



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

Maria do Carmo Martins Costa da Eira

***Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica versus Angiografia
Fluoresceínica convencional na Retinopatia Diabética
Substituto ou complemento?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA
RETINOPATIA DIABÉTICA

Trabalho realizado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria da Luz Beja Cachulo Damasceno
Doutora Cláudia Virgínia Louro Farinha

2023

Índice

1	Siglas e abreviaturas	2
2	Abstract	4
3	Resumo	5
4	Introdução	6
5	Métodos	7
5.1	<i>Angiografia Fluoresceínica</i>	7
5.2	<i>Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica</i>	8
5.3	<i>Análise de imagem</i>	8
5.4	<i>Análise estatística</i>	9
6	Resultados	10
6.1	<i>Concordância inter-observador</i>	10
6.2	<i>Acuidade diagnóstica</i>	10
6.3	<i>Taxa de detecção de lesões</i>	11
6.4	<i>Efeitos adversos e preferência do doente</i>	11
7	Discussão e conclusão	12

Siglas e abreviaturas

AF Angiografia Fluoresceínica.

ANP Áreas de Não Perfusão.

Anti-VEGF Anti-Factor de Crescimento do Endotélio Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

BHR Barreira Hemato-Retiniana.

FAZ Zona Avascular Foveal (*Foveal Avascular Zone*).

IRMA Anomalias Microvasculares Intrarretinianas.

K *Kappa* de Cohan.

MA Microaneurismas.

MLI Membrana Limitante Interna.

NV Neovascularização.

OCT Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography*).

OCTA Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography Angiography*).

OD Olho Direito.

OE Olho Esquerdo.

RD Retinopatia Diabética.

RDNP Retinopatia Diabética Não Proliferativa.

RDP Retinopatia Diabética Proliferativa.

SS *Swept-Source.*

VPN Valor Preditivo Negativo.

VPP Valor Preditivo Positivo.

VRI *Vitreoretinal Interface.*

Abstract

Introduction: The loss of blood-retinal barrier (BRB) capacity is a fundamental factor in the pathophysiology of the first cause of inevitable blindness at working age - diabetic retinopathy (DR). For the retina evaluation of these patients, we have fluorescein angiography (FA), optical coherence tomography (OCT), and, in the last decade, optical coherence tomography angiography (OCTA). This work compares the two angiographic imaging techniques, studying the potential of widefield OCTA in the detection of DR lesions.

Methods: Images of 25 eyes of 13 patients with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) who underwent FA and OCTA were observed. Between the two techniques we compared the detection rate of DR lesions, namely intraretinal microvascular anomalies (IRMA), microaneurysms (MA), neovascularization (NV) and non perfusion areas (NPA).

Results: The sensitivity of OCTA for detecting the lesions under study was 100%, 75% and 100% for IRMAs, NV and NPA, respectively. Specificity was 60%, 95% and 75% for the same order of lesions. The detection rate was similar for all lesions studied, except for NV ($p=0.07$). For the detection of neovascularization and ischemia in the OCTA images the inter-observer agreement (K) was very good, with values of 0.865 and 0.834. The K values in the AF assessment were in the range of reasonable to good.

Discussion and Conclusion: Swept-Source Widefield Optical Coherence Tomography Angiography is a technique with the potential to replace Fluorescein Angiography in the study of patients with Diabetic Retinopathy. However, multicenter studies with a larger number of patients and collaborators are needed to validate the technique, allowing its implementation in daily clinical practice.

Keywords: Optical coherence tomography angiography; Widefield; Fluorescein angiography; Diabetic retinopathy.

Resumo

Introdução: A perda de capacidade da barreira hemato-retiniana (BHR) é fator fundamental na fisiopatologia daquela que é a primeira causa de cegueira evitável em idade ativa - a retinopatia diabética (RD). Para avaliação da retina nestes doentes dispomos de meios como a angiografia fluoresceínica (AF), tomografia de coerência óptica (OCT) e, na última década, angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA). Este trabalho compara as duas técnicas de imagem angiográfica, estudando a potencialidade do OCTA de campo alargado na deteção de lesões de RD.

Métodos: Foram analisadas as imagens de 25 olhos de 13 pacientes com retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e retinopatia diabética proliferativa (RDP) que foram submetidos a AF e OCTA. Entre as duas técnicas comparámos a taxa de deteção de lesões de RD, nomeadamente anomalias microvasculares intrarretinianas (IRMA), microaneurismas (MA), neovascularização (NV) e áreas de não perfusão (ANP).

Resultados: A sensibilidade do OCTA para a deteção das lesões em estudo foi de 100%, 75% e 100% para IRMAs, NV e ANP, respetivamente. A especificidade foi de 60%, 95% e 75%, para a mesma ordem de lesões. A taxa de deteção foi semelhante para todas as lesões estudadas, exceto para os NV ($p=0.07$). Para a deteção de neovascularização e isquemia nas imagens de OCTA a concordância inter-observador (K) foi muito boa, com valores de 0,865 e 0,834. Os valores de K na avaliação da AF situaram-se na faixa do razoável a bom.

Discussão e Conclusão: A Angiografia por Tomografia de Coerência *swept-source* de campo alargado constitui uma técnica com potencial de vir a substituir a Angiografia Fluoresceínica no estudo de doentes com Retinopatia Diabética. No entanto, são necessários estudos multicêntricos com maior número de doentes e colaboradores, para validação da técnica possibilitando a sua implementação na prática clínica diária.

Palavras-chave: Angiografia por tomografia de coerência óptica; Campo alargado; Angiografia fluoresceínica; Retinopatia diabética.

Introdução

Segundo dados do relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2019, mais de 1 milhão de Portugueses entre os 20 e os 70 anos tem diabetes. As manifestações oftálmicas desta doença sistémica foram responsáveis por 5% dos internamentos por descompensação/complicações da diabetes no ano de 2018. Apesar da diminuição dos internamentos e da morbimortalidade que se tem vindo a verificar nos últimos anos, a retinopatia diabética (RD) continua a ser a primeira causa de cegueira evitável em idade ativa nos países ocidentais. As principais causas de baixa de visão e de cegueira nestes doentes são o edema macular diabético e a neovascularização retiniana.^{1,2}

Os meios para estudo da RD são variados e em constante evolução. Na última década tem sido notável o desenvolvimento de técnicas de imagem como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) que tem vindo a complementar ferramentas mais antigas como a Angiografia Fluoresceínica (AF). Apesar da sua inegável utilidade em situações como o estudo da perfusão retiniana, a AF tem vindo a ser substituída por técnicas não invasivas, como a Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCTA).²

Atualmente, existem OCTA de campo alargado que nos permitem um aumento do campo de visão até 50° a 80° da superfície da retina, com o potencial de mudar o paradigma atual de diagnóstico, terapêutica e seguimento dos doentes com RD. Recentemente tem vindo a ser desenvolvidos alguns estudos de comparação entre as duas técnicas (AF convencional de 7 campos e OCTA de campo alargado) que apontam a OCTA como clinicamente útil na deteção de lesões na RD. Porém, são escassos os trabalhos que comparem as técnicas no que diz respeito à deteção de áreas de isquemia, neovascularização, sinais de atividade da doença e implicações para os doentes, a nível de diagnóstico e terapêutica.^{3,4}

Métodos

Este estudo teve lugar no Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) com autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CE-CHUC) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia, atualizada em 2013. Depois de esclarecidos acerca da natureza, alcance e consequências do estudo, os participantes expressaram o seu consentimento oralmente e por escrito.

Foram selecionados doentes com retinopatia diabética proliferativa (RDP) e com retinopatia diabética não proliferativa moderada e grave (RDNP), que tenham realizado AF e OCTA. Foram excluídas imagens com opacidades importantes dos meios e, a nível da imagem OCTA, com intensidade de sinal inferior a 7/10. Doentes com erros refrativos elevados, xeroftalmia, outras doenças sistémicas com envolvimento ocular ou submetidos a procedimentos cirúrgicos envolvendo os meios transparentes nos últimos 6 meses foram também excluídos. O intervalo máximo entre a realização das duas técnicas foi de 5 meses, sendo que 4 participantes realizaram ambas as técnicas no mesmo dia.

Comparámos a taxa de deteção de lesões de RD, nomeadamente, anomalias microvasculares intrarretinianas (IRMA), microaneurismas (MA), neovascularização (NV) e áreas de isquemia.

Os participantes foram também inquiridos acerca da ocorrência de efeitos adversos aquando a realização da AF.

Angiografia Fluoresceínica

Para realização desta técnica, é injetada na veia antecubital uma solução aquosa de 5 mL de fluoresceína sódica a 10%. A fluoresceína injetada pela veia periférica atinge o olho através da artéria oftálmica em 10 a 12 segundos, ocorrendo depois um preenchimento gradual da circulação coroideia e retiniana durante um período de 20 a 25 segundos, dividido em fase arterial, arterio-venosa e de recirculação. As moléculas de fluoresceína excitadas por uma luz azul (λ^1 compreendido entre 465 e 490 nm) emitem luz verde-amarelada (λ entre 520 e 530 nm). Estes feixes passam por um filtro que apenas permite a passagem da luz fluorescente verde-amarelada e bloqueia a luz azul refletida.^{5,6}

As imagens foram capturadas pelo sistema Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany) e posteriormente exportadas através do Heidelberg Eye Explorer.

¹ λ = comprimento de onda

Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica

A aquisição das imagens foi realizada por técnicos de oftalmologia treinados (C.R, M.S e P.M) utilizando o OCT PLEX® Elite 9000® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), um aparelho com tecnologia *swept-source* (SS) e uma velocidade de varrimento de 100 000 *scans* por segundo. O tamanho das imagens adquiridas foi de 15 × 15 mm, a uma frequência de 200 kHz e o algoritmo de aquisição denominado microangiografia óptica (optical microangiography, OMAG) foi o utilizado. A opção de segmentação automática selecionada foi a *Retina slab*. Este aparelho dispõe de ferramentas *eye-tracker*, neste caso o software FastTrack, que permite ao doente pestanejar durante a aquisição.

Análise de imagem

As imagens *widefield* obtidas através do OCTA foram editadas com recurso ao Adobe Photoshop (2019 CC), de modo a corresponderem à área da angiografia, 55° e campo centrado à fóvea.

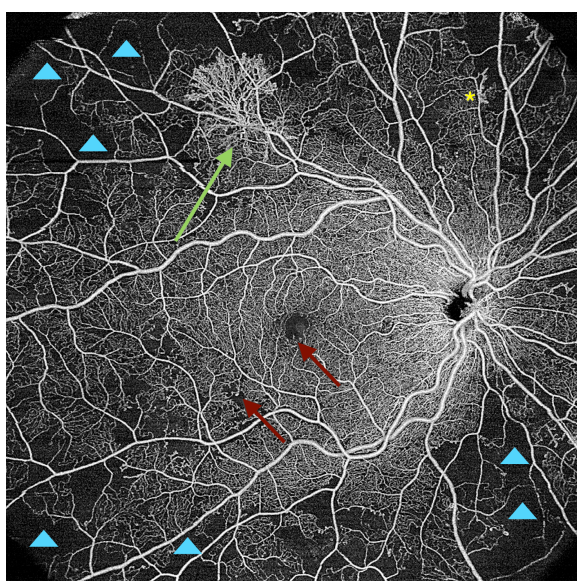
As imagens foram analisadas de forma cega, aleatória e independente por dois especialistas de retina. Na presença de discrepâncias, estas foram discutidas e foi acordado um consenso entre ambos.

Um conceito importante para a interpretação dos achados na AF é que uma BHR íntegra pressupõe que os vasos retinianos sejam impermeáveis à fluoresceína, pelo que não vemos extravasamento num angiograma normal. A interpretação de áreas de fluorescência anormal passa por determinar se estas são hipo ou hiperfluorescentes.⁶ As características das diferentes lesões em estudo estão sintetizadas na **Tabela 1** e representadas na **Figura 1**.

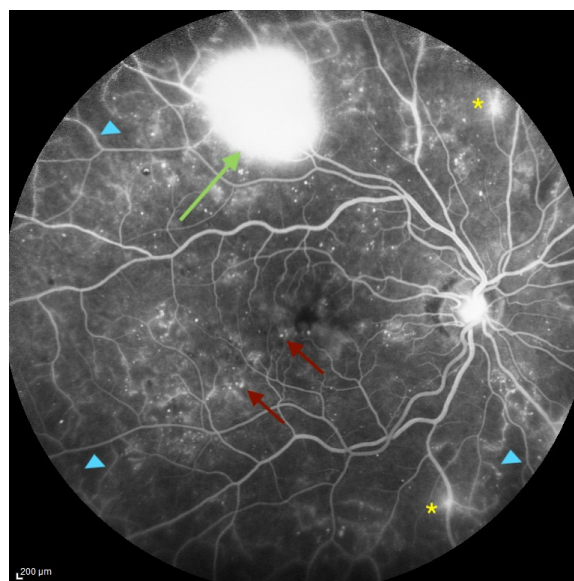
Tabela 1 Características imagiológicas de lesões de RD

Lesão	Achados imagiológicos na AF	Achados imagiológicos na OCTA
<i>MA</i>	Hiperfluorescentes, visíveis desde fases iniciais e vão derramando progressivamente produto de contraste	Pequenos capilares saculares ou fusiformes focalmente dilatados
<i>IRMA</i>	Capilares tortuosos, com nenhum ou mínimo extravasamento	Capilares irregulares nos plexos retinianos superficiais e profundos, que se anastomosam entre si, confinados dentro das camadas da retina
<i>NV</i>	Hiperfluorescentes em fases iniciais extravasamento intenso nas fases mais tardias	Presença de rede vascular anômala acima do plano da retina
<i>ANP</i>	Hipofluorescentes, por defeitos de preenchimento vascular	Áreas hiporrefletivas com redução ou ausência completa de fluxo sanguíneo

RD: Retinopatia Diabética; AF: Angiografia Fluoresceínica; OCTA: Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography Angiography*); MA: Microaneurismas; IRMA: Anomalias Microvasculares Intrarretinianas; NV: Neovascularização; ANP: Áreas de Não Perfusão.



(a) OCTA 15x15mm OD



(b) AF 55° centrada à fóvea OD, fase tardia 5'

Figura 1 Achados imagiológicos na RD. As imagens acima correspondem ao olho direito (OD) do mesmo indivíduo com Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP). Os triângulos pretendem assinalar áreas de não perfusão e o asterisco (*), a amarelo, anomalias microvasculares intrarretinianas (IRMA). A seta verde aponta para uma área de neovascularização exuberante enquanto que as setas vermelhas procuram evidenciar microaneurismas (MA).

Análise estatística

Os dados foram registados e organizados no Microsoft Excel (Versão 16.69.1) e o estudo estatístico foi realizado utilizando o IBM SPSS Statistics (Versão 29). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do OCTA foram calculados utilizando a AF como *gold standard*. As diferenças na taxa de deteção de lesões DR entre as duas técnicas de imagem foram comparadas com o teste exato de Fisher. Para aferir o grau de concordância, não aleatória, entre os dois observadores foi utilizando o *Kappa* de Cohan (K). Utilizando a interpretação sugerida por Brennan e Silman (1992) um valor de K inferior a 0,2 significa concordância fraca, entre 0,21 e 0,40 concordância razoável, de 0,41 a 0,60 moderada, de 0,61 a 0,80 concordância boa e entre 0,81 e 1,00 concordância muito boa. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística.

Resultados

Participaram no estudo 13 doentes com Retinopatia Diabética (RD), 2 com diabetes *mellitus* tipo 1 e os restantes 11 com diabetes *mellitus* tipo 2. Destes, 7 com retinopatia diabética proliferativa (RDP) e 6 com retinopatia diabética não proliferativa (RDNP). Do total de participantes, 9 são homens e 4 mulheres, com idades compreendidas entre os 35 e 75 anos e uma média de $59,23 \pm 7,39$.

Concordância inter-observador

A concordância entre avaliadores no que diz respeito à deteção de IRMA, NV e ANP com recurso à OCTA e AF está representada na **Tabela 2**.

Tabela 2 Concordância inter-observador

	OCTA	AF
<i>IRMA</i>	$k = 0,706; p < 0,001$	$k = 0,339; p = 0,065$
<i>NV</i>	$k = 0,865; p < 0,001$	$k = 0,752; p < 0,001$
<i>ANP</i>	$k = 0,834; p < 0,001$	$k = 0,229; p = 0,170$

AF: Angiografia Fluoresceínica; OCTA: Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography Angiography*); IRMA: Anomalias Microvasculares Intrarretinianas; NV: Neovascularização; ANP: Áreas de Não Perusão; K: *Kappa* de Cohan; *p*: Significância estatística

Não foi possível calcular a concordância inter-observador na deteção de MA, uma vez que os dados de uma das variáveis em estudo representavam uma constante.

Os resultados obtidos revelaram uma concordância boa na deteção de IRMAs e muito boa na avaliação dos NV e ANP, quando recorrendo à imagem OCTA. No que diz respeito à avaliação das mesmas lesões com recurso à AF, obtivemos uma concordância boa para a identificação de NV e concordância razoável para a deteção de IRMAs e ANP.

Acuidade diagnóstica

Os valores referentes à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do OCTA na deteção das lesões de RD em estudo foram calculados e os resultados encontram-se evidenciados na **Tabela 3**.

Tabela 3 Acuidade diagnóstica da OCTA na detecção de lesões de RD

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
<i>IRMA</i>	100% (95% IC: 83-100)	60% (95% IC: 23-88)	91%	100%
<i>NV</i>	75% (95% IC: 30-95)	95% (95% IC: 77-99)	75%	92%
<i>ANP</i>	100% (95% IC: 85-100)	75% (95% IC: 30-95)	95%	100%

OCTA: Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography Angiography*); RD: Retinopatia Diabética; IRMA: Anomalias Microvasculares Intrarretinianas; NV: Neovascularização; ANP: Áreas de Não Perfusão; VPP: Valor Preditivo Negativo; VPN: Valor Preditivo Positivo; IC: Intervalo de Confiança.

Taxa de detecção de lesões

Para comparar as diferenças na taxa de detecção das lesões de RD entre as duas técnicas de imagem foi utilizado o teste exato de Fisher. Os resultados foram agrupados e apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4 Taxa de detecção de lesões RD com recurso a OCTA vs. AF

	OCTA	AF	valor <i>p</i>
<i>IRMA</i>	22/25 (88%)	20/25 (80%)	0,04
<i>NV</i>	4/25 (18%)	4/25 (18%)	0,07
<i>ANP</i>	22/25 (88%)	21/25 (84%)	0,02

OCTA: Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (*Optical Coherence Tomography Angiography*); RD: Retinopatia Diabética; IRMA: Anomalias Microvasculares Intrarretinianas; NV: Neovascularização; ANP: Áreas de Não Perfusão; *p*: Significância estatística.

Efeitos adversos e preferência do doente

Relativamente aos efeitos colaterais decorrentes da realização da AF apenas há a relatar alterações da coloração da pele e urina em 5 doentes (39%).

Quando inquiridos acerca da preferência do método de imagem para estudar a sua patologia, a escolha dos participantes recai sobre a utilização da OCTA (100%).

Discussão e conclusão

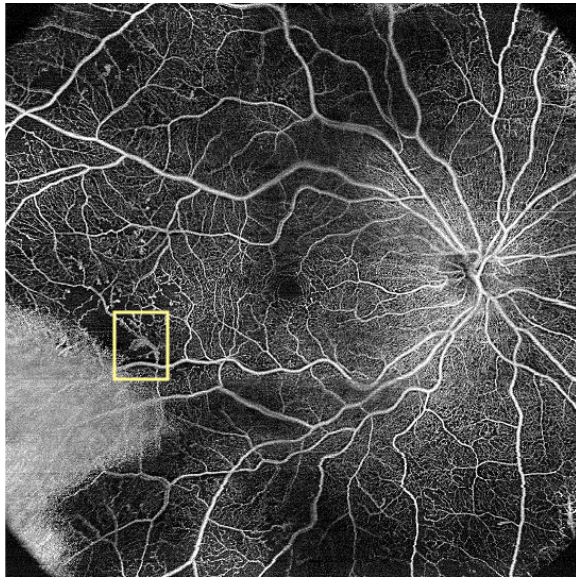
A AF é uma técnica invasiva e a sua utilização tem vindo a decrescer na última década, em múltiplas patologias da coróideia e retina, nomeadamente em doentes com RD, fruto do aumento progressivo do tratamento Anti-VEGF em detrimento da fotocoagulação a laser, que implicava um levantamento das áreas ou lesões com derrame de contraste e zonas de isquemia, com recurso à AF.^{7,8}

Vários efeitos adversos podem ocorrer com a realização da AF, alguns deles graves que, embora raros, não devem ser desprezados.^{6,9,10} O *Fluorescein Angiography Complication Survey*⁹ sugere uma taxa de mortalidade de 1:222000, embora atualmente se pense que esta seja menor.¹⁰ Os doentes em estudo apenas relataram alteração da cor da pele e urina, contudo o espectro de reações possíveis vai desde náuseas e vómitos, que resolvem em poucos minutos, a reações alérgicas graves como anafilaxia.

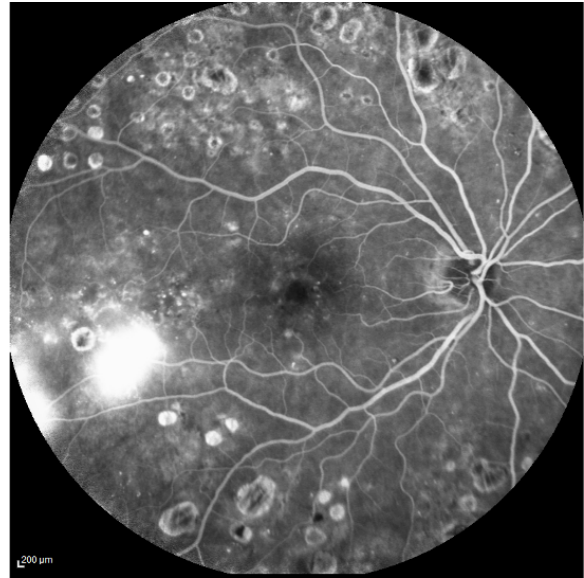
De maneira oposta, a OCTA é uma técnica recente, não invasiva, cuja utilização tem vindo a aumentar. A aquisição da imagem é rápida, fornece uma informação tridimensional da vasculatura retiniana e coróideia e permite a segmentação de várias camadas. A imagem não é bloqueada pela presença de hemorragias, facto com especial importância em doentes com RD.⁸ Doentes previamente submetidos a terapia laser parecem também beneficiar da análise por OCTA, na medida em que a presença de marcas da fotocoagulação pode comprometer a interpretação da imagem obtida através da AF. (**Figura 2** em apêndice)

Neste estudo obtivemos uma concordância inter-observador na deteção das diferentes lesões RD com recurso ao OCTA entre 0,70 e 0,86, o que significa uma concordância forte e estatisticamente significativa, sugerindo uma boa reprodutibilidade na interpretação dos achados imagiológicos nesta técnica. A concordância entre ambos os avaliadores no que diz respeito às de imagens de AF apresentou ser boa a razoável. Pela sua menor discriminação de áreas de não perfusão entre os elementos da imagem, esta técnica poderá ser mais propensa a diferentes interpretações, pelo contrário, as áreas de isquemia no OCTA são bem delimitadas e facilmente identificadas. A **Tabela 3** sustenta a hipótese de uma excelente acuidade diagnóstica da técnica a validar (WF SS-OCTA 15x15 mm) e vai ao encontro de resultados obtidos em estudos anteriores.^{3,4,11}

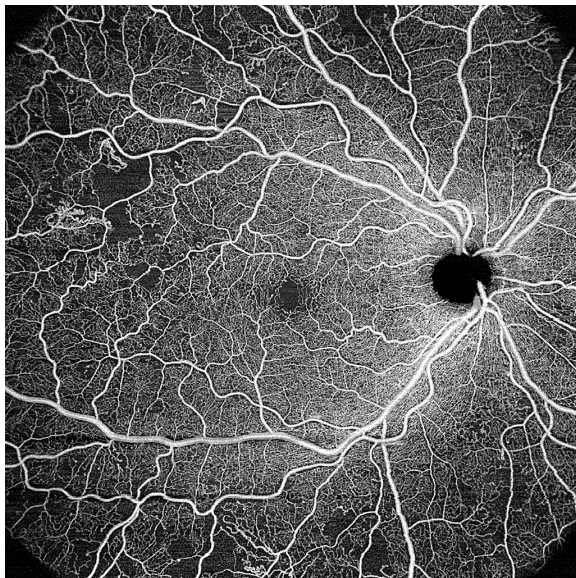
Em relação à taxa de deteção das diferentes lesões em estudo, os dados obtidos e sumariados na **Tabela 4**, suportam a hipótese de que não há diferenças significativas entre as duas técnicas no que diz respeito à deteção de IRMAs e ANP. Apesar de ter sido identificada a presença de neovascularização no mesmo número de imagens em ambas as técnicas, as discrepâncias explanadas na **Figura 4**, justificam a não significância estatística na comparação entre os dois métodos de imagem para deteção de NV.



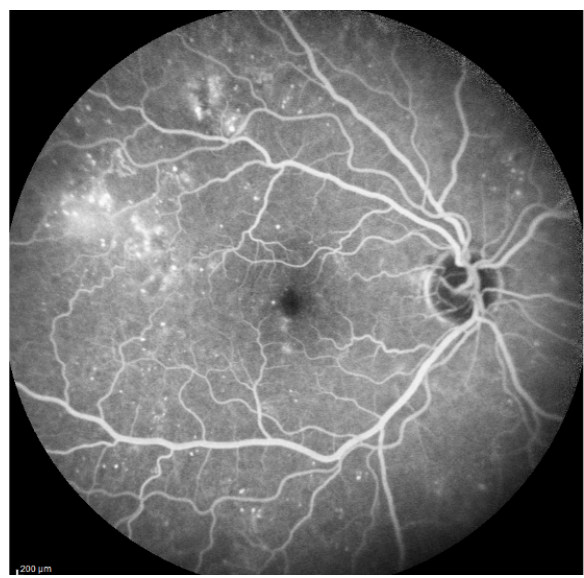
(a) OCTA 15x15mm OD



(b) AF OD 55° centrada à fóvea, fase tardia 5'



(c) OCTA 15x15mm OD



(d) AF OD 55° centrada à fóvea, fase tardia 5'

Figura 4 As imagens (a) e (b) correspondem ao olho direito (OD) do mesmo indivíduo com Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP). A lesão evidenciada a amarelo em (a) não foi identificada aquando a avaliação isolada como sendo uma área de neovascularização, dado o seu tamanho reduzido, proximidade a zona de artefacto e características pouco diferenciadoras, enquanto que, na imagem de angiografia, claramente se observa como sendo um NV. As imagens (c) e (d) correspondem a outro indivíduo. Ambos os observadores identificaram a presença de neovascularização na imagem (c) numa zona em parece identificar-se uma anomalia microvascular intrarretiniana (IRMA) na Angiografia Fluoresceínica (AF). Consultando a imagem B-scan correspondente (**Figura 7** em apêndice), podemos verificar que se trata de um NV.

Em relação às IRMAs, o OCTA consegue uma boa distinção entre estas e os neovasos retinianos, o que pode ser difícil com a AF. É de extrema importância a discriminação destas lesões dado serem definidoras de estadios. Pensa-se que, com a progressão da doença, estas anomalias vasculares acabem por dar origem aos NV, normalmente em zonas vizinhas.^{12,13} Para a diferenciação destas anomalias no OCTA, podemos recorrer a imagens *B-scan* de OCT e modos de segmentação como o *Vitreoretinal Interface* (VRI) que permitem identificar se a lesão é ou não um neovaso. Se a anomalia vascular estiver confinada à retina será uma IRMA. Lesões que ultrapassem a Membrana Limitante Interna (MLI) constituem NV e são visíveis na opção de VRI. (**Figura 5** em apêndice)

No que concerne aos microaneurismas, estudos anteriores apontam o OCTA como um exame que oferece uma caracterização mais detalhada da estrutura dos mesmos, embora com uma menor taxa de deteção.¹⁴⁻¹⁷ O presente estudo aponta no mesmo sentido. Embora não tenha sido contabilizado o número exato de microaneurismas, a sua presença foi registada em todas as imagens em estudo. (**Figura 6** em apêndice)

Tendo o conhecimento do papel limitado da OCTA na deteção de *leakage* a partir dos neovasos, a presença de uma proliferação exuberante foi sugerida como um biomarcador indireto desse extravasamento, refletindo um sinal de atividade da doença.¹⁸ A comparação entre os neovasos das **Figuras 1 e 4**, corrobora a ideia anterior. Combinando as imagens do angiograma com os mapas de espessura do OCT, podemos também inferir acerca da atividade da RD, pois anomalias microvasculares que estejam na relação de áreas de espessamento, corresponderão a lesões com extravasamento.^{19,20}

Métricas quantitativas, não avaliadas neste estudo, como a densidade de perfusão e a densidade capilar, mostraram ter boa relação com a severidade da RD.^{21,22} No entanto, apesar de serem medidas objetivas, mostraram ter uma baixa reprodutibilidade entre diferentes aparelhos e são também variáveis dentro do normal para cada indivíduo.^{23,24}

O OCTA, como técnica em rápido desenvolvimento, não é isenta de limitações. Com campos de visão cada vez mais amplos, há um prejuízo na qualidade da imagem, que poderá ser suprimido, por exemplo, com a utilização de protocolos *Montage*, porém à custa de um aumento do tempo de aquisição e processamento.^{14,23} Aparelhos *ultra-widefield* e a utilização do *extended field* parecem ter bons resultados, no entanto são dispositivos com uso limitado, custos elevados, estando apenas disponíveis em centros de investigação e com algoritmos não aprovados para a prática clínica.^{22,23,25}

Sendo o OCTA uma técnica que tem por base a deteção de movimento, qualquer pequena mudança de posição do doente poderá ser suficiente para causar um artefacto e comprometer a interpretação da imagem. Artefactos de projeção, segmentação, pestanejo e desfocagem, podem também ocorrer.^{8,14,26} O conhecimento de possíveis

artefactos e uma análise crítica dos dados do OCTA, em conjunto com a imagem da fotografia do fundo ocular, é essencial para uma interpretação clínica correta.²⁷ Avanços recentes no ramo do *machine learning* e *deep learning* têm vindo a mostrar sucesso na correção de artefactos e poderão vir a representar uma boa alternativa, por exemplo, à segmentação manual, um procedimento demorado e incompatível com a sua execução a nível do ambiente hospitalar.^{26,28,29}

À semelhança dos softwares de correção, estão a ser desenvolvidos outros programas de inteligência artificial^{30,31} com potencial para diminuir o tempo de aquisição e melhorar o pós-processamento. A sua utilização, facilitando a tarefa dos especialistas, poderia antecipar a introdução deste tipo de técnicas na prática clínica.

De forma não invasiva, o OCTA mostrou capacidade de detetar precocemente neovasos,^{32,33} levando, conseqüentemente, a uma instituição da terapêutica em *timings* mais favoráveis, diminuindo os riscos associados à progressão da doença e respetivas lesões. Dada a sua não invasividade, aparente boa sensibilidade e taxa de discriminação, prevê-se um grande potencial do OCTA como método de rastreio e vigilância.

Forças e limitações

O tamanho reduzido da amostra, o intervalo de tempo entre a realização de ambas as técnicas (não aplicável a todos os doentes) e o facto de apenas avaliarmos a presença ou ausência de cada lesão, constituem as principais limitações deste trabalho.

A zona avascular foveal (FAZ), não foi apreciada neste estudo, dada a previsível dificuldade de uma correta comparação entre as duas técnicas e pela existência de outros estudos onde consta a sua avaliação.^{17,34}

Não obstante, o facto da aquisição das imagens ter sido realizada por técnicos experientes, que participaram já em outros estudos da área, a supervisão de especialistas em retina e a valorização da perspectiva do doente, fator muitas vezes obviado, são qualidades importantes deste estudo.

Conclusão

A Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica *swept-source* de campo alargado constitui uma técnica com potencial de vir a substituir a Angiografia Fluoresceínica no estudo de doentes com Retinopatia Diabética, permitindo uma monitorização da atividade da doença e uma melhor caracterização das áreas de não perfusão. No entanto, são necessários estudos multicêntricos com maior número de doentes e colaboradores, para validação da técnica e criação de protocolos implementáveis na prática clínica.

Agradecimentos

Aos técnicos ortoptistas Cecília Ramos, Mário Soares e Pedro Melo, que auxiliaram na preparação dos doentes e aquisição das imagens, agradece-se todo o apoio prestado.

Referências

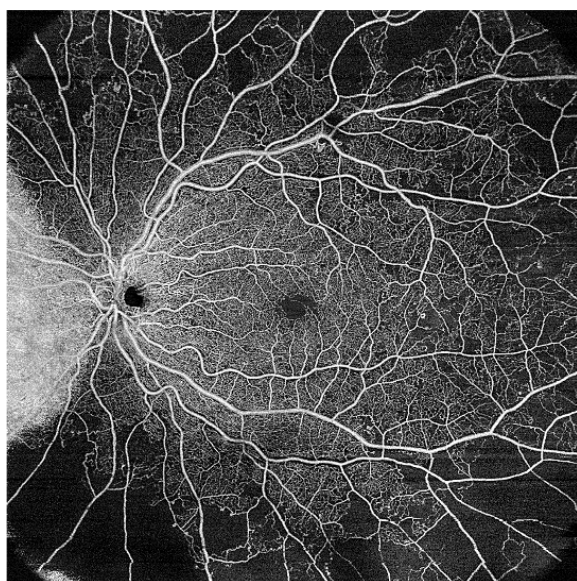
- [1] Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Web Page. 12/2019. Available from: https://www.spd.pt/images/uploads/20210304-200808/DF&N-2019_Final.pdf
- [2] Henriques JA, Figueira J, Nascimento J, Gonçalves L, Medeiros M, Rosa P et al. RETINOPATIA DIABÉTICA - Orientações clínicas. Revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia 2016 Fev.; 39. DOI: 10.48560/rspo.8552. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/oftalmologia/article/view/8552>
- [3] Sawada O, Ichiyama Y, Obata S, Ito Y, Kakinoki M, Sawada T et al. Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2018; 256:1275–80
- [4] Cui Y, Zhu Y, Wang JC, Lu Y, Zeng R, Katz R et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield colour fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. British Journal of Ophthalmology 2021; 105:577–81
- [5] Tsang SH e Sharma T. Fluorescein angiography. *Atlas of Inherited Retinal Diseases*. Springer, 2018 :7–10

- [6] Sadda SR, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Wiedemann P, Freund KB et al. *Ryan's Retina*. Elsevier Health Sciences, 2022
- [7] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020; 127:P66–P145
- [8] Meireles A, Reis F, Sousa JP, Alves N, Campos N, Silva R et al., eds. *Meios Complementares de Diagnóstico em Oftalmologia*. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 2020
- [9] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986; 93:611–7
- [10] Kornblau IS e El-Annan JF. Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. *Survey of ophthalmology* 2019; 64:679–93
- [11] Li J, Wei D, Mao M, Li M, Liu S, Li F et al. Ultra-widefield color fundus photography combined with high-speed ultra-widefield swept-source optical coherence tomography angiography for non-invasive detection of lesions in diabetic retinopathy. *Frontiers in Public Health* 2022; 10
- [12] Arya M, Sorour O, Chaudhri J, Alibhai Y, Waheed NK, Duker JS et al. Distinguishing intraretinal microvascular abnormalities from retinal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2020; 40:1686–95
- [13] Carlo TE de, Bonini Filho MA, Baumal CR, Reichel E, Rogers A, Witkin AJ et al. Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic surgery, lasers and imaging retina* 2016; 47:115–9
- [14] Chua J, Sim R, Tan B, Wong D, Yao X, Liu X et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9:1723
- [15] Enders C, Baeuerle F, Lang GE, Dreyhaupt J, Lang GK, Loidl M et al. Comparison between findings in optical coherence tomography angiography and in fluorescein angiography in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2020; 243:21–6
- [16] Parrulli S, Corvi F, Cozzi M, Monteduro D, Zicarelli F e Staurenghi G. Microaneurysms visualisation using five different optical coherence tomography angiography devices compared to fluorescein angiography. *British Journal of Ophthalmology* 2021; 105:526–30

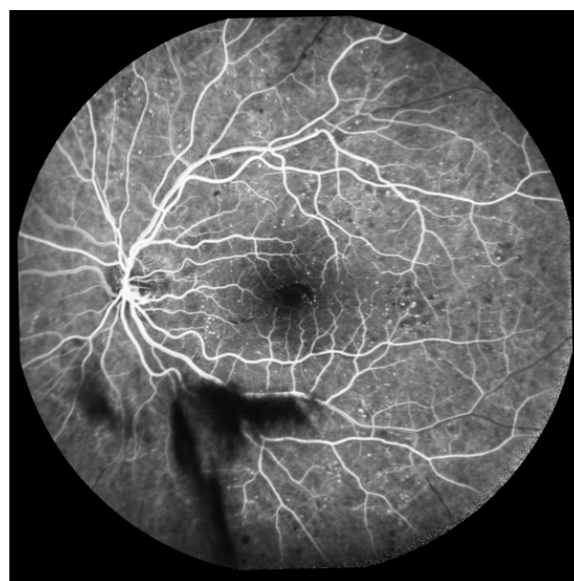
- [17] Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MÂ et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *British Journal of Ophthalmology* 2017; 101:62–8
- [18] Borrelli E, Sacconi R, Querques G e Bandello F. Optical coherence tomography angiography in the management of diabetic retinopathy. *Indian journal of ophthalmology* 2021; 69:3009
- [19] Farinha C, Santos T, Marques IP, Marques JP, Ribeiro L, Figueira J et al. OCT-leakage mapping: a new automated method of OCT data analysis to identify and locate abnormal fluid in retinal edema. *Ophthalmology Retina* 2017; 1:486–96
- [20] Carlo TE de, Zahid S, Bohm KJ, Chan RP, Lim JI e Mieler WF. Simulating vascular leakage on optical coherence tomography angiography using an overlay technique with corresponding thickness maps. *British Journal of Ophthalmology* 2020; 104:514–7
- [21] Scheive M, Reinhart KL e Hajrasouliha AR. Using optical coherence tomography angiography as a biomarker of retinopathy severity and treatment for diabetic retinopathy. 2022
- [22] Hirano T, Kakihara S, Toriyama Y, Nittala MG, Murata T e Sadda S. Wide-field en face swept-source optical coherence tomography angiography using extended field imaging in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2018; 102:1199–203
- [23] Greig EC, Duker JS e Waheed NK. A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation. *International journal of retina and vitreous* 2020; 6:1–17
- [24] Lei J, Pei C, Wen C e Abdelfattah NS. Repeatability and reproducibility of quantification of superficial peripapillary capillaries by four different optical coherence tomography angiography devices. *Scientific reports* 2018; 8:17866
- [25] Pellegrini M, Cozzi M, Staurengi G e Corvi F. Comparison of wide field optical coherence tomography angiography with extended field imaging and fluorescein angiography in retinal vascular disorders. *PLoS One* 2019; 14:e0214892
- [26] Anvari P, Ashrafkhorasani M, Habibi A e Falavarjani KG. Artifacts in optical coherence tomography angiography. *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 2021; 16:271
- [27] Enders C, Lang GE, Dreyhaupt J, Loidl M, Lang GK e Werner JU. Quantity and quality of image artifacts in optical coherence tomography angiography. *PloS one* 2019; 14:e0210505

- [28] Hormel TT, Huang D e Jia Y. Artifacts and artifact removal in optical coherence tomographic angiography. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2021; 11:1120
- [29] Guo Y, Hormel TT, Xiong H, Wang B, Camino A, Wang J et al. Development and validation of a deep learning algorithm for distinguishing the nonperfusion area from signal reduction artifacts on OCT angiography. *Biomedical optics express* 2019; 10:3257–68
- [30] Yasser I, Khalifa F, Abdeltawab H, Ghazal M, Sandhu HS e El-Baz A. Automated diagnosis of optical coherence tomography angiography (octa) based on machine learning techniques. *Sensors* 2022; 22:2342
- [31] Alam M, Zhao EJ, Lam CK e Rubin DL. Segmentation-Assisted Fully Convolutional Neural Network Enhances Deep Learning Performance to Identify Proliferative Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12:385
- [32] You QS, Guo Y, Wang J, Wei X, Camino A, Zang P et al. Detection of clinically unsuspected retinal neovascularization with wide-field optical coherence tomography angiography. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2020
- [33] Khalid H, Schwartz R, Nicholson L, Huemer J, El-Bradey MH, Sim DA et al. Widefield optical coherence tomography angiography for early detection and objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2021; 105:118–23
- [34] Rodrigues TM, Marques JP, Soares M, Simão S, Melo P, Martins A et al. Macular OCT-angiography parameters to predict the clinical stage of nonproliferative diabetic retinopathy: an exploratory analysis. *Eye* 2019; 33:1240–7

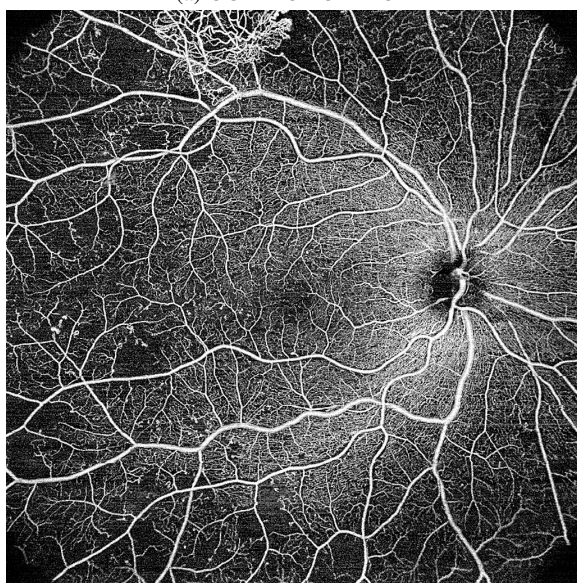
Apêndice



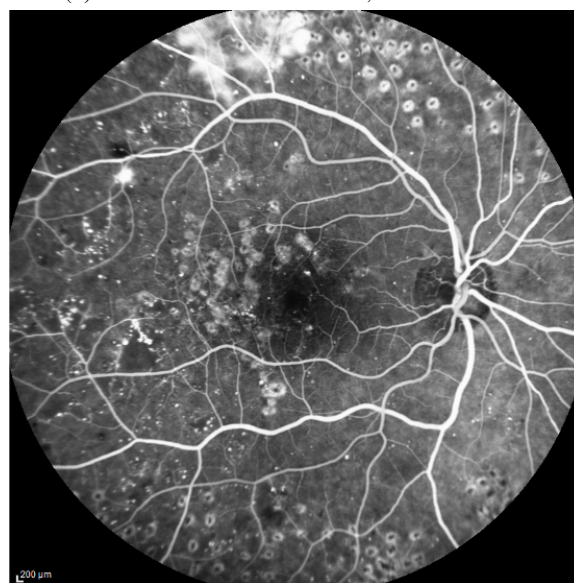
(a) OCTA 15x15mm OE



(b) AF OE 55° centrada à fóvea, fase inicial 36''

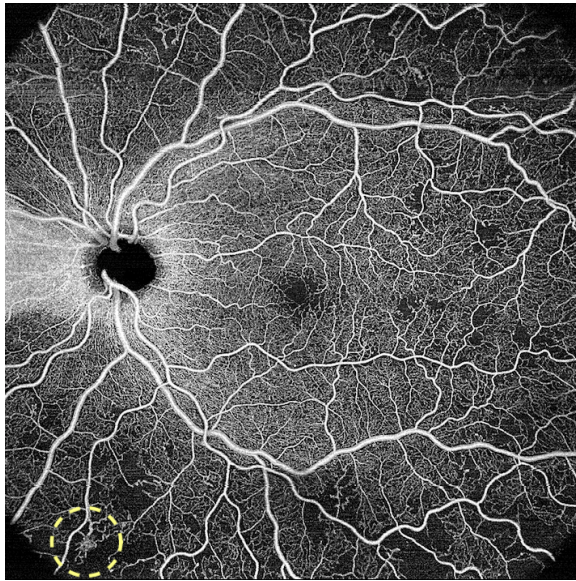


(c) OCTA 15x15mm OD

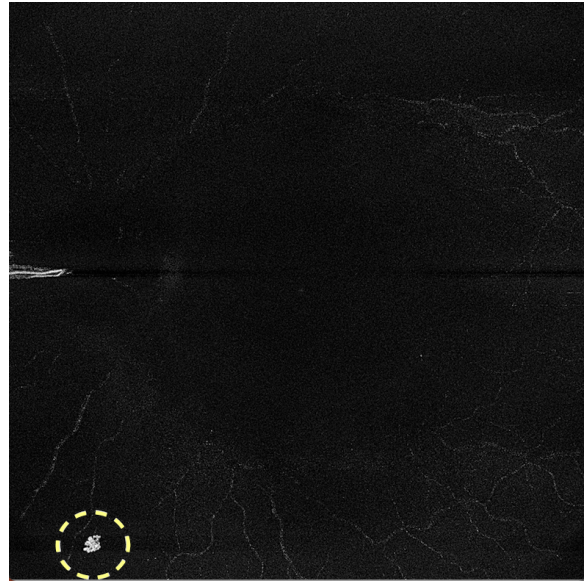


(d) AF OD 55° centrada à fóvea, fase inicial 36''

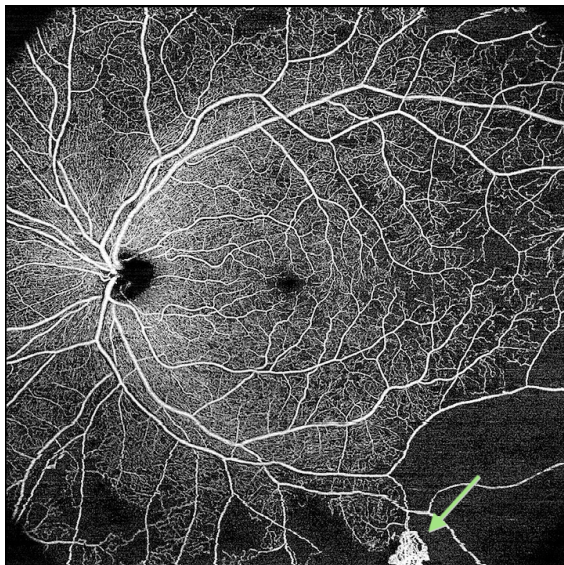
Figura 2 As imagens (a) e (b) correspondem ao olho esquerdo (OE) do mesmo indivíduo com Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) e hemorragia retiniana visível na AF. A presença de sangue bloqueia a emissão de fluorescência e, conseqüentemente, a visualização de estruturas vasculares posteriores à hemorragia. As imagens (c) e (d) correspondem ao olho direito (OD) de outro indivíduo previamente submetido a fotocoagulação a laser. As marcas do procedimento, visíveis na AF, podem impedir uma correta visualização da vascularização da retina nesses locais, como acontece com as áreas de isquemia junto ao neovaso visível na imagem de OCTA, bem delimitadas nesta técnica e praticamente imperceptíveis na angiografia.



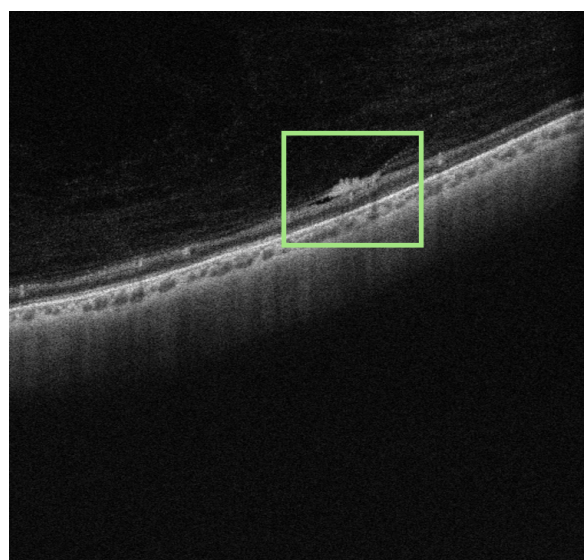
(a) OCTA 15x15mm OE *Retina slab*



(b) OCTA 15x15mm OE *Vitreoretinal Interface (VRI)*

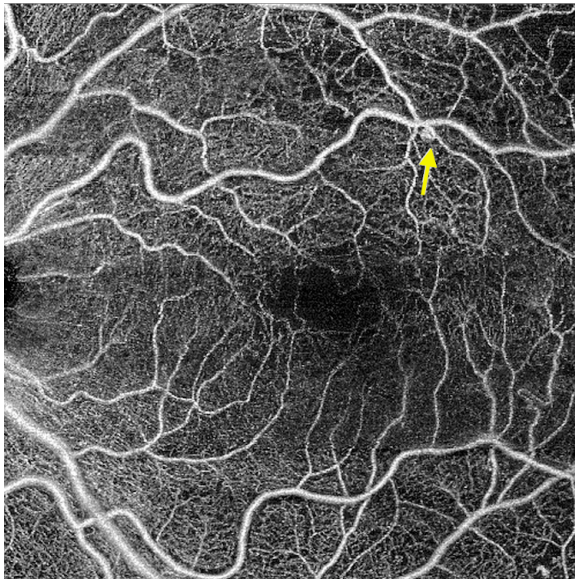


(c) OCTA 15x15mm OD *Retina slab*

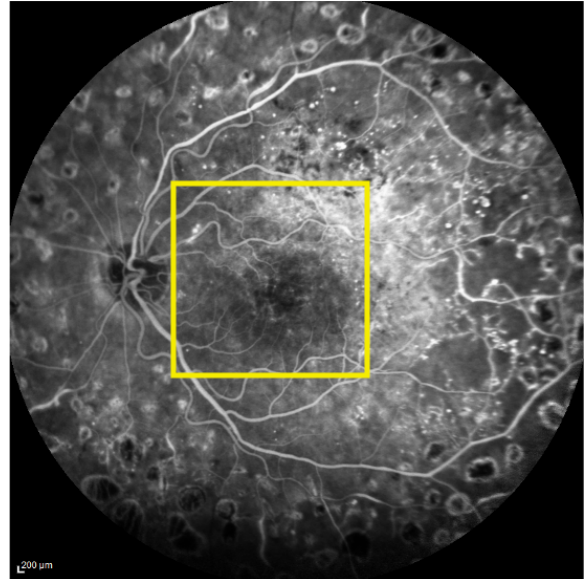


(d) OCT *b-scan*

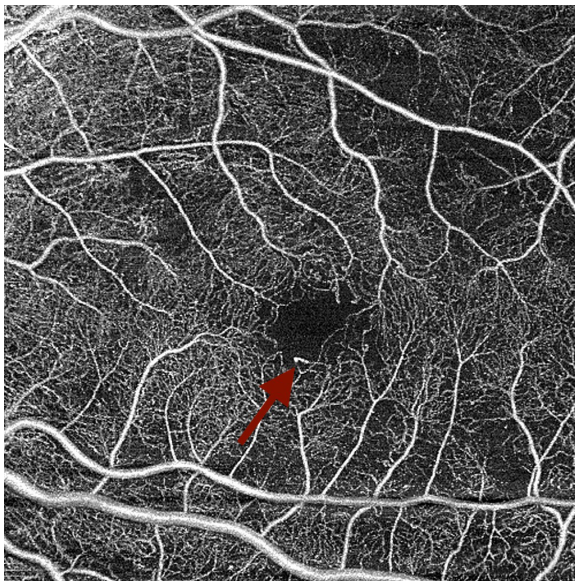
Figura 5 As imagens (a) e (b) correspondem ao olho esquerdo (OE) do mesmo doente com Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) e colocam em evidência uma área de neovascularização em duas opções de segmentação distintas. As imagens (c) e (d) correspondem ao olho esquerdo OE de outro indivíduo e procuram também identificar um nevaso e a sua correspondência na imagem B-scan.



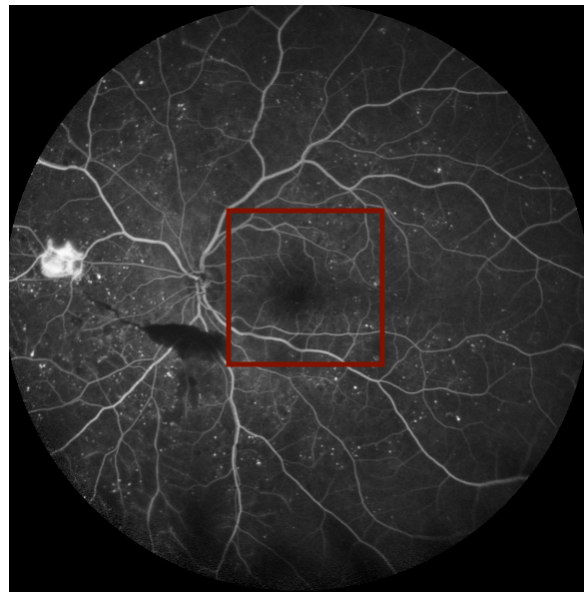
(a) OCTA 6x6mm OE



(b) AF 55° centrada à fóvea OE, 43''



(c) OCTA 6x6mm OE



(d) AF 102° centrada à fóvea OE, 41''

Figura 6 As imagens (a) e (c) colocam em evidência microaneurismas, sacular e fusiforme, respetivamente. Ao lado de cada imagem temos o seu correspondente na angiografia fluoresceínica (AF), onde podemos verificar um maior número de MA, sem o detalhe proporcionado pelo OCTA.

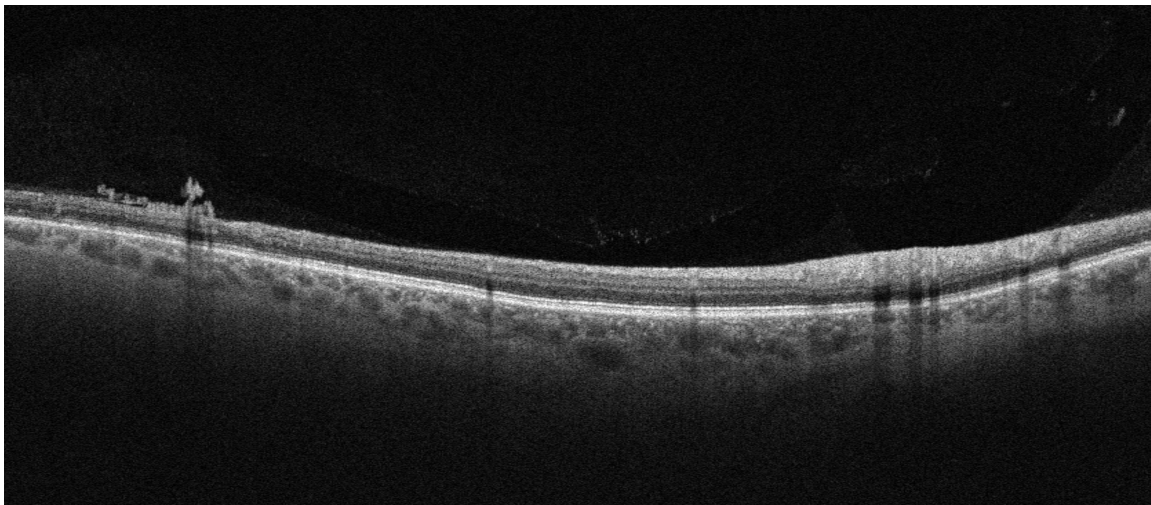


Figura 7 A imagem corresponde ao B-scan da região discutida na **Figura 5c e 5d**. Observa-se uma estrutura anormal que "rompe" através das camadas da retina, ultrapassando a Membrana Limitante Interna (MLI). Essa lesão corresponde a um neovaso NV, confirmando a avaliação dos especialistas.