopatia diabética, membrana epirretiniana, coroidose miópica, oclusão venosa, oclusão arterial), neuropatia óptica (glaucomatosa, isquémica, compressiva) e olhos submetidos a cirurgia vítreo-retiniana, fotocoagulação laser, terapia fotodinâmica ou IVs prévias.

As imagens de SD-OCT foram obtidas pelo Spectralis (versão 5.1.3.0, Heidelberg, Alemanha) com o software Heidelberg Eye Explorer (versão 1.7.1.0, Heidelberg, Alemanha). Foram realizados cortes horizontais da região macular de cada olho estudado. O software automático de *active eye tracking* assegurou que a posição dos cortes foi a correcta e que não divergiu após o tratamento. O centro foveal foi definido manualmente. Foram eliminados os olhos em que a qualidade das imagens obtidas não foi boa ou não foi em número suficiente (devido a má fixação ou opacidade dos meios).

Foram estudados e comparados, através das imagens obtidas pelo SD-OCT, os vários parâmetros quantitativos [espessura foveal central (EFC), comprimento da MLE e comprimento da ZE] e qualitativos [(disrupção da MLE, disrupção da ZE, fluido intra-retiniano, fluido sub-retiniano,

fibrose sub-retiniana e descolamento do epitélio pigmentar da retina (EPR)].

Considerando que o diâmetro fisiológico da fóvea é de 1.85 mm^{10} , todos estes parâmetros foram estudados e medidos 1 mm ($1000 \mu\text{m}$) nasal e 1 mm ($1000 \mu\text{m}$) temporal do centro da fóvea, ou seja numa área de 2 mm ($2000 \mu\text{m}$) de diâmetro (figura 1).

A média da EFC foi obtida através de medição automática pelo SD-OCT.

O comprimento da MLE e comprimento da ZE foram obtidos através de medição manual, com as régua de medição do software Heidelberg Eye Explorer, das zonas da MLE e ZE que se apresentavam íntegras, sem disrupção. Esta medição foi feita por 2 observadores independentes sendo os valores finais do comprimento da MLE e da ZE obtidos através da média das 2 medições.

Considerou-se existência de disrupção da MLE e da ZE quando mais de 50 % da sua continuidade se encontrava afectada.

A melhor AV corrigida foi avaliada antes e após a terapêutica e os seus valores foram medidos através de tabela de Snellen e posteriormente convertidos para valores equivalentes de logaritmo do ângulo mínimo de resolução (log-MAR) para estudo estatístico.

Foi avaliado também o género e a idade dos doentes e qual o padrão angiográfico da CNV (clássica ou oculta).

A análise estatística foi realizada através do *software* estatístico SPSS versão 23.0.0.0. A análise descritiva dos resultados quantitativos é expressa em média \pm desvio padrão e dos resultados qualitativos em percentagem. A comparação dos valores de cada variável, antes e após o tratamento, foi feita através do teste *Wilcoxon signed-rank*. A correlação entre as diferentes variáveis foi estabelecida através do uso da correlação *rank-order* de *Spearman*. Todos os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A idade média foi de $79,0 \pm 6,8$ anos, o género foi de 76 % sexo ♀ e 24 % sexo ♂ (42 olhos do sexo ♀ e 13 olhos do sexo ♂). A NVC foi classificada como clássica em 69 % dos olhos (38 olhos) e como oculta em 31 % dos olhos (17 olhos) (tabela 1).

A média da AV (log MAR), EFC (μm), comprimento da MLE (μm) e comprimento da ZE (μm) variou de valores pré-IV de $0,59 \pm 0,40$; $429,3 \pm 112,2$; $381,2 \pm 380,5$ e $149,1 \pm 266,1$ para valores pós-IV de $0,49 \pm 0,42$; $334,5 \pm 126,1$; $540,4 \pm 424,2$ e $159,6 \pm 209,0$ com valores de p de $0,04$; $< 0,01$; $< 0,01$ e $0,2$ respectivamente (tabela 2). Ou seja,

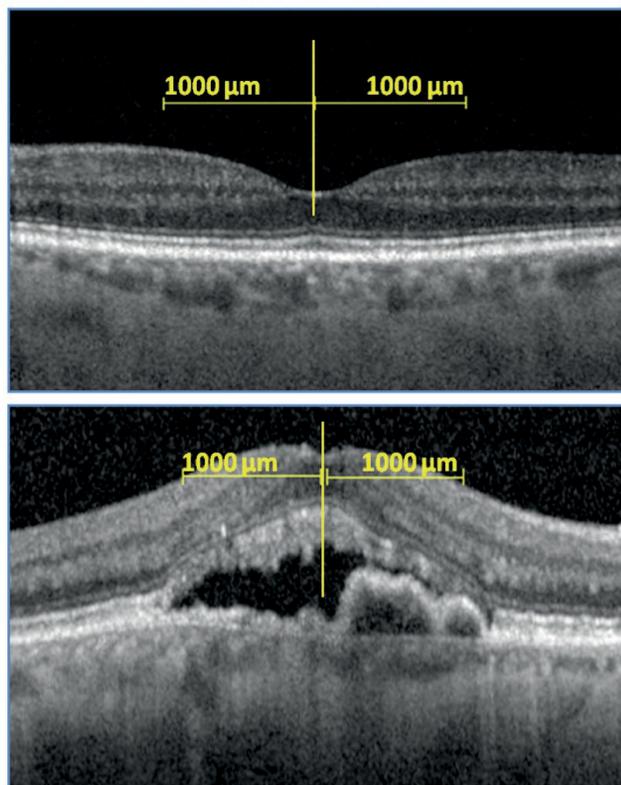


Fig. 1 | Região estudada no SD-OCT.

Tabela 1 | Características Gerais.

Nº de olhos	55 olhos
Género	76 % sexo ♀ e 24 % sexo ♂ 42 olhos do sexo ♀ e 13 olhos do sexo ♂
Idade	79,0+/- 6,8 anos
NVC	Clássica: 69 % dos olhos (38 olhos) Oculta: 31 % dos olhos (17 olhos)

Tabela 2 | Parâmetros quantitativos.

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	
AV (log MAR)	0,59+/-0,40	0,49+/-0,42	p=0,04
EFC (µm)	429,3+/-112,2	334,5+/-126,1	p<0,01
Comprimento MLE (µm)	381,2+/-380,5	540,4+/-424,2	p<0,01
Comprimento ZE (µm)	149,1+/-266,1	159,6+/-209,0	p=0,2

verificou-se uma melhoria significativa da melhor AV corrigida com o tratamento. A EFC apresentou uma redução significativa (redução de 22%) e a recuperação do comprimento da MLE (42% de recuperação) também foi significativa (figura 2 e 3). A recuperação do comprimento da ZE não se revelou estatisticamente significativa.

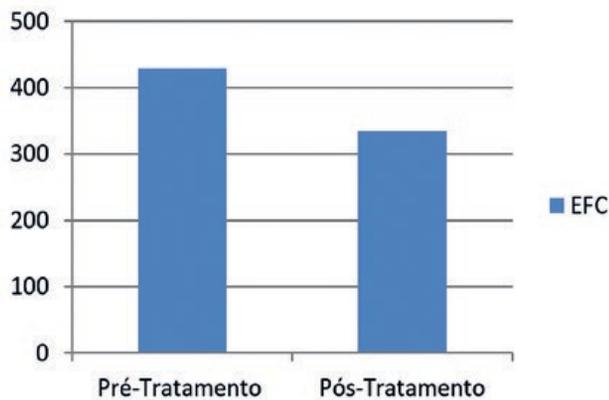


Fig. 2 | Variação EFC.

A variação dos parâmetros qualitativos com o tratamento encontra-se na tabela 3. Verificaram-se reduções significativas com o tratamento da disrupção da MLE, do fluido intra-retiniano, fluido sub-retiniano e do descolamento do EPR. Já a fibrose sub-retiniana sofreu aumentos significativos com a terapêutica. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas da disrupção da ZE.

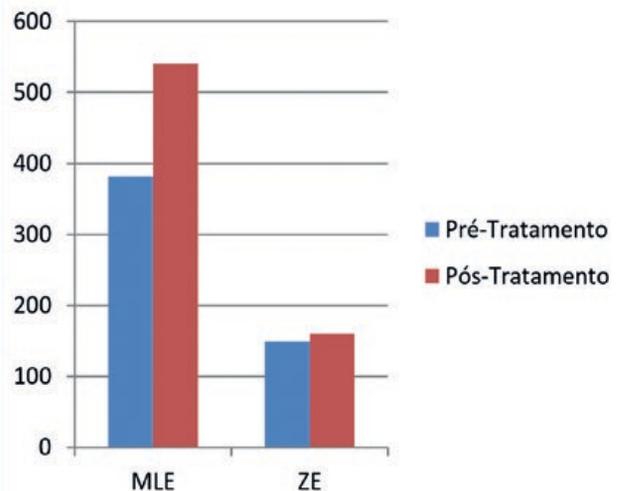


Fig. 3 | Variação MLE e ZE.

Tabela 3 | Parâmetros qualitativos.

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	
MLEdis	34/55 (61,8%)	16/55 (29,1%)	p<0,01
ZEdis	47/55 (85,5%)	43/55 (78,2%)	p=0,10
Fluido intraret	30/55 (54,5%)	12/55 (21,8%)	p<0,01
Fluido subret	32/55 (58,2%)	13/55 (23,6%)	p<0,01
Fibrose subret	17/55 (30,9%)	33/55 (60%)	p<0,01
Descolamento EPR	18/55 (32,7%)	12/55 (21,8%)	p=0,01

No estudo da correlação entre a AV e os vários parâmetros no pré e no pós tratamento verificou-se a existência de correlação entre a AV pré-IV e a EFC (rs=0,30), comprimento da MLE (rs=-0,28) e disrupção da MLE (rs=-0,39) pré-IVs bem como correlação entre a AV pós-IV

Tabela 4 | Correlações pré e pós terapêutica.

Correlações		
AV pré/EFC pré	rs=0,30	p=0,024
AV pré/Comprimento MLE pré	rs=-0,28	p=0,03
AV pré/Disrupção MLE pré	rs=-0,39	p<0,01
AV pós/Comprimento MLE pós	rs=-0,42	p=0,01

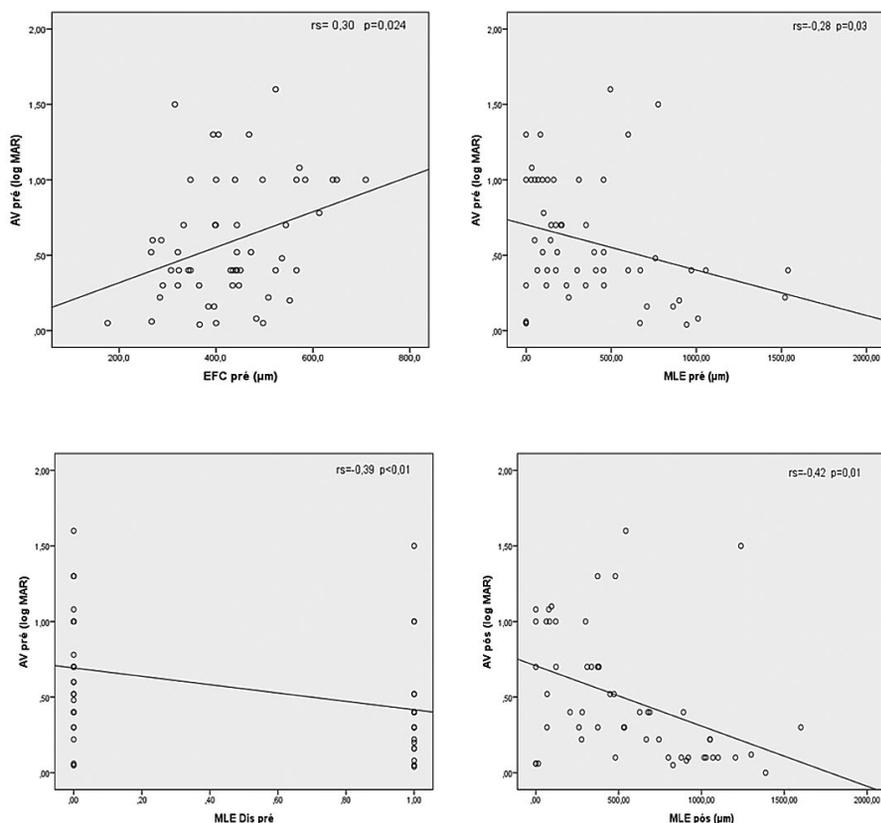


Fig. 4 | Correlações pré e pós terapêutica.

e o comprimento da MLE pós-IV ($rs=-0,42$) (tabela 4) (figura 4).

Por sua vez, a AV pós-IV apresentou correlação com os valores pré-IVs da AV ($rs=0,59$), do comprimento da MLE ($rs=-0,36$) e disrupção da MLE ($rs=-0,47$) (tabela 5) (figura 5).

Tabela 5 | Correlações AV pós terapêutica com factores pré terapêutica.

Correlações		
AV pós/AV pré	$rs=0,59$	$p<0,01$
AV pós/Comprimento MLE pré	$rs=-0,36$	$p<0,01$
AV pós/Disrupção MLE pré	$rs=-0,47$	$p<0,01$

Do total de olhos estudados (55), 29 olhos apresentaram melhoria da AV, 12 olhos a AV manteve-se igual e 14 olhos sofreram agravamento da AV com o tratamento.

No sub-grupo de olhos com melhoria da AV (29 olhos) a AV pós-IV também se correlacionou com os valores pré-IVs da AV ($rs=0,56$), do comprimento da MLE ($rs=-0,39$) e disrupção da MLE ($rs=-0,51$) (tabela 6) (figura 6).

Tabela 6 | Correlações sub-grupo com melhoria da AV.

Correlações sub-grupo com melhoria AV		
AV pós/AV pré	$rs=0,56$	$p=0,01$
AV pós/Comprimento MLE pré	$rs=-0,39$	$p=0,04$
AV pós/Disrupção MLE pré	$rs=-0,51$	$p<0,01$

DISCUSSÃO

Com a terapêutica anti-VEGF de bevacizumab verificou-se, no nosso estudo, um aumento do comprimento e uma diminuição da disrupção da MLE. No entanto, não ocorreu recuperação de comprimento significativo nem diminuição da disrupção da ZE com a terapêutica. Estes resultados parecem indicar uma recuperação estrutural da MLE, mas não da ZE nos nossos doentes. Uma possível explicação para esta evidência é que a perda da integridade das camadas externas da retina ocorre primeiro na ZE e só depois na MLE, como demonstrado previamente em patologias como a retinite pigmentosa⁴. Por sua vez, já foi estudado em doentes após cirurgia de buraco

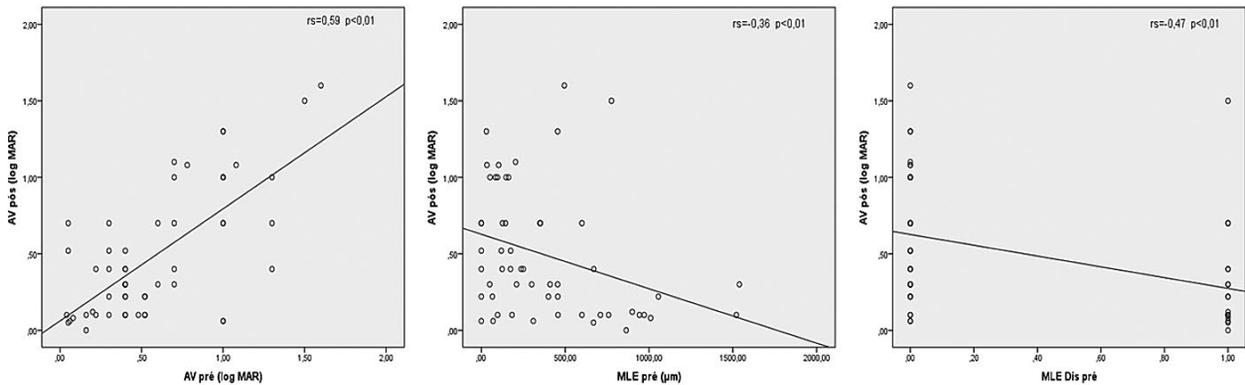


Fig. 5 | Correlações AV pós terapêutica com factores pré terapêutica.

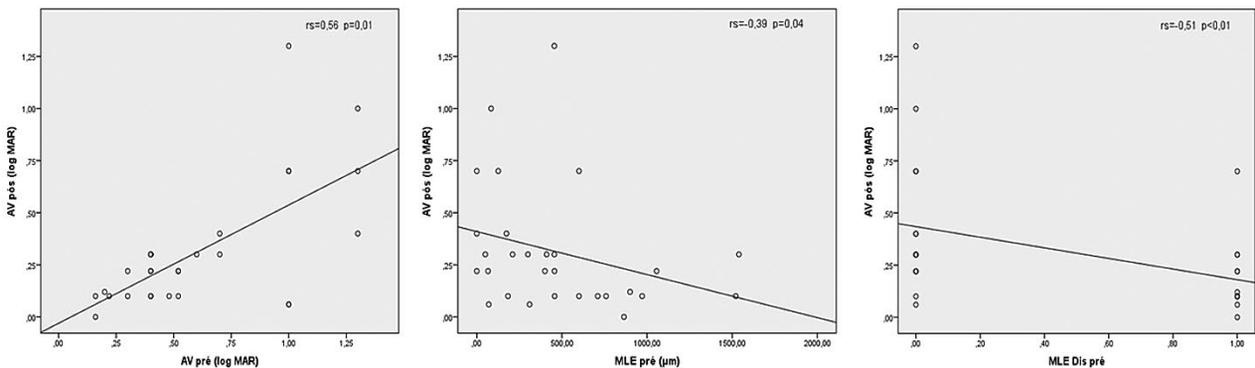


Fig. 6 | Correlações sub-grupo com melhoria da AV.

macular que a recuperação anatômica destas camadas parece seguir a ordem inversa com primeiro a MLE e só depois a ZE a ser restabelecida¹¹ e que este processo pode demorar até 12 meses¹¹. Verifica-se também que esta recuperação da ZE é restrita aos locais onde existe MLE intacta¹². Embora obtidos em patologias diferentes estes resultados podem constituir uma explicação para as diferenças de recuperação estrutural da MLE e da ZE nos nossos doentes. É possível que, nos nossos casos, ou a MLE não tenha sido suficientemente lesada (parece-nos menos provável dado o comprimento médio e a disrupção da MLE iniciais) ou que o tempo após a realização de terapêutica não tenha sido suficientemente longo para possibilitar o restabelecimento estrutural da ZE. Também pode acontecer que na DMI neovascular (particularmente em casos avançados) a lesão da ZE seja, em grau ou extensão, mais grave do que em outras patologias, não permitindo assim recuperação estrutural significativa.

Por outro lado, noutro estudo⁹ com doentes com DMI neovascular submetidos a terapêutica com ranibizumab

foram obtidos resultados diferentes dos nossos: após a terapêutica a MLE apresentou menos plasticidade e não variou significativamente o seu comprimento ao contrário da ZE que recuperou significativamente o comprimento. O comprimento médio inicial da MLE nesse estudo foi de 1312,4± 660,3 µm e no nosso estudo foi de 381,2+/-380,5 µm. Estas diferenças podem significar uma lesão inicial pré-terapêutica mais avançada nos nossos doentes e por isso com maior potencial de recuperação da MLE.

No nosso estudo no pré-tratamento a AV teve uma correlação moderada com a EFC, ligeira com o comprimento da MLE e moderada com a disrupção da MLE. No pós-tratamento a AV esteve correlacionada de forma moderada com o comprimento da MLE.

A lesão e disrupção das camadas externas da retina constitui sinal de dano ou disfunção dos fotorreceptores em várias patologias retinianas.

A disrupção ou a perda da integridade de uma das camadas externas da retina (no nosso estudo a MLE) parece afectar negativamente a AV tanto no

pré-tratamento como no pós-tratamento. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores em doentes com DMI neovascular em que também se verificou maior ou menor AV de acordo com a maior ou menor manutenção estrutural da integridade das camadas externas da retina^{6,9,13}.

Neste estudo a AV pós-tratamento teve uma correlação forte com a AV pré-tratamento e moderada com o comprimento e disrupção da MLE no pré-tratamento. Estas correlações foram semelhantes no sub-grupo de doentes com recuperação da AV. O factor que pareceu ser o preditor mais forte do prognóstico visual foi a AV pré-tratamento, como ocorreu em estudos anteriores⁹. No entanto, o comprimento e a existência ou não de disrupção da MLE também, embora de forma menos consistente, parecem poder indicar qual o potencial de recuperação da AV após a terapêutica. Estes parâmetros estruturais obtidos nas imagens do SD-OCT poderão eventualmente funcionar como factores de prognóstico da recuperação da AV, mas o factor mais importante parece ser a AV pré-tratamento.

Este estudo apresentou várias limitações:

- Foi um estudo retrospectivo e não prospectivo, aleatorizado ou controlado.
- O exame oftalmológico e com SD-OCT e angiografia fluoresceínica foram realizados em períodos de tempo variáveis após o fim da terapêutica.
- Dificuldade na medição precisa do comprimento da MLE e ZE nas imagens de SD-OCT de alguns olhos devido a grandes distorções da organização macular, existência de fluido intra/sub-retiniano abundante, fibrose e DEP.
- Existência ou não de correspondência entre a recuperação do comprimento da MLE e ZE e a recuperação real da integridade estrutural destas camadas da retina. Tornou-se difícil saber com total certeza se houve melhoria estrutural ou se a diminuição do fluido intra/sub-retiniano contribuíram para uma melhor visualização da MLE e ZE previamente não afectadas.

O nosso trabalho sugere que a MLE apresenta capacidade de recuperação estrutural após terapêutica com bevacizumab em doentes com DMI neovascular. Concluiu-se também que certas alterações estruturais observáveis no SD-OCT antes da realização de terapêutica (comprimento e existência ou não de disrupção da MLE) podem ser usadas como preditores da recuperação da AV nestes doentes. No entanto, o factor de prognóstico

mais importante parece ser a AV antes da terapêutica. Mais estudos são necessários para esclarecer a existência ou não de uma relação causal directa entre os parâmetros estruturais no SD-OCT e a AV após terapêutica com bevacizumab.

BIBLIOGRAFIA

1. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet* 2013 Aug; 84:160-6.
2. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984 Nov;102:1640-2.
3. Vedula SS, Krzystalik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16.
4. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, Naito T, Hagiwara A, Kumagai K, Yamamoto S. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *J Ophthalmol* 2013;518170.
5. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 2011 Sep;31:1609-19.
6. Oishi A, Hata M, Shimozone M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:27-32.
7. Sayanagi K, Sharma S, Kaiser PK. Photoreceptor status after anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:622-626.
8. Kwon YH, Lee DK, Kim HE, Kwon OW Predictive findings of visual outcome in spectral domain optical coherence tomography after ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2014 Oct;28:386-92.
9. Oishi A, Shimozone M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 Feb;251:435-40.
10. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye; an atlas and textbook*. Philadelphia: Saunders; 1971:393-522.
11. Bottoni F, De Angelis S, Luccarelli S, et al. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after

- surgical repair: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:4439-46.
12. Ooka E, Mitamura Y, Baba T, et al. Foveal microstructure on spectral-domain optical coherence tomographic images and visual function after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2011;152:283-90.
13. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ota M, Otani A, Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148:83-9.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

CONTACTO

Manuel Noronha
Avenida Visconde Valmor Nº33 4º
1050-237 Lisboa
e-mail: mnoronha@campus.ul.pt