

# Correlação entre a autofluorescência de fundo e o SD-OCT na degenerescência macular ligada à idade exsudativa

Ana Filipa Miranda, Sónia Parreira, Sandra Barros, Paula Telles, Nuno Campos  
Centro de Responsabilidade de Oftalmologia - Hospital Garcia de Orta EPE, Almada - Portugal

## RESUMO

**Introdução:** Estudos têm mostrado que na degenerescência macular ligada à idade (DMLI) exsudativa uma maior área de alteração do epitélio pigmentar retiniano (EPR) na autofluorescência de fundo (FAF) está associada a perda da acuidade visual (AV). Não existe, no entanto, nenhum estudo realizado nestes doentes que integre as alterações verificadas na FAF com a informação anatómica da tomografia de coerência *óptica spectral domain* (SD-OCT).

**Objectivo:** Investigar a correlação entre a FAF e os resultados do SD-OCT em doentes com DMLI exsudativa antes e após o tratamento com bevacizumab intravítreo (IVB) e determinar os factores de prognóstico visual.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, com uma amostra de 24 olhos de 23 doentes com DMLI exsudativa submetidos a IVB como tratamento inicial. Foram avaliados a AV e os resultados da FAF e do SD-OCT antes e após o tratamento. Na FAF foi medida a área de alteração da autofluorescência e o seu padrão foi classificado. No SD-OCT foram avaliados a espessura macular central (EMC), integridade da membrana limitante externa (MLE) e integridade da junção entre o segmento interno e externo dos fotorreceptores (SI/SE).

**Resultados:** Foram avaliados 24 olhos de 23 doentes com uma média de idade de  $74,88 \pm 9,18$  anos. A AV média pré-IVB foi de  $0,86 \pm 0,54$ , na escala logarítmica do ângulo mínimo de resolução (logMAR). Uma maior perda da integridade do SI/SE pré-IVB correlacionou-se com uma maior área de autofluorescência alterada ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ). Os factores pré-IVB associados a melhor AV após o tratamento são menor área de FAF alterada, menor desintegração da MLE e do SI/SE e melhor AV.

**Conclusões:** A associação da FAF com o SD-OCT em doentes com DMLI exsudativa pode ser útil na avaliação do potencial de recuperação da AV após o tratamento com anti-angiogénicos. Isto é especialmente importante em doentes com DMLI grave, nos quais a integridade da camada de fotorreceptores prévia ao tratamento pode não ser adequadamente avaliada, mesmo com o SD-OCT, podendo a FAF ter um papel relevante.

## Palavras-chave

Degenerescência macular ligada à idade (DMLI); autofluorescência de fundo (FAF); tomografia de coerência *óptica spectral domain* (SD-OCT); neovascularização coroideia (NVC).

## ABSTRACT

**Introduction:** Studies have shown that in exudative age-related macular degeneration (AMD) a larger area of altered retinal pigment epithelium (RPE) in fundus autofluorescence (FAF) is associated with loss of visual acuity (VA). Despite that, there are no published data integrating changes of FAF and anatomical information from spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

**Purpose:** Investigate correlation between FAF and the results from SD-OCT in patients with exudative AMD before and after treatment with intravitreal bevacizumab (IVB) and to determine the visual prognostic factors.

**Methods:** Retrospective study, including 24 eyes from 23 patients with exudative AMD who underwent IVB as their first treatment. An assessment of VA, FAF and SD-OCT images were obtained before and after IVB (pre- and post-IVB). The area of altered FAF was evaluated and its pattern classified. On SD-OCT central macular thickness (CMT), the integrity of the external limiting membrane (ELM) and the integrity of the junction between the inner and outer segment of the photoreceptor (IS/OS) were measured.

**Results:** 24 eyes from 23 patients were included, with a mean age of  $74,88 \pm 9,18$  years. Mean VA pre-IVB was  $0,86 \pm 0,54$ , on the logarithm of the minimum angle of resolution scale (log-MAR). A major loss of the integrity of IS/OS pre-IVB correlated with a larger area of altered FAF ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ). Better VA, preservation of the ELM and IS/OS and less altered FAF area pre-IVB were associated with better VA post-IVB.

**Conclusions:** The strong association of FAF with SD-OCT parameters in patients with AMD could aid in the prediction of the restoration of visual recovery after treatment with antiangiogenic agents. This is especially important in patients with severe AMD, in whom photoreceptor integrity before treatment could not be adequately evaluated, even with SD-OCT, making FAF a potential useful method.

## Keywords

Age-related macular degeneration (AMD); fundus autofluorescence (FAF); spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT); choroidal neovascularization

---

## INTRODUÇÃO

A degenerescência macular ligada à idade (DMLI) é a causa mais frequente de perda de visão irreversível na população idosa nos países desenvolvidos.<sup>1,2</sup> Tem sido dividida em 2 tipos principais: não exsudativa e exsudativa.

A forma não exsudativa apresenta drusens e alterações pigmentares como manifestações principais. Com o tempo alguns olhos progridem e apresentam uma manifestação tardia da doença não exsudativa, denominada atrofia geográfica (AG) que se caracteriza histopatologicamente por perda do epitélio pigmentado da retina (EPR) afectado. Com esta alteração ocorre, por um lado, perda da melanina dando origem à lesão circular ou oval com perda de pigmentação observada na fundoscopia e aumento da visualização dos vasos coróides e, por outro lado, perda

da lipofuscina (LF) que estas células contêm. A autofluorescência de fundo (FAF) baseia-se na emissão estimulada de fluorescência pela LF, sendo que áreas de AG podem ser detectadas e medidas como áreas de ausência de sinal na FAF. Usando esta característica de autofluorescência, a perda do EPR é fácil de identificar e os estudos clínicos frequentemente usam esta técnica como forma de monitorizar estes doentes ao longo do tempo.<sup>2</sup> A FAF tem tido um papel mais importante no diagnóstico e seguimento dos doentes com DMLI não exsudativa uma vez que demarca os limites da lesão de forma mais precisa que a observação fundoscópica ou retinográfica.<sup>1,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup> Existem várias classificações da DMLI publicadas tendo por base as alterações na FAF. Uma delas considera oito padrões distintos: normal, alterações mínimas, aumento focal, *patchy*, linear, *lacelike*, reticular e *speckled*. As características de cada padrão estão descritas na tabela 1.<sup>12</sup>

**Tabela 1 | Classificação dos padrões de FAF na DMLI não exsudativa.** Adaptado de <sup>12</sup>

Padrão	Características
<b>Normal</b>	Autofluorescência homogénea com diminuição gradual da mácula em direcção à fóvea devido ao PM.
<b>Alterações mínimas</b>	Alterações muito limitadas e irregulares na autofluorescência (aumentada ou diminuída) sem um padrão topográfico óbvio.
<b>Aumento focal</b>	Presença de pelo menos um ponto (<200µm em diâmetro) de aumento da FAF, bordos bem definidos, sem diminuição gradual da FAF entre a lesão e o restante fundo. Algumas áreas podem estar rodeadas por um halo mais escuro.
<b>Patchy</b>	Uma área maior (>200µm) de aumento da FAF, bordos mal definidos e com aumento gradual de autofluorescência em relação ao restante fundo.
<b>Linear</b>	Área linear de aumento da FAF, bordos bem delimitados sem diminuição gradual em relação ao restante fundo.
<b>Lacelike</b>	Lesões múltiplas ramificadas lineares de aumento da FAF, bordos mal definidos com diminuição gradual da FAF do centro da lesão para o restante fundo.
<b>Reticular</b>	Múltiplas áreas pequenas (<200µm) de diminuição da FAF, bordos mal definidos com diminuição da FAF do interior das lesões para o restante fundo.
<b>Speckled</b>	Presença simultânea de várias alterações da FAF numa grande área da imagem. Estendem-se além da área macular e podem cobrir a totalidade do fundo. Tipicamente incluem múltiplas pequenas áreas de aumento e diminuição irregular da FAF.

PM, pigmento macular; FAF, autofluorescência de fundo.

Um estudo verificou que os padrões de FAF na DMLI não exsudativa mais associados a progressão para NVC são o *patchy*, linear e reticular.<sup>13</sup>

A segunda forma da doença, DMLI neovascular ou exsudativa, manifesta-se pela invasão de tecidos contendo neovasos, denominada neovascularização coroideia (NVC), para o espaço subretiniano e sub-EPR. Na DMLI exsudativa encontramos extravasamento e hemorragias, sendo a forma terminal representada por uma cicatriz disciforme.<sup>2</sup> A tomografia de coerência óptica, especialmente o *spectral domain* (SD-OCT), tornou-se uma ferramenta diagnóstica fundamental no seguimento destes doentes e é extensamente utilizado na prática clínica. Identifica as alterações morfológicas dos diferentes estadios de progressão da doença e permite quantificar vários parâmetros relacionados com a lesão.<sup>1</sup>

O tratamento da DMLI exsudativa foi revolucionado pela introdução de injecções intravítreas de agentes dirigidos contra o *vascular endothelial growth factor* (VEGF). A injecção intravítrea de anti-angiogénicos como o ranibizumab mostrou ser eficaz no tratamento de doentes com DMLI neovascular. Em estudos de fase III como o *Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD* (MARINA) e o *Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD* (ANCHOR), o fármaco melhorou a acuidade visual (AV) na maioria dos

doentes.<sup>14</sup> Embora este sucesso do ranibizumab em todos os tipos de lesão seja claro, nem todos os pacientes mostraram melhoria da AV e alguns perderam inclusivamente 3 linhas no final dos dois estudos. No final do 24º mês do estudo MARINA, 8-10% dos doentes tratados com 0,3mg e 0,5 mg de ranibizumab, perderam pelo menos 15 letras (3 linhas) de AV comparativamente a 47% dos controlos. No estudo ANCHOR, 10% dos doentes que receberam 0,3mg ou 0,5 mg perderam pelo menos 15 letras comparativamente a 34% dos controlos.<sup>15,16</sup> Existe alguma especulação sobre o facto de os fármacos anti-angiogénicos poderem causar ou acelerar o desenvolvimento de cicatrizes atroficas.<sup>17</sup> A base fisiopatológica para isso seria o facto de a neovascularização ser importante para a mácula doente e também o facto de o VEGF ter uma função neuroprotectora que é eliminada com o tratamento. No entanto, se isto fosse verdade para todos os doentes, todos teriam tido uma melhoria inicial da AV seguida de perda progressiva com injecções repetidas e a dose de 0,5mg teria tido um efeito mais deletério que 0,3mg o que não se verificou. Assim, é provável que as injecções repetidas sejam benéficas para a maioria dos doentes, existindo, no entanto, um subgrupo mais susceptível à inibição crónica do VEGF e à perda gradual de AV.<sup>15,17,18</sup> Nestes doentes a avaliação do EPR e da integridade da camada de fotoreceptores pode ser de particular importância prognóstica em termos de recuperação visual.

Assim, sistemas de classificação mais extensos serão necessários de forma a incluir vários aspectos da doença neovascular. A esse respeito, a perda de EPR parece ser uma característica importante e mensurável. Contudo, para que seja possível de ser incluída, estudos que envolvam a avaliação de autofluorescência e outros exames obtidos na prática clínica são importantes, nomeadamente a integração da informação anatómica do SD-OCT com a FAF. Dessa forma poderá ser possível delinear factores relacionados a perda da AV entre doentes com DMLI exsudativa.

O objectivo principal deste estudo é investigar a correlação entre a FAF e os resultados do SD-OCT em doentes com DMLI exsudativa antes e após o tratamento com bevacizumab intravítreo (IVB) e determinar os factores de prognóstico visual.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, com uma amostra de 24 olhos de 23 doentes com DMLI exsudativa submetidos a injeção intravítrea de bevacizumab (IVB) 1,25mg/0,05ml como tratamento inicial no Serviço de Oftalmologia do Hospital Garcia de Orta. Foram excluídos doentes com: tracção foveal, cataratas significativas que condicionavam perda de qualidade da imagem de FAF, hemorragia intra e pré-retiniana, retinopatia diabética, edema macular que condicionasse obscurecimento das estruturas retinianas externas no SD-OCT e tratamento prévio para a NVC. Foram revistos os registos médicos prévios ao IVB (pré-IVB) e um mês depois (pós-IVB), incluindo registo da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) e pressão intra-ocular (PIO), biomicroscopia do segmento anterior, retinografia, SD-OCT, angiografia fluoresceínica (AF) e imagem de FAF. A AV foi expressa em logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR). Os doentes foram posteriormente categorizados em dois grupos: grupo 1 incluiu os doentes que mantiveram a baixa AV (pior ou igual a 0,63 na escala de Snellen) ou pioraram a AV com o tratamento, grupo 2 os doentes cuja AV melhorou ou manteve-se boa (melhor que 0,63).

### Medições com o SD-OCT

Neste estudo, um quadrado de 6 mm da região macular (512x128 scans) centrado na fóvea foi examinado usando o SD-OCT (Cirrus Photo 600®). Os exames foram realizados por um técnico experiente com desconhecimento da AV ou qualquer outra informação relativa ao olho examinado. Apenas imagens com uma qualidade > 7/10 de potência de sinal foram consideradas. Uma imagem dos cortes horizontais foi utilizada para avaliação das microestruturas foveais

e revista por dois médicos oftalmologistas. A integridade da camada de fotoreceptores foveal foi avaliada usando imagens na escala de cinzentos do SD-OCT. Realizou-se medição manual do comprimento da disrupção da membrana limitante externa (MLE) e da junção entre o segmento interno e externo dos fotoreceptores (SI/SE). No caso de existirem segmentos de perda de MLE e SI/SE com zonas em que estes se encontravam preservados, os segmentos de perda foram medidos separadamente e adicionados. Foi considerada a média de duas medidas realizadas por dois médicos. A espessura macular central (EMC) foi calculada automaticamente.

### Medição e classificação da FAF

As imagens de FAF a 45° foram obtidas com o aparelho Cirrus Photo 600® no mesmo momento da realização do SD-OCT, com o doente em midríase, e foram revistas por dois médicos oftalmologistas. Foram posteriormente classificadas segundo a classificação descrita previamente e foi medida a área de alteração da FAF, sob a forma de hiper e hipo autofluorescência, entre as arcadas vasculares temporais superior e inferior, utilizando o software ArchiCAD16®.

### Análise estatística

A descrição das variáveis qualitativas foi realizada através de frequências enquanto que para as quantitativas se apresentam a média, desvio-padrão e o valor mínimo e máximo. Foi determinada a existência ou não de distribuição normal dos resultados recorrendo aos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Na presença da mesma utilizou-se o teste *t* de *student* ou o coeficiente de correlação de Pearson. No caso dos dados não seguirem uma distribuição gaussiana utilizou-se o teste de Mann-Whitney e o coeficiente de correlação de Spearman. Para estudo das diferentes correlações foram utilizadas análises de regressão lineares, múltiplas e binárias. A análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS, versão 22.0.

## RESULTADOS

Foram incluídos 24 olhos de 23 doentes neste estudo. As características dos doentes estão resumidas na tabela 2 e os principais resultados do SD-OCT e da FAF estão apresentados na tabela 3. A idade variou entre 54 e 88 anos (média 74,88±9,18 anos). A média da AV pré-IVB foi de 0,86±0,54 logMAR e pós-IVB de 0,79±0,51 logMAR. O valor da AV pré-IVB correlacionou-se com o valor da AV pós-IVB ( $r=0,88$ ;  $p=0,000$ ). A AV inicial é, portanto, um importante factor prognóstico.

**Tabela 2 | Características da amostra.**

	n=24
<b>Sexo</b>	
Feminino	17 (70,8%)
Masculino	7 (29,2%)
<b>Idade (anos)</b>	
média ± desvio padrão	74,88±9,18
valor mínimo	54
valor máximo	88
<b>Padrão FAF</b>	
Normal	0 (0%)
Alterações mínimas	0 (0%)
Aumento focal	2 (8,3%)
Patchy	7 (29,2)
Linear	1 (4,2%)
Lacelike	1 (4,2%)
Reticular	0 (0%)
Speckled	13 (54,2%)

FAF, autofluorescência de fundo

**Tabela 3 | Resumo da acuidade visual e dos parâmetros avaliados no SD-OCT e na FAF antes e depois do IVB. IVB, bevacizumab intravítreo.**

	Pré-IVB (n=24)	Pós-IVB (n=24)
<b>Acuidade visual (logMAR)</b>		
média ± desvio padrão	0,86±0,54	0,79±0,51
<b>Desintegrarção MLE (mm)</b>		
MLE íntegra	1 (4,2%)	2 (8,3%)
média ± desvio padrão	3,53±2,08	3,57±2,08
<b>Desintegrarção SI/SE (mm)</b>		
SI/SE íntegro	4 (16,7%)	5 (20,8%)
média ± desvio padrão	2,93±2,34	3,51±2,08
<b>EMC (µm)</b>		
média ± desvio padrão	364±170,85	289,38±96,66
valor mínimo	167	158
valor máximo	868	620
<b>Área FAF alterada (mm<sup>2</sup>)</b>		
média ± desvio padrão	37,84±17,23	
valor mínimo	12,31	
valor máximo	74,89	

MLE, membrana limitante externa; SI/SE, junção entre o segmento interno e externo dos fotoreceptores; EMC, espessura macular central; FAF, autofluorescência de fundo.

**A associação entre os parâmetros do SD-OCT e a AV**

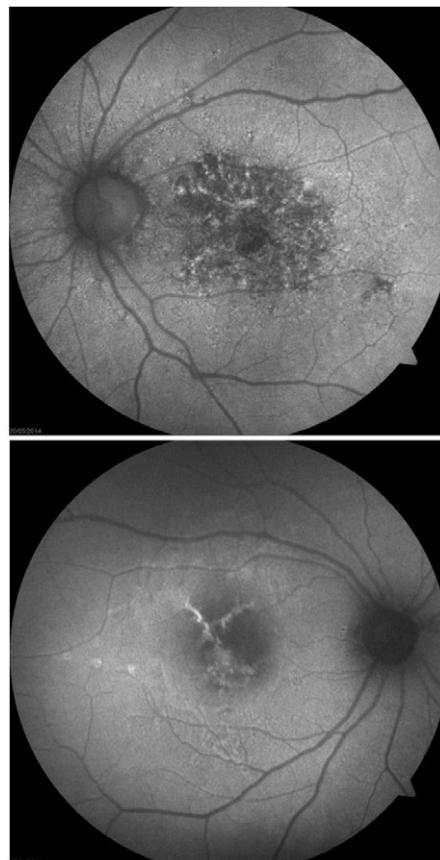
Uma MLE íntegra foi observada em 1 olho (4,2%) e um SI/SE íntegro em 4 olhos (16,7%) pré-IVB. Pós-IVB uma MLE completa foi observada em 2 olhos (8,3%) e um SI/SE íntegro em 5 olhos (20,8%). Uma maior disrupção da MLE pré-IVB correlacionou-se com um maior valor de logMAR pré-IVB ( $r=0,42$ ;  $p=0,041$ ). Uma maior disrupção do SI/SE pré-IVB correlacionou-se com um maior valor de logMAR pré-IVB ( $r=0,59$ ;  $p=0,003$ ). Da mesma forma, uma

maior disrupção na MLE pós-IVB correlacionou-se com um maior valor de logMAR pós-IVB ( $r=0,47$ ;  $p=0,027$ ) e uma maior disrupção do SI/SE pós-IVB correlacionou-se com um maior logMAR pós-IVB ( $r=0,57$ ;  $p=0,011$ ). A EMC correlacionou-se com a AV em logMAR no pré-IVB embora não se tenha encontrado correlação no pós-IVB ( $r=0,42$   $p=0,040$  e  $r=0,07$   $p=0,729$ , respectivamente).

Os parâmetros do SD-OCT pré-IVB associados a melhor AV pós-IVB são menor desintegração da MLE e do SI/SE (respectivamente,  $r=0,59$   $p=0,003$  e  $r=0,68$   $p=0,000$ ).

**A associação entre a FAF e a AV**

A maioria dos doentes considerados foi classificado como apresentando um padrão *speckled* (13 olhos, correspondendo a 54,2%), seguido do padrão *patchy* (7 olhos, 29,2%) e do padrão aumento focal (2 olhos, 8,3%). Exemplos das imagens de FAF dos doentes incluídos no estudo estão apresentados na Fig. 1. A área média de alteração da FAF foi de 37,84±17,23 mm<sup>2</sup>. Essa área manteve-se sobreponível no pós-IVB comparativamente com o pré-IVB.

**Fig. 1 |** Exemplos de imagens de FAF de doentes incluídos no estudo. A imagem da esquerda foi classificada como padrão *speckled* e a da direita como linear.



Uma maior área de alteração da FAF correlacionou-se com pior AV pré-IVB ( $r=0,59$ ;  $p=0,002$ ) e pós-IVB ( $r=0,55$ ;  $p=0,005$ ).

Para o estudo das variáveis que mais influenciavam a AV, foram realizados testes de regressão. A variável independente pré-IVB que mais influenciou a AV pós-IVB foi a desintegração do SI/SE, comparativamente com a desintegração da MLE e área de FAF, conforme apresentado na tabela 4.

**Tabela 4 |** Análise de regressão múltipla para a variável dependente AV pós-IVB em logMAR.

Variável	$\beta$	$p$	95% intervalo de confiança
Desintegração MLE pré-IVB	0,060	0,775	-0,092; 0,122
Desintegração SI/SE pré-IVB	0,633	0,014	0,031; 0,247
Área FAF	0,113	0,538	-0,008; 0,015

MLE, membrana limitante externa; IVB, injeção intravítrea de bevacizumab; SI/SE, junção entre o segmento interno e externo dos fotoreceptores; FAF, autofluorescência de fundo.

A análise de regressão múltipla representada na tabela 5 mostra que o factor pré-IVB que mais contribui para a AV pré-IVB é a desintegração do SI/SE.

**Tabela 5 |** Análise de regressão múltipla para a variável dependente AV pré-IVB em logMAR.

Variável	$\beta$	$p$	95% intervalo de confiança
Desintegração MLE pré-IVB	-0,197	0,385	-0,171; 0,069
Desintegração SI/SE pré-IVB	0,548	0,035	0,031; 0,242
Espeçura foveal central pré-IVB	0,309	0,096	0,000; 0,002
Área FAF	0,211	0,277	-0,006; 0,019

MLE, membrana limitante externa; IVB, injeção intravítrea; SI/SE, junção entre o segmento interno e externo dos fotoreceptores; FAF, autofluorescência de fundo.

Realizando a análise de regressão múltipla mostrada na tabela 6 para a variável dependente AV pós-IVB, observamos que a variável que mais a influencia é também a desintegração do SI/SE pós-IVB apesar de o valor  $p$  não ser estatisticamente significativo.

**Tabela 6 |** Análise de regressão múltipla para a variável dependente AV pós-IVB em logMAR.

Variável	$\beta$	$p$	95% intervalo de confiança
Desintegração MLE pós-IVB	0,113	0,598	-0,083; 0,139
Desintegração SI/SE pós-IVB	0,467	0,059	-0,005; 0,235
Espeçura foveal central pós-IVB	0,084	0,701	-0,005; 0,235
Área FAF	0,272	0,228	-0,006; 0,022

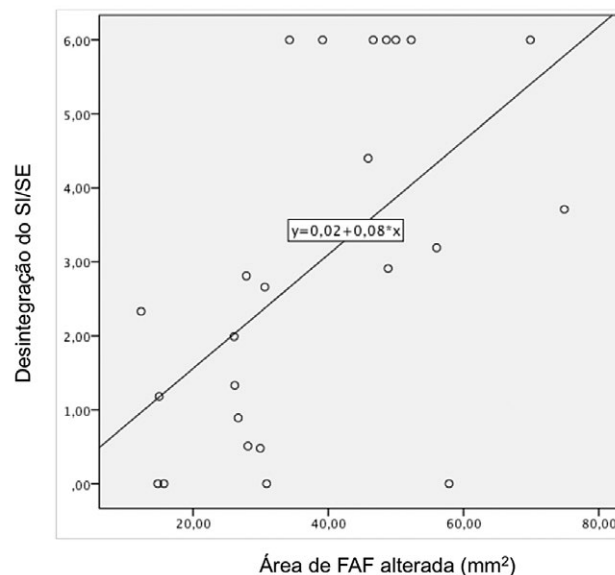
MLE, membrana limitante externa; IVB, injeção intravítrea; SI/SE, junção entre o segmento interno e externo dos fotoreceptores; FAF, autofluorescência de fundo.

**A associação entre a FAF e os parâmetros do SD-OCT**

Estabeleceu-se uma correlação positiva entre a área de FAF alterada e a desintegração do SI/SE pré-IVB ( $r=0,57$ ;  $p=0,004$ ), como apresentado na figura 2. Não identificámos nenhuma correlação entre a FAF alterada e os restantes parâmetros do SD-OCT, nomeadamente no pré-IVB com a EMC e MLE e no pós-IVB com a MLE, SI/SE e EMC.

A análise de regressão linear mostrou que para cada aumento de  $1\text{mm}^2$  da área alterada na FAF há um aumento de  $0,08\text{mm}$  na desintegração do SI/SE pré-IVB.

Seguidamente, os doentes foram divididos em 2 grupos e comparados. O grupo 1 incluiu 18 olhos nos quais a AV



**Fig. 2 |** Gráfico de dispersão correlacionando a área de FAF alterada com a desintegração do SI/SE pré-IVB. SI/SE, junção do segmento interno e externo dos fotoreceptores; FAF, autofluorescência de fundo.

piorou ou manteve-se inalterada durante o *follow-up*. O grupo 2 incluiu 6 olhos nos quais a AV melhorou ou manteve-se inalterada em valores melhores que 0,63 na escala de Snellen. No grupo 1, a média da área de FAF alterada foi de  $40,39 \pm 17,38$  mm<sup>2</sup> e no grupo 2 de  $30,21 \pm 15,68$  mm<sup>2</sup> ( $p=0,351$ ). No grupo 1, 10 doentes foram classificados como um padrão *speckled*, 5 como *patchy*, 1 como aumento focal, 1 como linear e 1 como *lacelike*. No grupo 2, 3 dos 6 doentes apresentaram um padrão *speckled*, 2 *patchy* e 1 aumento focal. A análise de regressão binária mostrou que nenhum dos padrões de autofluorescência influenciou o resultado terapêutico.

## DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A perda de AV em doentes com DMLI exsudativa é atribuída primariamente à NVC. A maioria dos autores acredita que essa NVC seja causada por lesão do EPR, com perda da integridade da membrana de Bruch. Assim, o diagnóstico precoce de disfunção do EPR é de extrema importância na avaliação e prognóstico visual da DMLI exsudativa, podendo a avaliação das imagens de FAF contribuir para esse estudo.<sup>19</sup>

Um trabalho recentemente publicado avaliou os doentes que perderam 15 letras ou mais nos estudos ANCHOR e MARINA. Neste estudo a perda da AV associou-se a características de lesões com NVC suprimida, como anormalidades pigmentares e ausência de extravasamento. Isto sugere que a melhoria da AV dos doentes tratados com ranibizumab pode requerer a preservação dos fotoreceptores e da função do EPR no lugar de estratégias que apenas tenham como alvo a NVC.<sup>15</sup>

O nosso estudo mostrou que a AV de doentes com DMLI exsudativa associa-se significativamente ao estado de desintegração da camada de fotoreceptores, avaliada pela integridade da MLE e do SI/SE com o SD-OCT, e à área de FAF alterada.

A preservação da camada de fotoreceptores associa-se a melhor AV na avaliação inicial e final. O factor que mais parece influenciar a AV é a integridade da junção SI/SE dos fotoreceptores. Estes resultados são consistentes com os de estudos anteriores, que sugerem que a recuperação da integridade da camada de fotoreceptores é fundamental para atingir uma boa recuperação visual.<sup>20,21,22</sup>

A associação entre uma maior área alterada na FAF e pior AV no início e no final do seguimento é também consistente com resultados publicados previamente.<sup>2</sup> Não encontramos variação nessa área durante o mês de seguimento e seria pouco provável que isso acontecesse num curto período de tempo.

Nenhum estudo publicado tinha ainda comparado os

dois exames, SD-OCT e FAF, o que parece ser importante para explicar alguns resultados. O nosso estudo concluiu que existe uma associação entre a área de FAF alterada e a desintegração da camada de fotoreceptores pré-IVB, sendo que quanto maior a área alterada de FAF maior a desintegração do SI/SE antes do tratamento. Este dado pode explicar o facto de existir uma correlação entre uma maior alteração da FAF e uma pior AV nestes doentes antes do tratamento, bem como o facto de uma maior área de FAF alterada se associar a uma pior resposta ao tratamento em termos de AV final.

Relativamente ao prognóstico visual, no nosso estudo verificámos que uma melhor AV pré-IVB, menor desintegração da MLE e SI/SE pré-IVB e menor área de alteração da FAF se correlacionam com melhor AV após o tratamento. Conclui-se assim que, juntamente com a AV inicial e a integridade da camada de fotoreceptores, a FAF pode participar como um factor de prognóstico visual em doentes com DMLI medicados com IVB. Destes factores o que mais influencia a AV final é, novamente, a desintegração da junção SI/SE dos fotoreceptores. O padrão de FAF não parece ter influência na resposta visual ao bevacizumab.

Concluindo, a boa correlação entre a FAF, os parâmetros do SD-OCT e a AV nestes doentes podem ajudar a prever a recuperação da integridade dos fotoreceptores e consequente recuperação visual, especialmente em casos de DMLI exsudativa grave nos quais essa integridade previamente ao tratamento não pode ser adequadamente avaliada pelo SD-OCT. Nesses doentes, uma maior área de FAF alterada pode ser tida em conta como um factor de pior prognóstico em termos de AV após o tratamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Simader C, Sayegh RG, Montuoro A, Azhary M, Koth AL, Baratsits M, et al. A Longitudinal comparison of spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence in geographic atrophy. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(3); 557-566.
2. Kumar N, Mrejen S, Fung AT, Marsiglia M, Loh BK, Spaide RF. Retinal Pigment Epithelial Cell Loss Assessed by Fundus Autofluorescence Imaging in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2013; 120 (2); 334-341.
3. Schachar IH, Zahid S, Comer GM, Stem M, Schachar AG, Saxe SJ, et al. Quantification of fundus autofluorescence to detect disease severity in nonexudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(8);1009-1015.

4. Pilotto E, Vujosevic S, Melis R, Convento R, Sportiello P, Alemany-Rubio E, Segalina S, Midena E. Short wavelength fundus autofluorescence versus near-infrared fundus autofluorescence, with microperimetric correspondence, in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1140-4.
5. Caire J, Recalde S, Velazquez-Villoria A, Garcia-Garcia L, Reiter N, Anter J, et al. Growth of geographic atrophy on fundus autofluorescence and polymorphisms of CFH, CFB, C3, FHR1-3, and ARMS2 in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):528-534.
6. Chhablani J, Kozak IR, Mojana F, Cheng L, Morrison VL, Wang H, et al. Fundus autofluorescence not predictive of treatment response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(8):1465-1470.
7. Biarnés M, Monés J, Trindade F, Alonso J, Arias L. Intra and interobserver agreement in the classification of fundus autofluorescence patterns in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(4):485-490.
8. Panthier C, Querques G, Puche N, Le Tien V, Garavito RB, Béchet S, Massamba N, Souied EH. Evaluation of semiautomated measurement of geographic atrophy in age-related macular degeneration by fundus autofluorescence in clinical setting. *Retina*. 2014;34(3):576-582.
9. Jeong YJ, Hong IH, Chung JK, Kim KL, Kim HK, Park SP. Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye*. 2014;28(2):209-218.
10. Pilotto E, Guidolin F, Convento E, Sapedito L, Vujosevic S, Cavarzeran F, Midena E. Fundus autofluorescence and microperimetry in progressing geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97 (5):622-626.
11. Querques L, Querques G, Forte R, Souied EH. Microperimetric correlations of autofluorescence and optical coherence tomography imaging in dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1110-1115.
12. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar--Szczyzny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, et al. Classification of Fundus Autofluorescence Patterns in Early Age-Related Macular Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3309-3314.
13. Batioglu F, Demirel S, Ozmert E, Oguz YG, Ozyol P. Autofluorescence Patterns as a Predictive Factor for Neovascularization. *Optometry & Vision Science*. 2014;91(8):950-955.
14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchuley T, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2009; 116(1):57-65.
15. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B, MARINA and ANCHOR Study Groups. Characteristics of Patients Losing Vision after 2 Years of Monthly Dosing in the Phase III Ranibizumab Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2011;118:523-530.
16. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1389-1398.
17. Lois N, McBain V, Abdelkader E, Scott NW, Kumari R. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2013;33(1):13-22
18. Michalewski J, Nawrocki J, Izdebski B, Michalewska Z. Morphological changes in spectral domain optical coherence tomography guided bevacizumab injections in wet age-related macular degeneration, 12-months results. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(5):554-60.
19. Peng Q, Dong Y, Zhao PQ. Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Genetics and Molecular Research*. 2013;12(4):6140-6148.
20. Sakamoto A, Nishijima K, Kita M, Oh H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy . *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1325-1330.
21. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30:774-780.
22. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2010;150:63-67.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.  
Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

## CONTACTO

Ana Filipa Miranda  
Av. Torrado da Silva, 2801-951 Almada - Portugal  
anafbmiranda@gmail.com