

TAURINO DOS SANTOS RODRIGUES NETO

Avaliação multimodal com uso de angiotomografia de coerência óptica em
pacientes assintomáticos com síndrome antifosfolípide primária

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cabral Zacharias
Coorientadora: Profa. Dra. Danieli Castro Oliveira
de Andrade

SÃO PAULO
2023

TAURINO DOS SANTOS RODRIGUES NETO

Avaliação multimodal com uso de angiotomografia de coerência óptica em
pacientes assintomáticos com síndrome antifosfolípide primária

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Leandro Cabral Zacharias
Coorientadora: Profa. Dra. Danieli Castro Oliveira
de Andrade

SÃO PAULO
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues Neto, Taurino dos Santos
Avaliação multimodal com uso de angiotomografia
de coerência óptica em pacientes assintomáticos com
síndrome antifosfolípide primária / Taurino dos
Santos Rodrigues Neto. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Leandro Cabral Zacharias.
Coorientadora: Danieli Castro Oliveira de
Andrade.

Descritores: 1.Síndrome antifosfolipídica
2.Angiotomografia de coerência óptica 3.Tomografia
de coerência óptica 4.Retina

USP/FM/DBD-175/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a batalhar pelos meus sonhos, e a minha esposa Karina, que sempre esteve ao meu lado, me incentivando e apoiando no meu crescimento pessoal e profissional.

Dedico este trabalho a Deus. Sem ele nada seria possível.

Agradecimentos

Nesses anos de doutorado, de estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização deste sonho.

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Terezinha e Taurino, pelo apoio e força nos momentos mais difíceis. Seus conselhos e orientações foram inestimáveis em minha formação como pessoa e profissional. Sou profundamente grato por toda ajuda que recebi e espero continuar honrando a confiança que eles depositam em mim.

À minha esposa Karina e Belinha, que me apoiam toda vez que digo que vou iniciar um novo estudo e estão comigo em todos os momentos. Obrigado por acreditarem em mim e por sempre me fazerem enxergar o que há de melhor na vida. Seu amor e companhia foram a luz nos momentos mais difíceis. Sou eternamente grato por ter vocês em minha vida.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Leandro Cabral Zacharias, meu orientador, por sua dedicação e por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho. Sem sua orientação, apoio, confiança e amizade, não somente neste trabalho, mas em todo o caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão às professoras Dras. Eloisa Bonfá e Danieli Castro Oliveira de Andrade, pelo seu valioso apoio, orientação e encorajamento durante todo o meu doutorado. Sem a orientação cuidadosa e a expertise delas, eu não teria sido capaz de completar este trabalho. Seus insights e sugestões foram inestimáveis em minha pesquisa e contribuíram significativamente para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Gostaria de agradecer ao meu amigo Epitácio, por sua amizade e apoio inestimáveis ao longo de todo o meu doutorado. Epitácio tem sido uma verdadeira dupla de pesquisa, escrita e estudo, trabalhando lado a lado comigo durante as horas intermináveis de escrita e revisão. Sua presença constante e sua energia positiva me mantiveram motivado e focado em meu trabalho. Sem a ajuda de Epitácio, não teria sido possível concluir esta tese. Sou profundamente grato pela sua amizade, pelo trabalho em equipe e pela confiança mútua que construímos ao longo desses anos. Espero continuar nossa parceria e amizade por muitos anos vindouros.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão aos pesquisadores Alex, Gustavo e Flávio pela colaboração valiosa em minha pesquisa de doutorado. A experiência e o conhecimento em suas respectivas áreas foram fundamentais para o sucesso de meu trabalho. Agradeço especialmente pela disponibilidade para discussões, sugestões e revisões. Suas contribuições foram inestimáveis e certamente melhoraram a qualidade da minha pesquisa. Agradeço também pelo ambiente agradável que criamos, com discussões sempre produtivas e colaborativas. Sou grato por ter tido a oportunidade de trabalhar com profissionais tão qualificados e dedicados.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha amiga Regina, por todo o suporte, orientação e encorajamento que ela ofereceu não só a mim, mas também a todos os alunos perdidos na difícil estrada do doutorado. A dedicação de Regina em ajudar os alunos a encontrar um caminho e a superar as dificuldades é realmente admirável. Seu conhecimento, experiência e perspicácia foram fundamentais para muitos de nós que, em algum momento, nos sentimos perdidos. Sem dúvida, a generosidade e o apoio de Regina são inestimáveis.

Ao Programa de Pós-graduação em Oftalmologia, em especial ao Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro e a Fundação coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior por disponibilizar todas as ferramentas necessárias para realização e conclusão deste projeto de doutorado.

Sou profundamente grato aos pacientes que dedicaram seu tempo e esforço para participar da minha pesquisa de doutorado. Sem a ajuda e a colaboração deles, não teria sido possível obter os dados e informações necessárias para a conclusão deste estudo. Agradeço pela confiança que depositaram em mim e por permitir que pudéssemos contribuir para o avanço da ciência. Espero que esta pesquisa possa trazer melhorias para a qualidade de vida deles e de outras pessoas.

Por fim, o agradecimento mais importante: agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por estarem sempre comigo, me guiando, iluminando cada passo meu e me abençoando. Obrigado por me darem a fé e a força necessária para lutar e enfrentar todos os obstáculos, sem nunca desistir.

SUMÁRIO



Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	23
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo geral.....	29
2.2	Objetivos específicos.....	29
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	30
3.1	Síndrome antifosfolípide.....	31
3.2	Angiotomografia de Coerência Óptica.....	35
3.3	Microperimetria.....	37
4	MÉTODOS.....	40
4.1	Desenho do estudo.....	41
4.2	Amostra.....	41
4.3	Crítérios de inclusão.....	41
4.4	Crítérios de exclusão.....	41
4.5	Exame oftalmológico e aquisição dos exames de imagens e funcionais....	42
4.6	Protocolo qualitativo e processamento de imagens da angiotomografia de coerência óptica.....	43
4.7	Protocolo de análise e processamento da microperimetria.....	47
4.8	Análise estatística.....	50

5	RESULTADOS.....	51
6	DISCUSSÃO.....	68
7	CONCLUSÃO.....	77
8	REFERÊNCIAS.....	79

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAF	Anticorpos antifosfolípidos
aCL	Anticardiolipina
aGAPSS	Do inglês, <i>adjusted Global Anti Phospholipid Syndrome Score</i>
ART	Do inglês, <i>Automatic Real-time Tracking</i>
AV	Acuidade visual
a β 2GPI	Anti-beta-2 glicoproteína 1
BCEA	Do inglês, <i>bivariate contour ellipse area</i>
CNI	Camada nuclear interna
CV	Campo visual
CVP	Complexo vascular profundo
CVS	Complexo vascular superficial
DLP	dislipidemia
DM	diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
EEG	Equações de estimação generalizadas
EPP	Epiteliopatia pigmentar paquicoroide
EPR	Epitélio pigmentar da retina
GAPSS	Do inglês, <i>Global Anti Phospholipid Syndrome Score</i>
GC	Grupo controle
GPL	Do inglês, <i>IgG Phospholipid Units</i>
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INR	Do inglês, <i>International Normalized Ratio</i>

LA	Do inglês, <i>lupus anticoagulant</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MP	Microperimetria
MPL	Do inglês, <i>IgM Phospholipid Units</i>
OCT	Do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
OCTA	Do inglês, <i>Optical Coherence Angiotomography</i>
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PAMM	Do inglês, <i>Paracentral acute middle maculopathy</i>
PCI	Plexo capilar intermediário
PCP	Plexo capilar profundo
PCS	Plexo capilar superficial
RD	Retinopatia diabética
SAF	Síndrome antifosfolípide
SD-OCT	Do inglês, <i>Spectral Domain-Optical Coherence Tomography</i>
TIFF	Do inglês, <i>Tagged Image File Format</i>
TVP	Trombose venosa profunda
ZAF	Zona avascular foveal

LISTA DE SÍMBOLOS

dB	Decibel
mm ²	Milímetros quadrados
mmHg	Milímetros de mercúrio
µm	Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Angiotomografia de coerência óptica macular do complexo vascular superficial do olho direito (A) e as respectivas imagens pós-processadas (B-E). A imagem é cortada para englobar apenas o complexo vascular da retina (B), então binarizada com o algoritmo de Otsu (C) e segmentada para análise em quatro setores (superior, inferior, nasal e temporal). A zona avascular foveal foi delimitada automaticamente (D) na imagem cortada (B) usando a macro ‘*Level Sets*’ para criar uma imagem da ZAF sem fundo (E) 45
- Figura 2** – Mácula central 2° (4 pontos centrais no quadrado vermelho) e divisão por setores (superior - verde; nasal - roxo; temporal - azul e inferior - verde)..... 49
- Figura 3** – Fluxograma dos pacientes estudados.....53
- Figura 4** – OCTA *en face* demonstrando a vasculatura normal dos complexos capilares superficial (a) e profundo (b). Morfologia macular normal visualizada em corte transversal do OCT (*B-scan*) (c). (d) Retinografia realizada com aparelho MP-3 sobrepondo os valores de sensibilidade obtidos na microperimetria..... 54
- Figura 5** – Paciente 1 (olho esquerdo) - (a)(b) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (setas brancas) dos capilares dos complexos vasculares superficial e profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas na OCT (seta vermelha) 55
- Figura 6** – Paciente 2 (olho direito) - (a) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (seta branca) dos capilares do complexo vascular superficial. (b) OCTA *en face* do complexo vascular profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas no OCT (seta vermelha).....56
- Figura 7** – Paciente 2 (olho esquerdo) - (a) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (seta branca) dos capilares do complexo vascular superficial. (b) OCTA *en face* do complexo vascular profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas no OCT (seta vermelha).....57
- Figura 8** – Paciente 3 (olho direito) - (a)(b) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (setas brancas) dos capilares dos complexos vasculares superficial e profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos

correspondentes às áreas atroficas observadas no OCT (seta vermelha).....58

Figura 9 – Paciente 3 (olho esquerdo) - (a) OCTA en face demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (seta branca) dos capilares do complexo vascular superficial. (b) OCTA en face do complexo vascular profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atroficas observadas no OCT (seta vermelha).....59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com Síndrome Antifosfolípide (SAF) primária.....	60
Tabela 2 – Características clínicas e de imagem multimodal resumidas dos pacientes com Síndrome Antifosfolípide (SAF) primária e exame ocular alterado.....	61
Tabela 3 – Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método <i>high speed</i> segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.....	62
Tabela 4 – Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método <i>high resolution</i> segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.....	63
Tabela 5 – Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da OCTA <i>high speed</i>	64
Tabela 6 – Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da OCTA <i>high resolution</i>	65
Tabela 7 – Descrição dos parâmetros da microperimetria segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.....	66
Tabela 8 – Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da microperimetria.....	67

RESUMO

Rodrigues Neto TS. Avaliação multimodal com uso de angiotomografia de coerência óptica em pacientes assintomáticos com síndrome antifosfolípide primária [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Objetivos: Realizar uma avaliação multimodal, incluindo o uso da angiotomografia de coerência óptica (OCTA), em pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF) primária e sem queixas oculares e comparar com indivíduos saudáveis. **Métodos:** Realizou-se avaliação oftalmológica estrutural e funcional completa por meio da OCTA e exame de microperimetria (MP) em pacientes com SAF primária, acompanhados em um ambulatório terciário de reumatologia. Todas as manifestações oftalmológicas foram registradas e em seguida foi realizada análise estatística para fins comparativos, sendo $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Incluímos 104 olhos de 52 indivíduos (26 pacientes com SAF primária e sem queixas oculares e 26 indivíduos saudáveis). Entre os pacientes com SAF primária, 21 eram do sexo feminino (80,8%) e 21 (80,8%) eram caucasianos. A SAF primária trombótica foi a principal manifestação dos critérios clínicos (100%); 65,4% apresentavam trombose venosa e 34,6% trombose arterial. Critérios obstétricos estavam presentes em 34,6% de todas as pacientes trombóticas com SAF primária. O anticoagulante lúpico esteve presente em todos os pacientes. 19,2% dos pacientes com SAF primária apresentaram achados oftalmológicos versus nenhum dos indivíduos saudáveis. A alteração retiniana mais comum foi a maculopatia média aguda paracentral (PAMM) (3 pacientes, 5 olhos), seguida por depósitos maculares semelhantes as drusas (1 paciente, 2 olhos) e epiteliopatia pigmentar paquicoroide (1 paciente, 1 olho). Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia (DLP) estiveram presentes em 100% dos pacientes com SAF primária e PAMM, enquanto apenas seis pacientes (26,1%) com SAF primária sem PAMM apresentaram esses dois fatores de risco associados. Na avaliação quantitativa da OCTA, evidenciamos que as diferenças entre SAF primária e controles são significativas tanto no complexo vascular superficial (CVS), quanto no complexo vascular profundo (CVP) no

protocolo *high speed* e no CVS no *high resolution*. Na análise dos parâmetros da zona avascular foveal (ZAF), o grupo SAF primária apresentou maior área da ZAF do CVP pelo método *high speed* em comparação ao grupo controle (GC) ($p=0,047$). Na análise quantitativa da MP, o grupo SAF primária apresentou menor sensibilidade retiniana central ($p=0,041$) e global ($p<0,001$) em comparação ao GC, assim como na análise por setores, com exceção apenas do setor inferior. Na avaliação quantitativa da estabilidade de fixação, houve uma tendência de pior estabilidade no subgrupo SAF primária com PAMM em ambos os métodos estudados. **Conclusões:** PAMM foi observada em 11,5% dos pacientes com SAF primária sem queixas oculares prévias. A HAS concomitante com a DLP foram os fatores de riscos mais comuns associados à ocorrência de PAMM em pacientes com SAF primária. Os pacientes com SAF primária apresentaram uma menor densidade vascular e sensibilidade retiniana em relação ao GC, mesmo nos pacientes sem PAMM.

Palavras-chave: Síndrome antifosfolipídica. Angiotomografia de coerência óptica. Tomografia de coerência óptica. Retina.

ABSTRACT

Rodrigues Neto TS. Multimodal evaluation using optical coherence angiotomography in asymptomatic patients with primary antiphospholipid syndrome [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Purpose: To perform a multimodal evaluation, including the use of Optical Coherence Angiotomography (OCTA), in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) without ocular complaints and to compare them with healthy individuals. **Methods:** A complete structural and functional ophthalmological evaluation using OCTA and microperimetry (MP) exam in patients with PAPS, followed at a tertiary rheumatology outpatient clinic, was performed. All ophthalmologic manifestations were recorded and then statistical analysis was performed for comparative purposes, $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** 104 eyes of 52 subjects (26 patients with PAPS without ocular complaints and 26 healthy individuals) were included. Among PAPS patients, 21 were female (80.8%) and 21 (80.8%) were caucasians. Thrombotic PAPS was the main clinical criteria manifestation (100%); 65.4% had venous and 34.6% had arterial thrombosis. Obstetrical criteria were present in 34.6% of all thrombotic PAPS patients. Lupus anticoagulant was present in all patients. 19.2% of PAPS patients presented ophthalmologic findings against none of the healthy individuals. The most common retinal change was paracentral acute middle maculopathy (PAMM) (3 patients, 5 eyes), followed by drusen like deposits (1 patient, 2 eyes) and pachychoroid pigment epitheliopathy (1 patient, 1 eye). Systemic hypertension and hyperlipidaemia were present in 100% of the PAPS patients with PAMM, while only six patients (26.1%) with PAPS without PAMM presented these two risk factors together. In the quantitative OCTA evaluation, we found significant differences between PAPS patients and controls in both the superficial vascular complex (SVC) and deep vascular complex (DVC) in the high-speed protocol, as well as in the SVC in the high-resolution protocol. In the analysis of the foveal avascular zone (FAZ) parameters, the PAPS group had a larger area of FAZ in the DVC using the high-speed method compared to

the control group ($p=0.047$). In the quantitative analysis of the MP, the PAPS group had lower central ($p=0.041$) and global ($p<0.001$) retinal sensitivity compared to the control group, as well as in the sector analysis, with the exception of the inferior sector. In the quantitative evaluation of fixation stability, there was a trend towards worse stability in the PAPS subgroup with PAMM in both studied methods. **Conclusions:** PAMM was observed in 11.5% of PAPS patients with no previous ocular complaints. Systemic hypertension concomitant with hyperlipidemia were the most common associated risk factor for PAMM in patients with PAPS. PAPS patients present lower vascular density and retinal sensitivity compared to the control group, even in patients without PAMM.

Keywords: Antiphospholipid syndrome. Optical coherence angiotomography. Optical coherence tomography. Retina.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por trombose arterial ou venosa e/ou morbidade gestacional, acompanhada da presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico (LA), anticardiolipina (aCL) e/ou anti-beta2 glicoproteína 1 (a β 2GPI). Atualmente é reconhecida como a trombofilia adquirida mais frequente. A SAF é classificada quando pelo menos um critério clínico e um laboratorial estão presentes de acordo com os critérios atualizados de Sapporo/Sidney (MIYAKIS *et al.*, 2006).

A SAF foi classicamente descrita como primária, ocorrendo na ausência de doença sistêmica, ou secundária, ocorrendo no contexto de um distúrbio autoimune sistêmico conhecido, sendo o mais comum o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (VIANNA *et al.*, 1994)

Entre os critérios clínicos temos: trombose vascular (um ou mais episódios de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido que exclua vasculite); morbidade gestacional com a morte recorrente de um ou mais fetos morfológicamente normais, com idade gestacional superior a 10 semanas e com exame de imagem de ultrassonografia ou exame do feto confirmando; nascimento prematuro de feto morfológicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de insuficiência placentária, eclâmpsia ou pré eclâmpsia; três ou mais abortos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional e ausência de anormalidades hormonais ou anatômicas maternas e causas cromossômicas paternas ou maternas excluídas. Os critérios laboratoriais incluem: LA detectado no plasma; aCL IgG ou IgM em títulos moderados (> 40) a altos (> 80); a β 2GPI IgG ou IgM. Devem estar presentes no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas (GÓMEZ-PUERTA; CERVERA, 2014).

O tratamento da SAF envolve uma avaliação minuciosa, na qual qualquer decisão terapêutica confronta-se com o risco de uma cobertura antitrombótica insuficiente ou excessiva. Em casos de risco elevado de complicações associadas a um novo evento

trombótico grave, os níveis de anticoagulação devem ser mantidos mais elevados ou até considerar terapia adjuvante (DANOWSKI *et al.*, 2013).

A SAF está associada a complicações trombóticas arterial e venosa, além de complicações não trombóticas. Praticamente qualquer órgão pode estar envolvido e a apresentação varia de isquemia aguda/crônica e indolente. Os locais mais comuns de trombozes venosas estão nas veias profundas dos membros inferiores, enquanto a circulação cerebral é o sítio arterial mais comumente afetado (LEVINE; BRANCH; RAUCH, 2002).

As complicações oculares na SAF incluem amaurose fugaz, perda de campo visual (CV), diplopia transitória, neuropatia óptica isquêmica, oclusões vasculares da retina e da coróide e retinopatia proliferativa periférica (FRANCO *et al.*, 2020). Cobo-Soriano *et al.* (1999), evidenciou alta prevalência de anticorpos relacionados à SAF em pacientes com retinopatia vaso-oclusiva sem fatores de risco convencionais e a importância de uma avaliação sistemática para SAF nesse grupo de pacientes, dadas as implicações diagnósticas e terapêuticas. Existem poucos relatos de casos associando a SAF primária com maculopatia média aguda paracentral (PAMM), uma alteração vascular caracterizada por oclusão capilar localizada com isquemia do plexo capilar retiniano profundo, ocasionando danos estruturais e funcionais da retina. A alteração estrutural pode ser detectada pela tomografia de coerência óptica (OCT) e pela angiotomografia de coerência óptica (OCTA) (TRESE *et al.*, 2017). Testes funcionais, como a microperimetria (MP), identificam áreas retinianas com redução de sensibilidade localizada (KHAN *et al.*, 2012).

A OCT é uma tecnologia de aquisição de imagens capaz de exibir a morfologia retiniana com alta resolução, em tempo real e sem contato direto com o olho para a aquisição das imagens. A OCT de domínio espectral (SD-OCT) utiliza um laser como fonte de luz, que permite obter imagens com resolução axial de aproximadamente 3 micrômetros (μm), possibilitando realizar uma avaliação qualitativa e quantitativa da retina de forma detalhada e precisa (HUANG *et al.*, 1991; JIA *et al.*, 2012; PULIAFITO *et al.*, 1995).

O aumento da velocidade de aquisição e melhora na qualidade de resolução das imagens permitiram que a OCT avançasse a ponto de possibilitar a geração de imagens dinâmicas. A OCTA fornece imagens dos vasos sanguíneos da retina e coróide, *in vivo* e sem injeção intravenosa de corantes exógenos. A tecnologia da OCTA utiliza mudanças nos sinais ao longo do tempo causadas pelas partículas em movimento (predominantemente de eritrócitos), em contraste com o sinal do tecido estrutural que permanece estável. Para diferenciar as partículas móveis do tecido estático, as varreduras transversais são repetidas e realizadas no mesmo local. Mudanças temporais no sinal da OCT em exames adjacentes causados por partículas em movimento geram o contraste que permite a visualização da microvasculatura (DE CARLO *et al*, 2015).

A retina apresenta um duplo suprimento sanguíneo. A porção externa (composta pelas camadas fotorreceptoras, nuclear externa e epitélio pigmentar da retina (EPR)) é predominantemente vascularizada pelos coriocapilares da coróide, enquanto a porção interna (composta pelas demais camadas retinianas), pela vasculatura capilar da retina. Na região parafoveal, os plexos capilares da retina estão organizados em um sistema de três camadas capilares: plexo capilar superficial (PCS), plexo capilar intermediário (PCI) e plexo capilar profundo (PCP). Cada plexo capilar se autorregula independentemente (DE CARLO *et al*, 2015). O exame da OCTA permite uma avaliação detalhada de cada plexo vascular, auxiliando no diagnóstico das doenças vasculares da retina (KOUSTENIS *et al*, 2017).

A MP é um teste funcional que tem se mostrado como um exame promissor para o rastreamento das doenças maculares. É um método psicofisiológico que avalia com precisão a sensibilidade retiniana dentro do CV central. O MP-3[®] (NIDEK Co. Ltd, Aichi, Japan) é um microperímetro que mede a sensibilidade perimétrica projetando estímulos luminosos diretamente na retina, diferentemente de perímetros computadorizados (como a perimetria Humphrey - Humphrey-Zeiss, Alemanha) que os projeta em uma tela. A posição da retina é automaticamente rastreada (*eye-tracker*) através de reparos anatômicos e uma imagem

infravermelha é continuamente reavaliada para a captação de movimento. Dessa forma, o ponto retiniano estimulado para cada alvo luminoso é determinado precisamente. O MP-3 mostra-se uma peça importante na avaliação multimodal de técnicas de imagem retiniana, com bom padrão de reprodutibilidade para sensibilidade retiniana e alta sensibilidade para detecção de escotomas em doenças maculares (PALKOVITS *et al*, 2018).

Relatos de alterações precoces na microvasculatura retiniana de pacientes com SAF e sem queixas oculares ainda não foram descritos na literatura. Avaliar possíveis manifestações precoces na microvasculatura retiniana desses pacientes poderia evitar complicações oftalmológicas com risco de perda visual profunda ou mesmo outros eventos trombóticos mais graves. Além disso, alterações vasculares retinianas assintomáticas podem estar potencialmente ligadas à gravidade da doença e ter implicações terapêuticas sistêmicas. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre manifestações oftalmológicas em pacientes com SAF primária e sem queixas oculares, por meio de avaliação multimodal, incluindo o uso da OCTA e MP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma avaliação multimodal retiniana, incluindo o uso da angiotomografia de coerência óptica e microperimetria, em pacientes com síndrome antifosfolípide primária sem queixas oculares e comparar com indivíduos saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

Analisar separadamente os resultados dos exames realizados:

1. Avaliar qualitativamente os exames em busca de identificar possíveis alterações maculares.
2. Descrever as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com SAF primária e identificar possíveis associações com os achados oculares.
3. Comparar a densidade vascular macular média dos complexos superficiais e profundos dos pacientes com SAF primária com o grupo controle.
4. Comparar a densidade vascular macular por setores (superior, nasal, inferior e temporal) dos complexos superficiais e profundos dos pacientes com SAF primária com o grupo controle.
5. Comparar a zona avascular foveal, incluindo a medida da sua área e circularidade, dos pacientes com SAF primária com o grupo controle.
6. Comparar a sensibilidade macular média na MP, bem como a média de sensibilidade por setores (superior, nasal, inferior e temporal) dos pacientes com SAF primária com o grupo controle.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Síndrome antifosfolípide

Descrita pela primeira vez em 1983 pelo professor Graham Hughes (HUGHES, 1983), SAF é uma doença autoimune rara, com uma incidência estimada de 1 a 2 novos casos por 100.000 indivíduos/ano e prevalência de 40-50 casos por 100.000 indivíduos (DURCAN; PETRI, 2017). Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos que incluem LA, aCL e/ou a β 2GPI. O aCL é dirigido à cardiolipina, que é um fosfolípido contido nas membranas celulares, e o a β 2GPI à β 2 glicoproteína 1, um fator de ligação da cardiolipina. Por último, o LA é uma classe heterogênea de imunoglobulinas que se ligam a complexos formados por fosfolípidos negativamente carregados e a proteínas, resultando no prolongamento dos tempos de coagulação dependentes de fosfolípidos. Os AAF podem ser um fenômeno transitório, relacionados a infecções virais, bacterianas ou parasitárias e podem estar presentes em indivíduos saudáveis, principalmente em idosos (SCHREIBER *et al.*, 2018). Portanto, o diagnóstico de SAF é baseado na combinação da detecção de AAF circulantes em duas ocasiões distintas, com pelo menos 12 semanas de intervalo, e na presença de pelo menos uma característica clínica (trombose vascular e/ou complicações obstétricas), de acordo com os critérios atualizados de Sapporo/Sidney (MIYAKIS *et al.*, 2006).

Para o diagnóstico de SAF, os pacientes devem preencher pelo menos um dos critérios clínicos e pelo menos um dos laboratoriais citados abaixo (MIYAKIS *et al.*, 2006).

Critérios clínicos:

- Trombose vascular
 - ≥ 1 episódio clínico de trombose arterial, venosa e/ou de pequenos vasos. A trombose deve ser objetivamente confirmada por exame de imagem ou histopatológico. Se a confirmação histopatológica for usada, a trombose deve estar presente sem inflamação da parede do vaso.

- Morbidade gestacional
 - ≥ 1 morte inexplicada ≥ 10 semanas de gestação, de um feto morfologicamente normal, documentada por ultrassonografia ou por exame direto do feto.
 - ≥ 1 parto prematuro de um feto morfologicamente normal < 34 semanas de gestação por causa de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia grave (definida de acordo com as definições padrões) ou características reconhecidas de insuficiência placentária.
 - ≥ 3 abortos espontâneos, consecutivos e inexplicados com < 10 semanas de gestação, com fatores maternos e paternos excluídos (como anormalidades anatômicas, hormonais ou cromossômicas).

Critérios laboratoriais:

A presença de anticorpos antifosfolídeos em ≥ 2 ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, conforme demonstrado por ≥ 1 dos seguintes:

- Presença de LA no plasma.
- Título médio a alto de anticorpos aCL (> 40 GPL ou MPL, ou $> 99^{\circ}$ percentil) de isotipos de imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina M (IgM). GPL e MPL são unidades arbitrárias; 1 GPL ou MPL refere-se a 1 μg de anticorpo IgG ou IgM, respectivamente. O valor exato depende do ensaio.
- Anticorpos $\alpha\beta 2\text{GPI}$ dos isotipos IgG ou IgM presentes no plasma.

A trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores é a manifestação mais frequente da SAF, com prevalência de 39%. Embora a trombose arterial seja menos comum que TVP, geralmente é mais grave e com risco de vida. De fato, 20% dos indivíduos com SAF desenvolveram um acidente vascular cerebral e 11% desenvolveram um ataque isquêmico transitório (CERVERA *et al.*, 2002). A SAF obstétrica pode estar associada a várias complicações gestacionais, sendo o aborto recorrente com menos de 10 semanas de gestação a mais frequente. A morbidade gestacional materna da SAF consiste em

pré-eclâmpsia e eclâmpsia (ALIJOTAS-REIG *et al.*, 2015). Além disso, a SAF pode estar associada a uma ampla variedade de outros sinais clínicos e envolvimento de outros órgãos, incluindo alterações oftalmológicas.

O envolvimento ocular na SAF primária inclui um amplo espectro de manifestações do segmento anterior e posterior, e sua prevalência varia amplamente na literatura, de 5 a 88% (FRANCO *et al.*, 2020). O segmento anterior do olho não é comumente envolvido, sendo a esclerite, ceratite filamentar e irite as alterações mais descritas (TAKKAR *et al.*, 2018; ALLAM; ALI, 2017; MONTEHERMOSO; MEJIA, 2010). Outros achados já foram relatados como telangiectasia dos vasos conjuntivais, olho seco, episclerite, ceratite limbar e uveíte hipertensiva. O segmento posterior do olho (retina, coroide e nervo óptico) é descrito como o mais frequentemente acometido nos casos de SAF com achados oculares (UTZ; TANG, 2011). As oclusões vasculares retinianas, sejam arteriais e/ou venosas, são as alterações mais descritas (COBO-SORIANO *et al.*, 1999; ZHU, W *et al.*, 2015; RUMELT ; REHANY, 1999). Retinopatia por estase venosa (DURRANI; GORDON; MURRAY, 2002), hemorragia vítrea (MARIOTTI, *et al.*, 2014), hemorragias intrarretinianas (MARIOTTI, *et al.*, 2014), vasculite retiniana (KURZ, 2012; TURAKA, *et al.*, 2012), manchas algodinosas (MARIOTTI, *et al.*, 2014; TRAN, *et al.*, 2017), neovascularização (ACHESON, *et al.*, 1991) periflebite retiniana difusa (WOOD; WONG, 2016), infarto de coroide (ANG; YAP; FAM, 2000) e embolização de coroide inexplicada (TSIRONI, *et al.*, 2006) já foram descritos como relatos de caso. Trese *et al.* (2017), descreveram o primeiro caso de PAMM como manifestação de SAF, em paciente sintomático com escotoma central.

Para a estratificação do risco de recorrência em prever trombose e perda gestacional foi desenvolvido o *Global Anti Phospholipid Syndrome Score* (GAPSS). O GAPSS leva em consideração o perfil do AAF e os fatores de risco para doenças cardiovasculares independentes. Essa escala sugere ser clinicamente útil na identificação de pacientes com maior risco em desenvolver manifestações clínicas de SAF, o que permite ações direcionadas

e preventivas. (SCIASCIA, S. *et al.*, 2013). Como o anticorpo anti-fosfatidilserina/protrombina não é rotineiramente testado na maioria dos laboratórios clínicos, sua inclusão como pontuação restringe o seu uso. Um modelo ajustado dessa pontuação, *adjusted Global Anti Phospholipid Syndrome Score* (aGAPSS), exclui o anticorpo anti-fosfatidilserina/protrombina e também é capaz de estratificar os pacientes, sendo amplamente aplicável na prática clínica diária. A escala varia de 0 a 17 e quanto maior é a pontuação, maior o risco de trombose (SCIASCIA, *et al.*, 2015; FERNANDEZ MOSTEIRIN, *et al.*, 2017; RADIN, *et al.*, 2019).

- Escala aGAPSS:
 - Presença de dislipidemia (DLP): 3 pontos
 - Presença hipertensão arterial sistêmica (HAS): 1 ponto
 - aCL IgG/IgM positivo: 5 pontos
 - a β 2GPI IgG/IgM positivo: 4 pontos
 - LA positivo: 4 pontos

A positividade do LA é considerada o fator de risco mais importante para eventos trombóticos relacionados à SAF. No entanto, os testes para todos os três anticorpos devem ser realizados para definir o perfil completo de anticorpos de um paciente e definir o risco de desenvolver eventos relacionados a SAF (MIYAKIS, *et al.*, 2006; DEVREESE; PEERLINCK; HOYLAERTS, 2010; DEVREESE; PEERLINCK; HOYLAERTS, 2011). Evidências têm mostrado que pacientes com mais de um teste positivo, particularmente aqueles que são triplo positivos, mostram associação mais forte com SAF trombótica e recorrência de trombose (MUSTONEN, *et al.*, 2014; PENGO, *et al.*, 2011).

A terapia de anticoagulação é considerada o pilar do tratamento. No entanto, os agentes ideais e a intensidade terapêutica permanecem em debate. O manejo da terapia depende das manifestações clínicas, do perfil de AAF e dos fatores de risco cardiovasculares concomitantes. Apesar da escassez de estudos sobre a influência do tratamento da HAS, DLP,

diabetes mellitus (DM) e cessação do tabagismo em pacientes com SAF, estas são medidas consideradas vitais para reduzir o risco de trombose futura. A taxa de recorrência de eventos trombóticos em indivíduos não tratados após os primeiros eventos não provocados é alta e varia de 19% a 29% ao ano (RUIZ-IRASTORZA; HUNT; KHAMASHTA, 2007). Portanto, fazer o diagnóstico precoce e tratar de forma adequada, minimiza as morbidades decorrentes da doença, incluindo as alterações oculares.

3.2 Angiotomografia de Coerência Óptica

A OCTA surgiu nos últimos anos como uma modalidade de imagem não invasiva, útil para acessar a vasculatura ocular. Resumidamente, consiste em aquisições repetidas de OCT no mesmo local da retina e coroide, permitindo a avaliação de toda a luz refletida e suas mudanças temporais causadas pela movimentação de partículas de sangue dentro dos vasos. Utilizando um algoritmo de processamento de imagem, é possível criar uma imagem frontal da rede vascular na região analisada, que também pode ser segmentada em diferentes complexos vasculares (SPAIDE et al., 2018).

Muito progresso foi feito após o desenvolvimento da OCTA para reduzir erros de aquisição, como software de aquisição mais rápida, sistema de rastreamento ocular e melhor resolução de imagem. No entanto, é importante considerar suas limitações, sendo as principais: tempo prolongado para captação das imagens, principalmente quando são analisadas áreas maiores; impossibilidade de detectar extravasamento vascular ou anormalidades de permeabilidade; variações significativas entre diferentes softwares e artefatos na imagem (SPAIDE et al., 2018). A interpretação das imagens da OCTA foi principalmente focada em uma análise qualitativa. No entanto, a análise quantitativa da rede vascular trouxe informações valiosas no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de pacientes (YAO et al., 2020; BORRELLI et al., 2020).

A análise qualitativa da OCTA fornece com precisão informações sobre o aspecto anatômico da rede vascular retiniana e coroidal, bem como auxilia na localização de membranas neovasculares (KOUSTENIS *et al.*, 2017; LUPIDI *et al.*, 2018). Outros achados observados no exame são os microaneurismas, que podem ser observados na OCTA nos complexos superficial e profundo (QUERQUES *et al.*, 2021). Desempenha também um papel de grande importância na detecção de áreas de não perfusão capilar, como ocorre nas oclusões vasculares (KHODABANDEH *et al.*, 2018).

A análise quantitativa de imagens da OCTA maculares depende da qualidade da imagem adquirida. Alguns autores sugerem que ruídos e descontinuidades dos vasos podem ter impacto significativo nos parâmetros quantitativos. Portanto, imagens com distorções significativas precisam ser removidas (ZHANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021).

Poucos aparelhos da OCTA possuem programas de medição automática incorporados, obrigando estudos clínicos a normalmente empregar o uso de programas de processamento de imagens de domínio público, como o FIJI/ Image J (Institutos Nacionais of Health, Bethesda, MD), para calcular a densidade vascular por meio de métodos de binarização (BAHADARKHAN; KHALIQ; SHAHID, 2016). A binarização consiste em transformar as imagens em tons de preto e branco, onde todo elemento de imagem (*PIXEL*) branco é considerado vaso e o preto é considerado área avascular. As medições quantitativas da OCTA são altamente dependentes do resultado da binarização (UJI *et al.*, 2017). Diferenças nas metodologias de limiar de binarização demonstraram influenciar a quantificação final dos valores da OCTA em olhos saudáveis. Algoritmos automatizados, como o Otsu, devem ser preferidos para análise de imagens da OCTA. O método de Otsu minimiza a variação entre as estruturas de primeiro e segundo plano no histograma da imagem (TERHEYDEN *et al.*, 2020). Em estudo anterior avaliando diferentes métodos de binarização em pacientes com retinopatia diabética (RD), a imagem obtida pelo limiar “Otsu global” foi a que apresentou melhor qualidade (BORRELLI *et al.*, 2021). No entanto, algoritmos diferentes não são

intercambiáveis e os resultados de cada algoritmo podem diferir significativamente, sendo necessário uma melhor padronização metodológica para comparar adequadamente os achados entre diferentes estudos (TURAKA *et al.*, 2012).

As imagens da OCTA *en face* podem ser utilizadas para calcular a densidade vascular dos complexos da retina, complexo vascular superficial (CVS) e complexo vascular profundo (CVP) da área macular, além de permitir mensurar a zona avascular foveal (ZAF). Capturar todos os pontos dos limites da ZAF no modo de medição manual pode ser um trabalho muito exaustivo e demorado. A segmentação manual aparece muito mais próxima de um círculo e com margens mais suavizadas do que os algoritmos automatizados, resultando em menor medida de contorno (perímetro) e maior circularidade (LIN *et al.*, 2020). A área da ZAF do mesmo olho pode ter medidas diferentes dependendo do dispositivo da OCTA usado para obtenção da imagem (MAGRATH *et al.*, 2016; SHIIHARA *et al.*, 2017). Dessa forma, não seria adequado utilizar a área obtida pelos diferentes aparelhos de OCT como parâmetro da ZAF em ensaios clínicos.

Em estudos recentes, a forma da ZAF na imagem da OCTA demonstrou ser um bom indicador de patologia retiniana. A circularidade da ZAF em olhos com RD foi significativamente diferente de olhos controle normais (KRAWITZ *et al.*, 2017; TANG *et al.*, 2017). A circularidade é um descritor de forma que pode indicar matematicamente o grau de similaridade da ZAF com um círculo perfeito. Um valor de 1,0 designa um círculo perfeito e à medida que o valor de circularidade diminui, a forma é cada vez menos circular. A circularidade é definida pela equação: $\text{circularidade} = 4\pi \times (\text{área}/\text{perímetro}^2)$.

3.3 Microperimetria

A MP é um teste funcional muito útil para compreensão e seguimento terapêutico das doenças maculares, pois permite uma correlação exata entre as alterações estruturais e a anormalidade funcional correspondente (RATRA *et al.*, 2012; LAISHRAM, 2017). É um

método psicofísico rápido, seguro e não invasivo, que estima com precisão a sensibilidade retiniana em um determinado ponto macular por realizar a fixação na própria retina. Essa é uma diferença fundamental entre o CV automatizado e a MP na avaliação da sensibilidade retiniana. No CV, os estímulos são projetados em uma tela na frente do olho e a manutenção da fixação pode estar prejudicada nos casos de fixação instável ou excêntrica, como ocorre nas patologias maculares. Na MP, os estímulos são projetados diretamente na retina e o teste-reteste de um mesmo ponto é monitorado pela tecnologia de rastreamento ocular, minimizando assim o impacto de uma fixação deficitária e também fornecendo uma imagem fundoscópica com as medidas da sensibilidade retiniana (MARKOWITZ; REYES, 2013).

Nos últimos anos, a MP rapidamente se tornou um método mais acessível e reprodutível para avaliar a função visual (ACTON; GREENSTEIN, 2013). O Nidek MP-1 foi um dos primeiros microperímetros a se tornar comercialmente disponível e demonstrou ser clinicamente útil na avaliação de várias patologias retinianas maculares (VUJOSEVIC *et al.*, 2006; YAMAIKE *et al.*, 2007; MIDENA *et al.*, 2007). Mais recentemente, um novo microperímetro com rastreamento de imagem de fundo aprimorado (MP-3, NIDEK Co. Ltd, Aichi, Japan) tornou-se disponível. O sistema é composto por uma câmera de fundo de olho não midriático e campo de visão de 45°. Durante a medição, uma imagem infravermelha é usada para captura de movimento. Em contraste com os dispositivos anteriores, a frequência de rastreamento é de 30 Hz, o que significa que a fixação adequada e a posição correta da área estimulada são avaliadas 30 vezes por segundo. O rastreador ocular compensa os movimentos oculares durante o teste e garante que exista correspondência ponto a ponto entre o estímulo e a localização retiniana medida durante o teste. O instrumento realiza a correção de uma ampla gama de erros de refração (de -25 a +15 dioptrias) (PALKOVITS *et al.*, 2018).

Os parâmetros críticos que influenciam os valores do limiar de sensibilidade em indivíduos normais são a localização do estímulo e a idade. Portanto, esses parâmetros devem ser levados em consideração ao interpretar os resultados em olhos saudáveis e patológicos.

Alguns fatores patogênicos de origem pré-retiniana, ou seja, redução do tamanho da pupila, opacidades de meios e perda neural têm sido propostos para explicar essa redução da sensibilidade retiniana relacionada à idade (LACHENMAYR *et al.*, 1994; JOHNSON; ADAMS; LEWIS, 1989). Existem estudos relatando regressão linear relacionada à idade no aparelho MP-1, no entanto isto ainda não está bem estabelecido no MP-3. Em estudos anteriores utilizando o MP-1, a sensibilidade à luz reduziu linearmente com a idade em indivíduos normais. Os valores de limiares normais obtidos com o MP-3 não podem ser comparados atualmente com os obtidos com o MP-1, pois a intensidade dos estímulos na máquina varia de 0 dB a 20 dB, o que é inferior ao estímulo MP-3 cuja faixa dinâmica varia entre 0 dB a 34 dB, portanto os estudos devem idealmente levar em consideração exames realizados em um microperímetro da mesma marca e modelo ao se realizar ou propor comparações (SHAH; CHALAM, 2009; MIDENA; VUJOSEVIC; CAVARZERAN, 2010).

Apesar do MP-3 ter se mostrado uma ferramenta bastante útil na avaliação funcional macular, existe em nosso meio escassez de dados normativos e valores de referência de acordo com a idade para a sensibilidade retiniana. (LAISHRAM, 2017).

4 MÉTODOS

4.1 - Desenho do estudo

Estudo transversal, observacional e descritivo seguiu os preceitos da declaração de Helsinque (1996) e do código de Nuremberg (1947), bem como as normas de pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidas na resolução 196/96 do conselho nacional de saúde e aprovação do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Todos os indivíduos deram seu consentimento informado por escrito antes de se inscrever no estudo. Este estudo foi realizado de dezembro de 2019 a agosto de 2021.

4.2 - Amostra

Pacientes com SAF primária acompanhados regularmente a cada 2 meses nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram convidados a participar e selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão do estudo. O diagnóstico de SAF primária foi baseado nos critérios de classificação de Sapporo/Sidney atualizados (MIYAKIS *et al.*, 2006). Todos os pacientes com SAF foram anticoagulados com warfarina de acordo com o local da trombose: venosa International Normalized Ratio (INR) (2-3) e arterial (INR 3-4) ou (INR 2-3 mais aspirina).

4.3 - Critérios de inclusão

Para ser incluído, o sujeito tinha que ter idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de SAF primária trombótica.

4.4 - Critérios de exclusão

Pacientes com queixas de dificuldade visual foram excluídos. Os critérios de exclusão foram: presença de qualquer outra doença autoimune sistêmica, DM, doença sistêmica

crônica grave, cirurgia cerebral prévia, cirurgia ocular, doenças oculares que pudessem afetar a retina, coróide ou nervo óptico (retinopatias, uveítes, neuropatias ópticas ou outras anormalidades), alta miopia (comprimento axial $> 26,5$ mm ou refração esférica $< - 6$ dioptrias), alta hipermetropia (refração esférica $> + 6$ dioptrias) ou refração cilíndrica $> \pm 3$ dioptrias, pressão intraocular > 21 mmHg, opacificação dos meios que impedissem um exame adequado e de boa qualidade nas imagens de OCT e OCTA (opacidades da córnea, opacidades cristalínianas >2 de acordo com o Lens Opacities Classification System III e opacidades vítreas) (CHYLACK, 1993) e acuidade visual (AV) melhor corrigida pior que 20/25.

O grupo controle (GC) sem SAF foi pareado por sexo e idade com o grupo SAF primária, seguindo os mesmos critérios de exclusão.

4.5 - Exame oftalmológico e aquisição dos exames de imagens e funcionais

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo avaliação da AV, biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia, biometria ocular para medida do comprimento axial (IOL Master 500; Carl Zeiss Meditec, Alemanha), OCT, OCTA e MP. Em todos os pacientes, as pupilas foram dilatadas com colírio de tropicamida a 1% após medidas da AV, para realização de exame de fundo de olho e aquisição das imagens de OCT e OCTA com boa qualidade. As varreduras de OCT de domínio espectral foram adquiridas usando o módulo SPECTRALIS® OCT (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Alemanha). Foram utilizados os protocolos de varredura macular com determinada repetição de cada imagem para cada tipo de aquisição, denominado Automatic Real-time Tracking (ART), com índice de qualidade de aquisição de pelo menos 25. Imagens com muitos artefatos devido ao movimento, projeção, vasos duplicados ou distorções foram readquiridas e todas as varreduras foram revisadas manualmente para garantir a segmentação adequada.

4.6 - Protocolo qualitativo e processamento de imagens da angiotomografia de coerência óptica

O protocolo macular consistiu em uma angiotomografia de 10°x10° e 20°x20° (512 *A-scan/B-scan* e 512 *B-scan/volume*) centrada na fóvea. A localização do centro foveal foi confirmada pelo cruzamento dos exames de OCT associados à imagem obtida da OCTA. As imagens de OCTA *en face* do CVS e do CVP foram geradas usando a segmentação automática das camadas retinianas pelo software Spectralis. Os limites superior e inferior da CVS foram, respectivamente, a membrana limitante interna e 17 µm acima da borda inferior da camada plexiforme interna. Os limites superior e inferior do CVP foram definidos, respectivamente, como 17 µm acima da borda inferior da camada plexiforme interna e a porção mais externa da camada plexiforme externa (HSU *et al.*, 2019).

As imagens foram revisadas por dois examinadores independentes. Os exames de baixa qualidade foram excluídos das análises se algum dos seguintes critérios fosse atendido: (1) imagens com nitidez prejudicada; (2) sinal de baixa intensidade causado por artefatos; (3) artefatos de movimento, visíveis como padrões de vasos irregulares; e (4) imagens com a fóvea descentralizada. As discrepâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso ou por análise de um terceiro revisor experiente.

As imagens da OCTA *en face* foram usadas para calcular a ZAF e a densidade vascular de todos os complexos (CVS e CVP da área macular) usando o software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA; disponível em <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>). Os relatórios da OCTA do CVS e CVP macular foram exportados do aparelho no formato *Tagged Image File Format* (TIFF) e cortados em 962 x 962 *pixels* centrados na fóvea (figura 1A-B). Posteriormente, as imagens foram binarizadas para preto e branco usando um método de limiar global (Otsu) para análise de densidade vascular (figura 1C). Os *pixels* brancos foram considerados como vasos e a densidade global foi calculada dividindo-se a área ocupada pelos vasos, pela área total de

interesse em quatro setores (superior, inferior, nasal e temporal). Foi utilizado um macro (sequência de comandos e funções armazenadas em um módulo de arquivo, que pode ser utilizado sempre que precisar realizar uma tarefa de repetição sequencial) para analisar o CVS e o CVP macular de múltiplas imagens da OCTA. As ZAF do CVS e do CVP foram automaticamente delimitadas (figura 1D) e segmentadas (figura 1E) a partir da imagem da OCTA macular recortada (figura 1B) usando a macro *Level Sets*, que compara progressivamente diferenças de *pixels* entre os *pixels* vizinhos e converge para o limite onde as diferenças são as mais altas (disponível em https://imagej.net/Level_Sets). A macro *Level Sets* mede e gera automaticamente as métricas da ZAF (área, perímetro e circularidade).

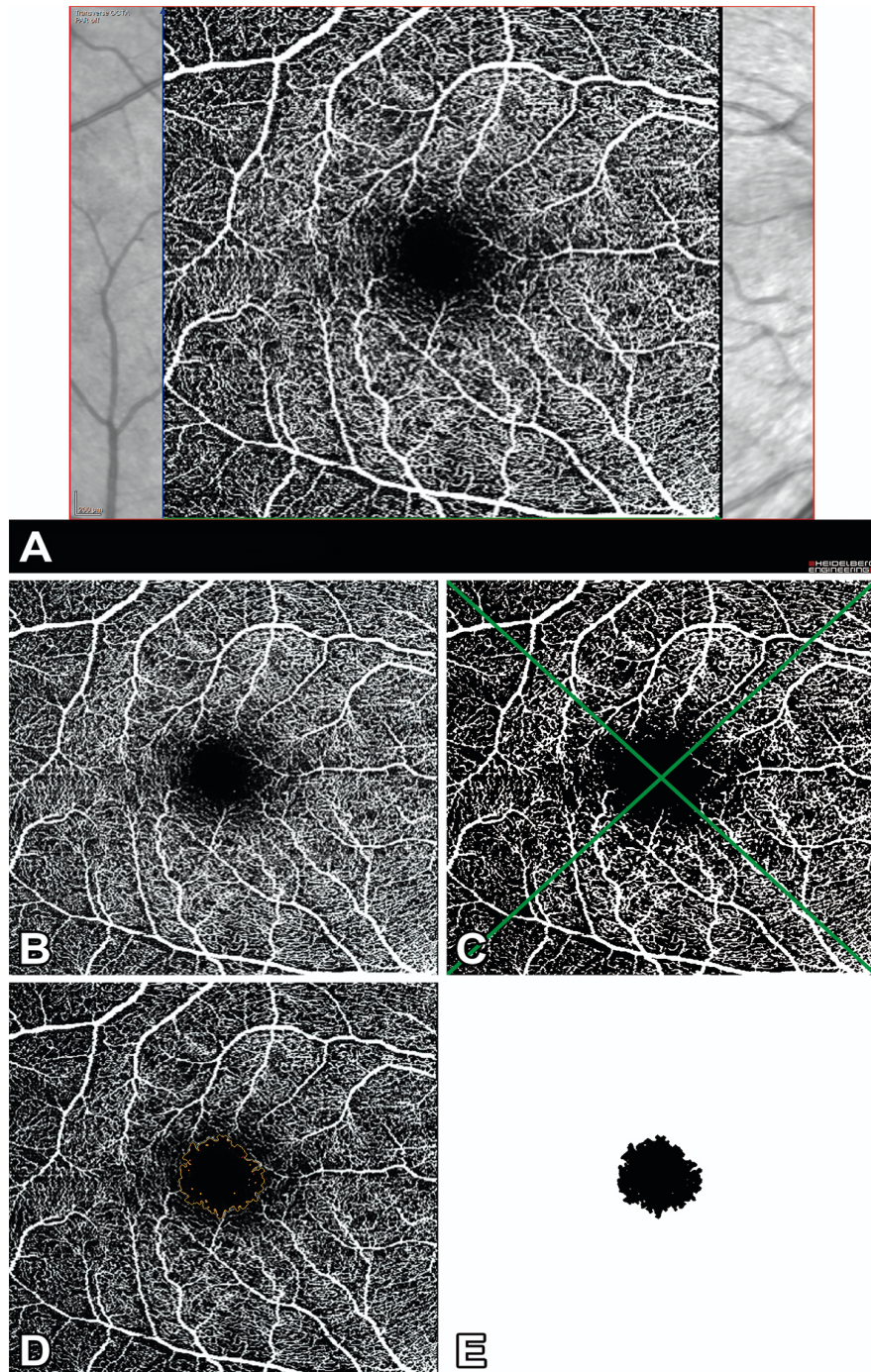


Figura 1 - Angiotomografia de coerência óptica macular do complexo vascular superficial do olho direito (A) e as respectivas imagens pós-processadas (B-E). A imagem é cortada para englobar apenas o complexo vascular da retina (B), então binarizada com o algoritmo de Otsu (C) e segmentada para análise em quatro setores (superior, inferior, nasal e temporal). A ZAF foi delimitada automaticamente (D) na imagem cortada (B) usando a macro 'Level Sets' para criar uma imagem da ZAF sem fundo (E).

A sequência utilizada para análise da ZAF será descrita a seguir:

- As imagens foram salvas no computador em formato TIFF. Os exames da OCTA foram organizados em profundo e superficial. Os arquivos foram nomeados da seguinte forma: "código do paciente" _ "lateralidade, olho direito (OD) ou olho esquerdo (OE)" _ "ZAF" _ "profundo ou superficial" (Exemplo: 01_OD_ZAF_SUPERFICIAL).
- O segundo passo consistiu em instalar o ImageJ e o plugin "*Read and Write Excel*" (veja https://imagej.net/Read_and_Write_Excel). Com este plugin, os resultados foram exportados diretamente para uma tabela do excel.
- A terceira etapa consistiu no uso de um editor de imagens (o próprio ImageJ) para recortar e deixar a imagem em uma resolução de 962 x 962 *pixels*.
- Na quarta etapa, com o auxílio do ImageJ, os seguintes comandos foram executados: *Process*> *Batch*> *Macro*> *Input* (escolhido a pasta onde estavam armazenadas as imagens da OCTA da ZAF) / *Output* (exportado em formato de imagem TIFF)
>Processamento automático > Resultado exportado em uma planilha do Excel. Valores expressos em área (mm²), perímetro (mm) e circularidade. A área foi definida como o tamanho da região segmentada da ZAF e o perímetro foi determinado pelo comprimento do contorno da ZAF. A circularidade foi calculada como um índice usando a seguinte fórmula: $\text{circularidade} = 4\pi \times (\text{área}/\text{perímetro}^2)$, indicando o quão próximo o formato da ZAF se aproxima de um círculo. Uma proporção mais próxima de 0 indica um formato mais irregular.

A sequência utilizada para análise da densidade vascular será descrita a seguir:

- Primeiro passo, as imagens da OCTA salvas no computador em formato TIFF foram organizadas em complexos profundo e superficial e nomeadas conforme a lateralidade e o complexo da seguinte forma: Mácula OD e Mácula OE. Dentro da pasta OD e da pasta OE, os exames foram subdivididos em complexos (Superficial e Profundo). Esta

etapa facilitou o processamento dos dados posteriormente com o uso do sequenciamento por macro.

- O segundo passo consistiu no uso de um editor de imagens (o próprio ImageJ) para recortar e deixar a imagem em uma resolução de 962 x 962 *pixels*.
- No terceiro passo foram instalados os plugins "*Otsu_Thresholding.jar*" e "*Read and Write Excel*" no ImageJ.
- No quarto passo, com o auxílio do ImageJ, os seguintes comandos foram executados: *Process* > *Batch* > *Macro* > *Input* (escolhido a pasta onde estavam armazenadas as imagens da OCTA) / *Output* (as imagens foram exportadas em formato de imagem TIFF) > Processamento automático (selecionado o arquivo com o código Macro para análise macular específica) > Resultado exportado em uma planilha do Excel. Os valores foram expressos em densidade (% *pixels*) nos setores avaliados (total, superior, inferior, esquerdo e direito).

4.7 - Protocolo de análise e processamento da microperimetria

O exame de MP com microperímetro MP-3 (Nidek CO., LTD, Aichi, Japão) foi realizado em ambos os olhos de todos os pacientes. Os pacientes foram dilatados com 1 gota de tropicamida 1%, 30 minutos antes do exame. Para fixação, o alvo foi uma cruz vermelha, com 1° de diâmetro. Para determinar o limiar de sensibilidade à luz, um alvo de fixação de anel vermelho, 1° de diâmetro, foi usado em um fundo branco monocromático a 31,4 asb (apostilb); foi escolhido um tamanho de estímulo Goldman III, com tempo de projeção de 200 ms. A luminância máxima do MP-3 é de 10.000 asb e a faixa dinâmica do estímulo varia entre 0 e 34 dB. Quanto menor o valor de decibéis em um ponto, menor a sensibilidade nessa região. Uma grade personalizada de 68 pontos de teste foi posicionada de forma idêntica à observada na grade de teste do Humphrey Field Analyzer na estratégia 10-2 (Humphrey-Zeiss, Alemanha). Foi utilizado o método 4-2 (rápido) como rastreador ocular

automático, com o objetivo de determinar o limiar de sensibilidade visual em cada ponto. Em resumo, neste método, apresenta-se um estímulo de intensidade maior que a esperada; se visto, a intensidade é reduzida em 4 dB até que não seja mais observada, aumentando o estímulo novamente em intervalos de 2 dB, até que seja observado novamente. As funções de auto-rastreamento e alinhamento automático garantiram medições precisas. Uma fotografia colorida do fundo de olho foi realizada ao final do exame, permitindo assim que a função visual fosse sobreposta e comparada às estruturas da retina.

Para análise quantitativa da MP foram observados a sensibilidade macular média nos 2° centrais, a sensibilidade média para cada setor (superior, nasal, temporal e inferior) (figura 2) e a estabilidade de fixação do paciente. A análise de estabilidade de fixação foi classificada com base em um círculo localizado na região central do exame. Os padrões de fixação registrados foram divididos em 3 grupos: estável (se mais de 75% dos pontos de fixação estiverem dentro de um círculo de 2° de diâmetro); relativamente instável (se mais de 75% dos pontos de fixação estiverem dentro de um círculo de 4° de diâmetro e menos de 75% estiverem dentro do círculo de 2° de diâmetro); ou como instável (se menos de 75% dos pontos de fixação estiverem dentro do círculo de 4° de diâmetro) (CSAKY *et al.*, 2019).

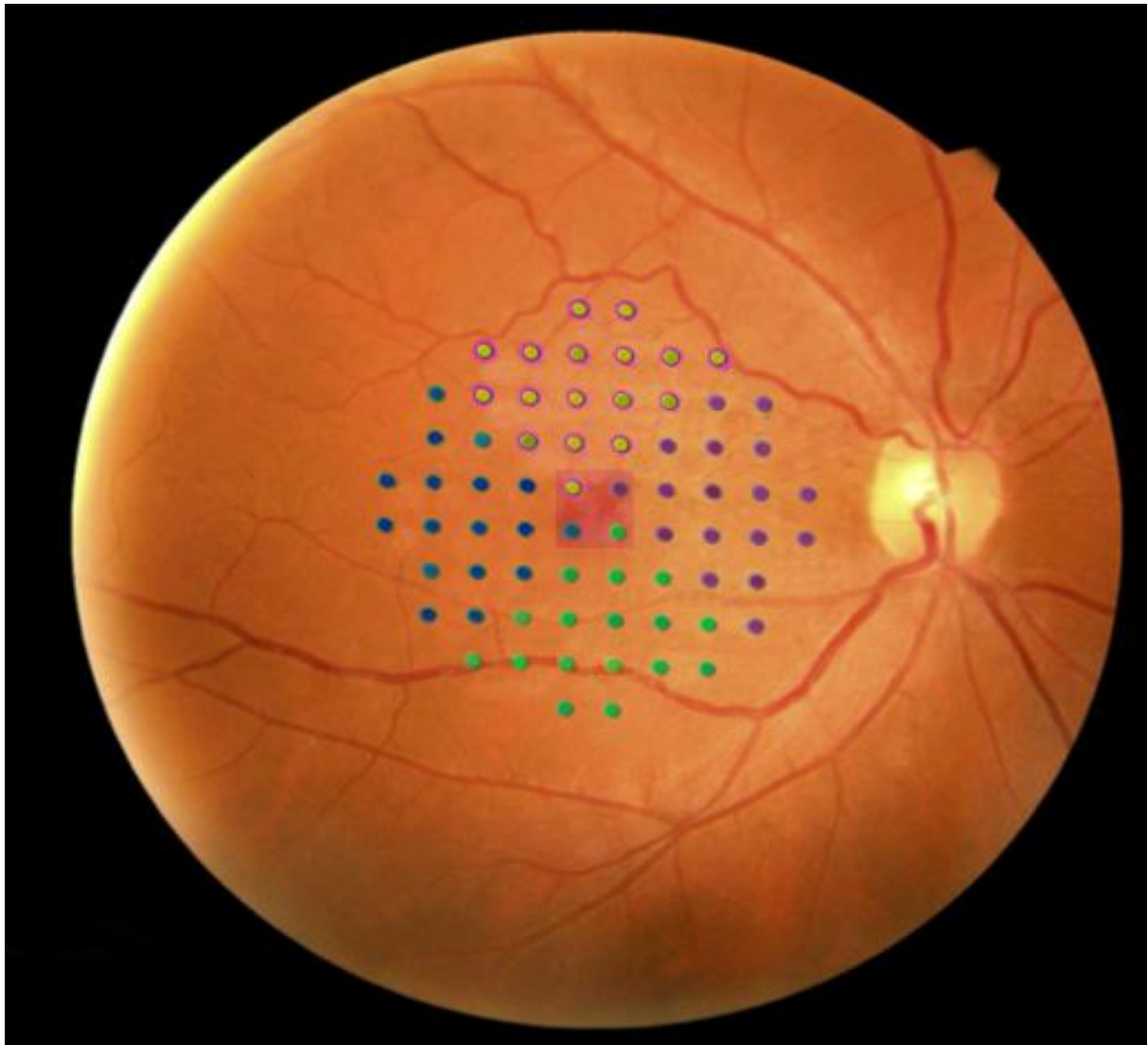


Figura 2 - Mácula central 2° (4 pontos centrais no quadrado vermelho) e divisão por setores (superior - verde; nasal - roxo; temporal - azul e inferior - verde).

Estimativas mais precisas de estabilidade de fixação foram quantificadas usando a área de elipse de contorno bivariada (BCEA), um modelo matemático capaz de descrever conjuntos de pontos de forma irregular. O método BCEA calcula a área e a orientação de uma elipse abrangendo uma determinada proporção do conjunto de dados de pontos de fixação, onde valores de BCEA mais baixos indicam melhor estabilidade de fixação, mas não possui pontos de corte amplamente aceitos para distinguir entre fixação estável e instável. A estabilidade de fixação usando BCEA baseia-se em pontos de fixação padronizados que eliminam valores em extremos fora da curva de padrões (*outliers*), além de ± 3 desvio padrão

(DP) - (68,2%, 95,4%, 99,6%). Os valores de área observados na 1ª elipse de DP (68,2%) foram exportados e analisados (LIU *et al.*, 2015; CSAKY *et al.*, 2019).

4.8 - Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do SPSS Versão 22 (Chicago, Illinois). As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens e foram analisadas pelo teste do χ^2 ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram expressas como média e DP ou mediana e intervalo interquartil. A normalidade foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste T de Student foi usado para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas assimétricas. Na análise quantitativa, foram descritos os parâmetros dos exames realizados segundo subgrupos e grupos com uso de medidas resumo (média, DP, mediana, mínimo e máximo) (KIRKWOOD; STERNE, 2006) e comparados os parâmetros entre os subgrupos com uso de equações de estimação generalizadas (EEG), com distribuição marginal normal e função de ligação identidade assumindo matriz de correlações permutável entre olhos de um mesmo indivíduo (MCCULLAGH; NELDER, 1989). Os resultados foram seguidos de comparações múltiplas de Bonferroni para identificar entre quais subgrupos ocorreram as diferenças quando significativas e criado contraste juntando os subgrupos de SAF secundário para comparação com o GC (NETER *et al.*, 1996). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

Foram coletados dados de 104 olhos de 52 sujeitos, 26 pacientes com SAF primária sem queixas oculares (figura 3) e 26 indivíduos saudáveis. Entre os pacientes com SAF primária, 21 eram do sexo feminino (80,8%), 21 (80,8%) eram brancos e 5 (19,2%) eram afrodescendentes. Não foram observadas alterações no segmento anterior. A SAF primária trombótica foi a principal manifestação dos critérios clínicos (100%); 65,4% apresentavam trombose venosa e 34,6% trombose arterial. Critérios obstétricos estavam presentes em 34,6% de todas as pacientes com SAF primária. O anticoagulante lúpico foi o anticorpo mais prevalente, detectado em todos os pacientes. As principais características da nossa população são apresentadas na tabela 1. Nos indivíduos saudáveis, a média de idade foi de 46,3 +/- 11,3, vinte e um eram do sexo feminino (80,8%), dezoito (72%) eram caucasianos. Cinco (5) pacientes (19,2%) com SAF primária apresentaram achados oftalmológicos versus nenhum dos indivíduos sem SAF (figura 4) ($p=0,05$). A alteração mais comumente observada foi PAMM (3 pacientes, 5 olhos) (figuras 5 a 9), seguida de depósitos semelhantes às drusas (1 paciente, 2 olhos) e epitelopatia pigmentar paquicoroide (EPP) (1 paciente, 1 olho). DLP e HAS estiveram presentes nos 3 pacientes (100%) que apresentaram PAMM, enquanto apenas 6 pacientes (26,1%) com SAF primária sem PAMM apresentaram esses dois fatores de risco juntos ($p=0,03$). 66% (2 de 3) dos pacientes com SAF primária que apresentaram PAMM tiveram trombose arterial, enquanto que em apenas 7 pacientes (30,4%) ela foi apresentada com SAF primária sem PAMM ($p=0,26$). Os achados de exames clínicos e multimodais estão resumidos na tabela 2.

Foi realizada a análise quantitativa das imagens da OCTA. Apresentamos a descrição dos parâmetros da OCTA pelo método *high speed* (tabela 3) e *high resolution* (tabela 4), sendo evidenciado que a densidade vascular nos pacientes com SAF primária foi menor do que no controle saudável. Ao realizar as comparações múltiplas entre os subgrupos (tabelas 5 e 6, respectivamente), tem-se que todos os parâmetros que diferiram entre os subgrupos foram em média estatisticamente maiores no GC do que no SAF primária sem PAMM.

Na análise quantitativa da MP, todos os parâmetros de sensibilidade diferiram em média entre os subgrupos, com exceção apenas do setor inferior ($p = 0,054$) (tabela 7). Ao realizar as comparações múltiplas entre os subgrupos (tabela 8), tem-se que todos os parâmetros que diferiram entre os subgrupos foram em média estatisticamente maiores no GC do que no SAF primária, sendo essa diferença mais evidente ao comparar com o subgrupo com PAMM. Na avaliação quantitativa da estabilidade de fixação (tabela 7), houve uma tendência de pior estabilidade no subgrupo SAF primária com PAMM em ambos os métodos estudados.

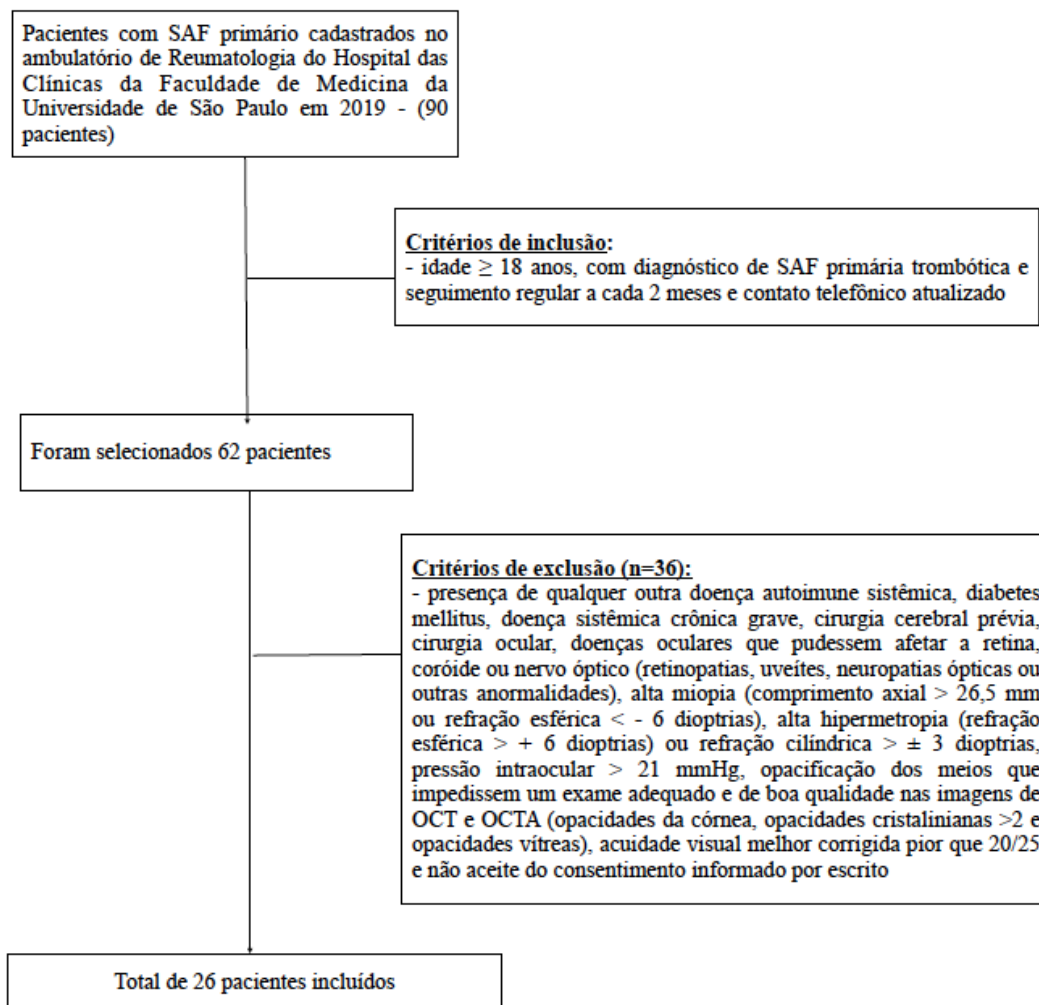


Figura 3 - Fluxograma dos pacientes estudados

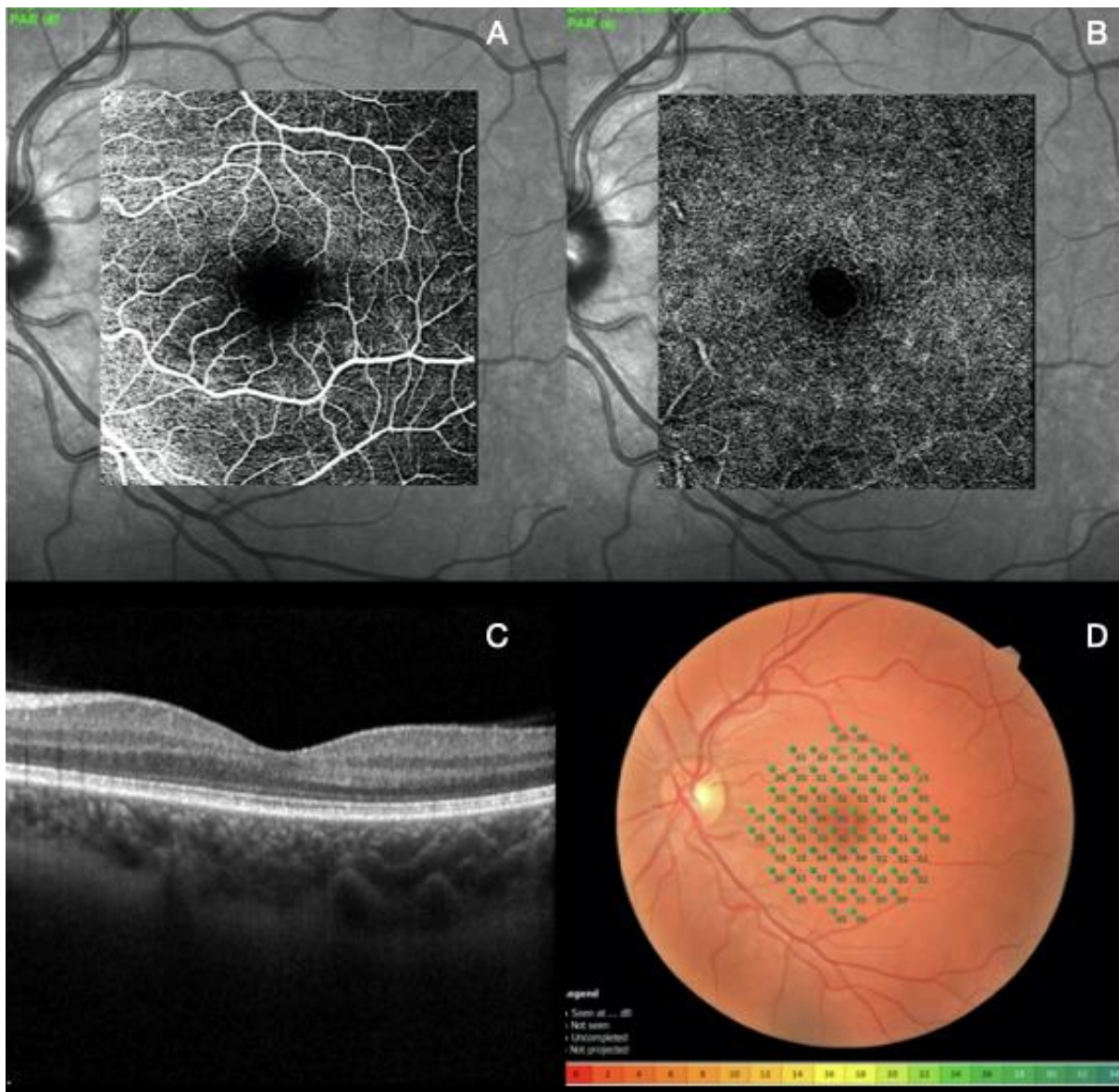


Figura 4 - OCTA *en face* demonstrando a vasculatura normal dos complexos capilares superficial (a) e profundo (b). OCT estrutural no modo *B-scan* (c). (d) Sensibilidades obtidas na microperimetria, sobrepostas a retinografia obtida no aparelho MP-3.

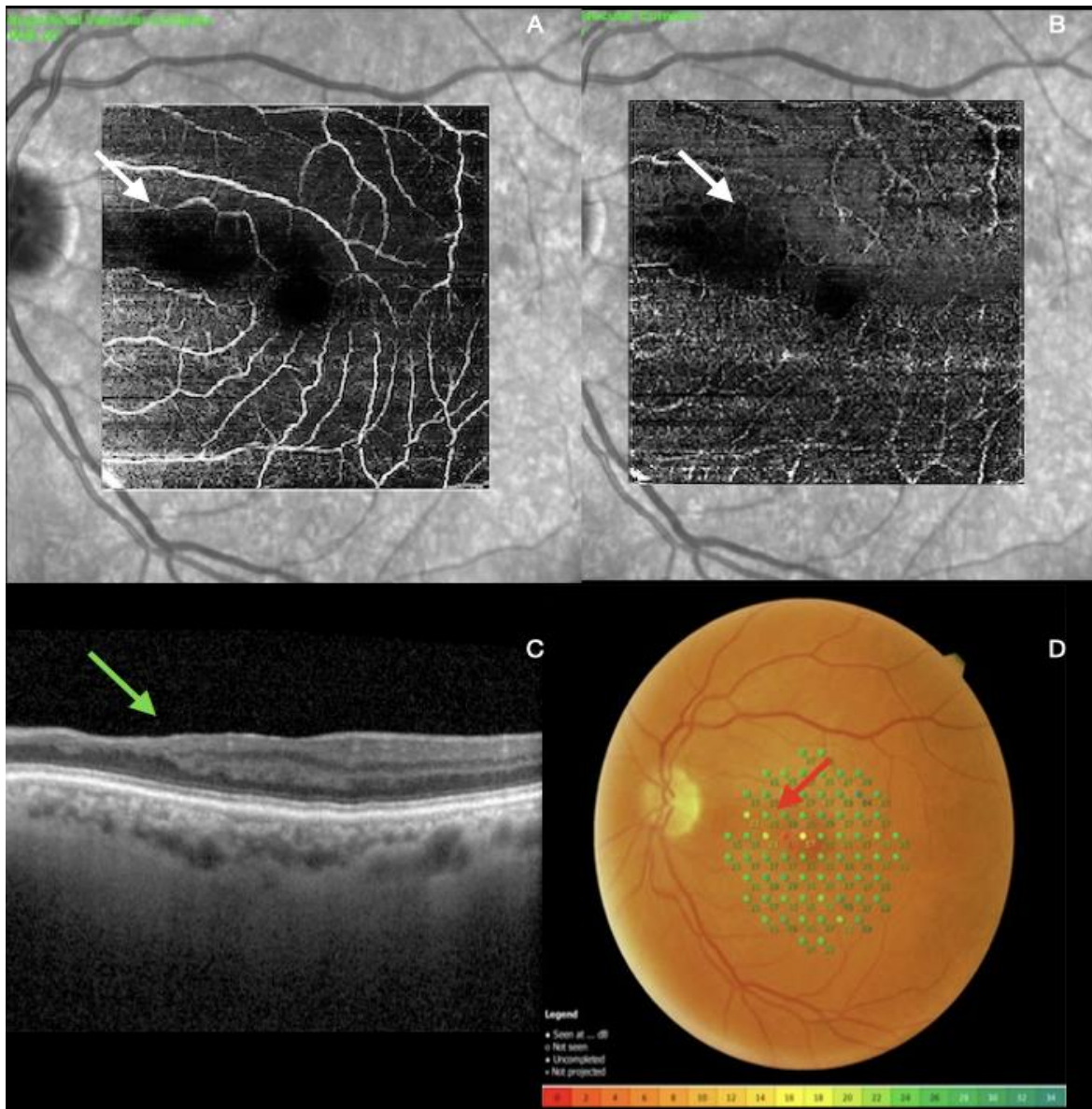


Figura 5 - Paciente 1 (olho esquerdo) - (a)(b) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (setas brancas) dos capilares dos complexos vasculares superficial e profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atóricas observadas na OCT (seta vermelha).

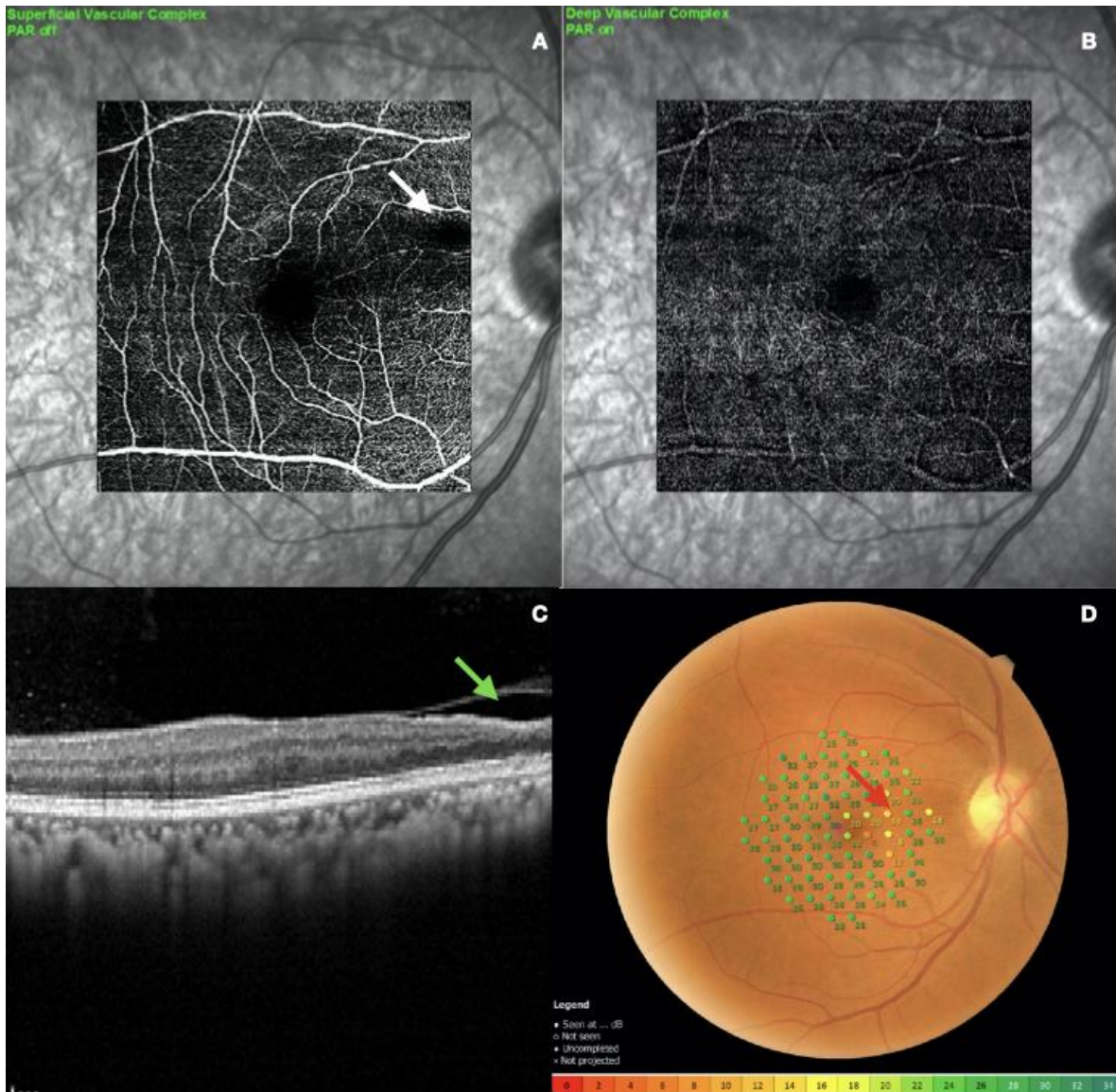


Figura 6 - Paciente 2 (olho direito) - (a) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (seta branca) dos capilares do complexo vascular superficial. (b) OCTA *en face* do complexo vascular profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas na OCT (seta vermelha).

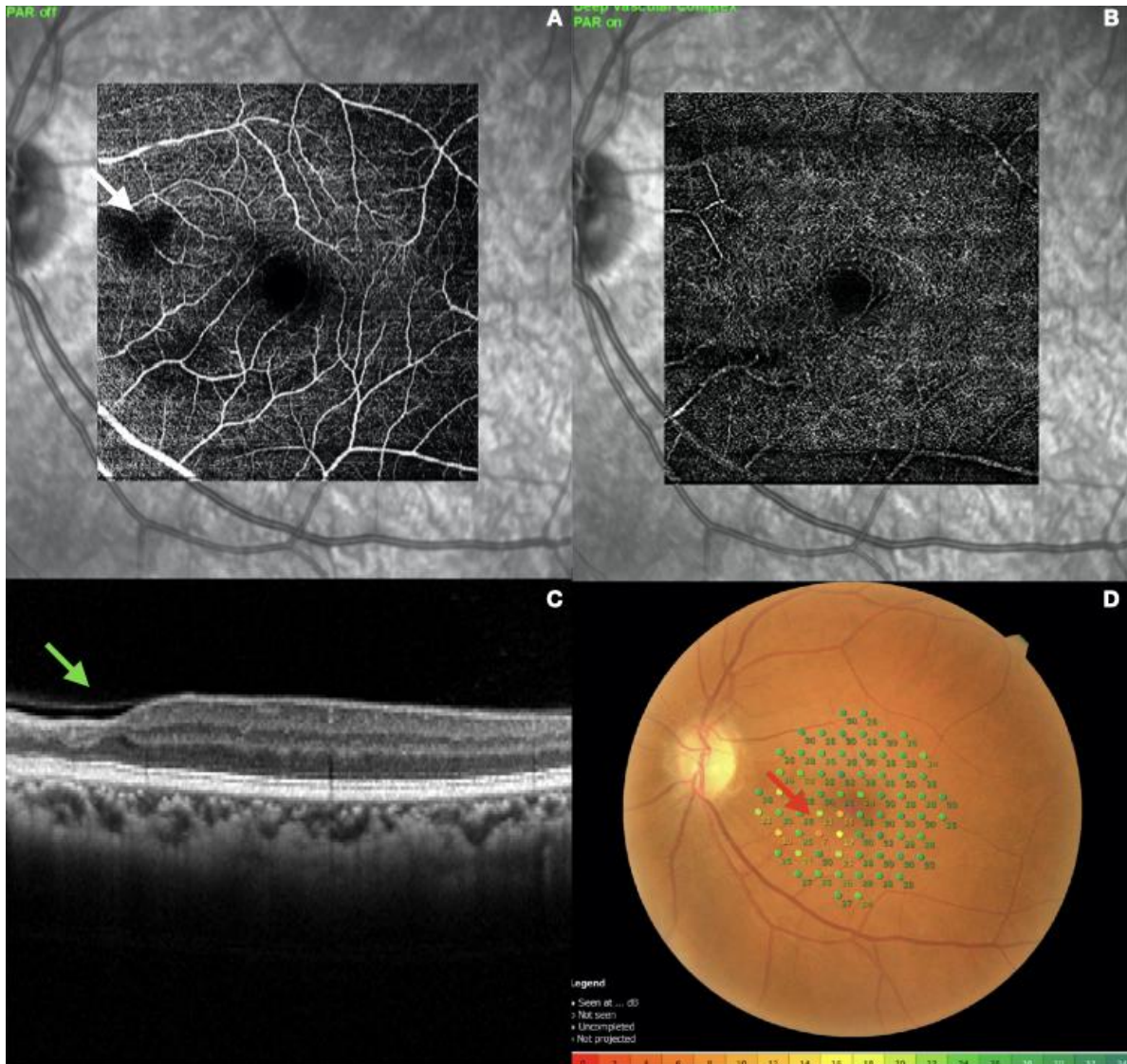


Figura 7 - Paciente 2 (olho esquerdo) - (a) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (seta branca) dos capilares do complexo vascular superficial. (b) OCTA *en face* do complexo vascular profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas na OCT (seta vermelha).

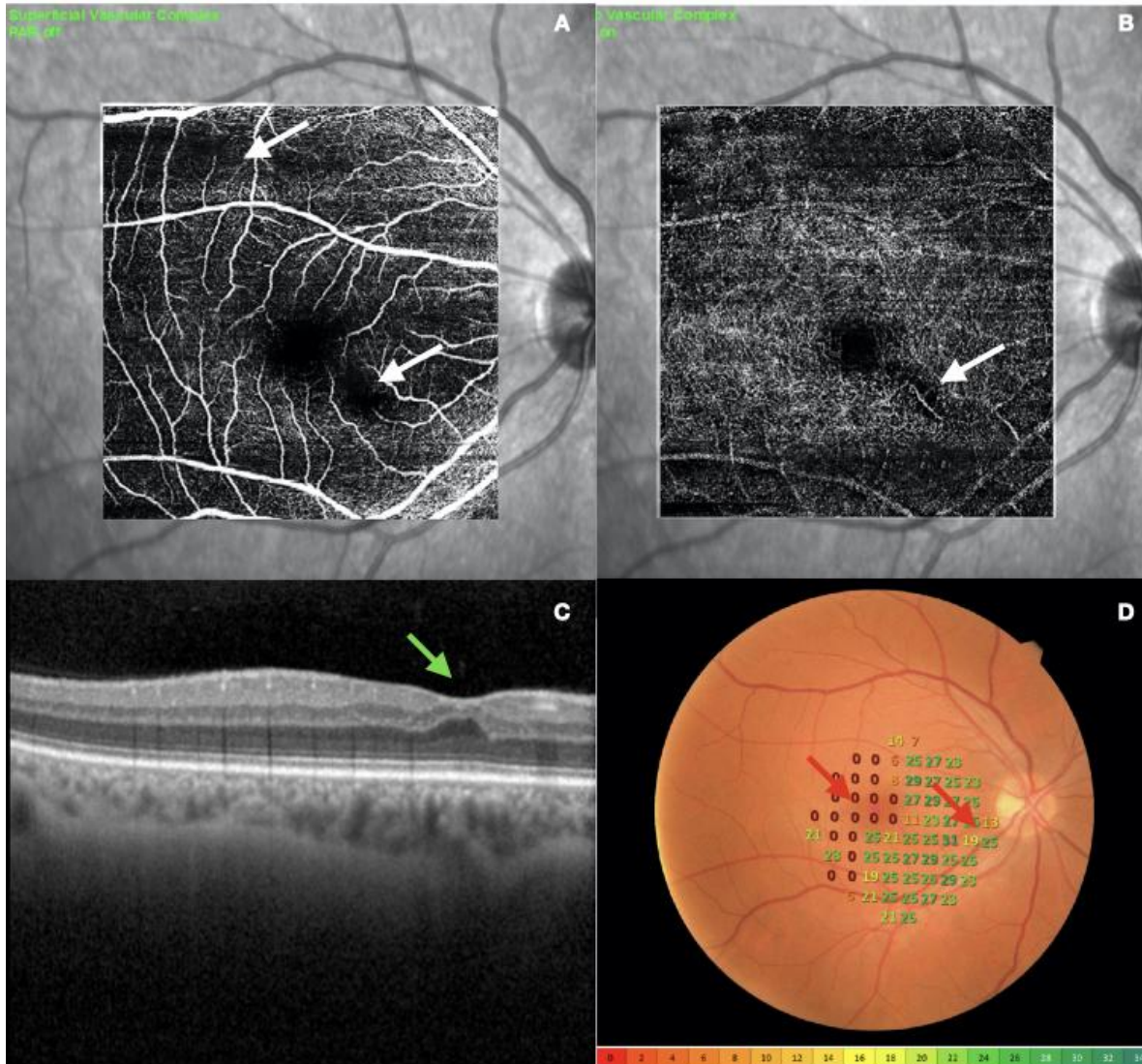


Figura 8 - Paciente 3 (olho direito) - (a)(b) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (setas brancas) dos capilares dos complexos vasculares superficial e profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas na OCT (seta vermelha).

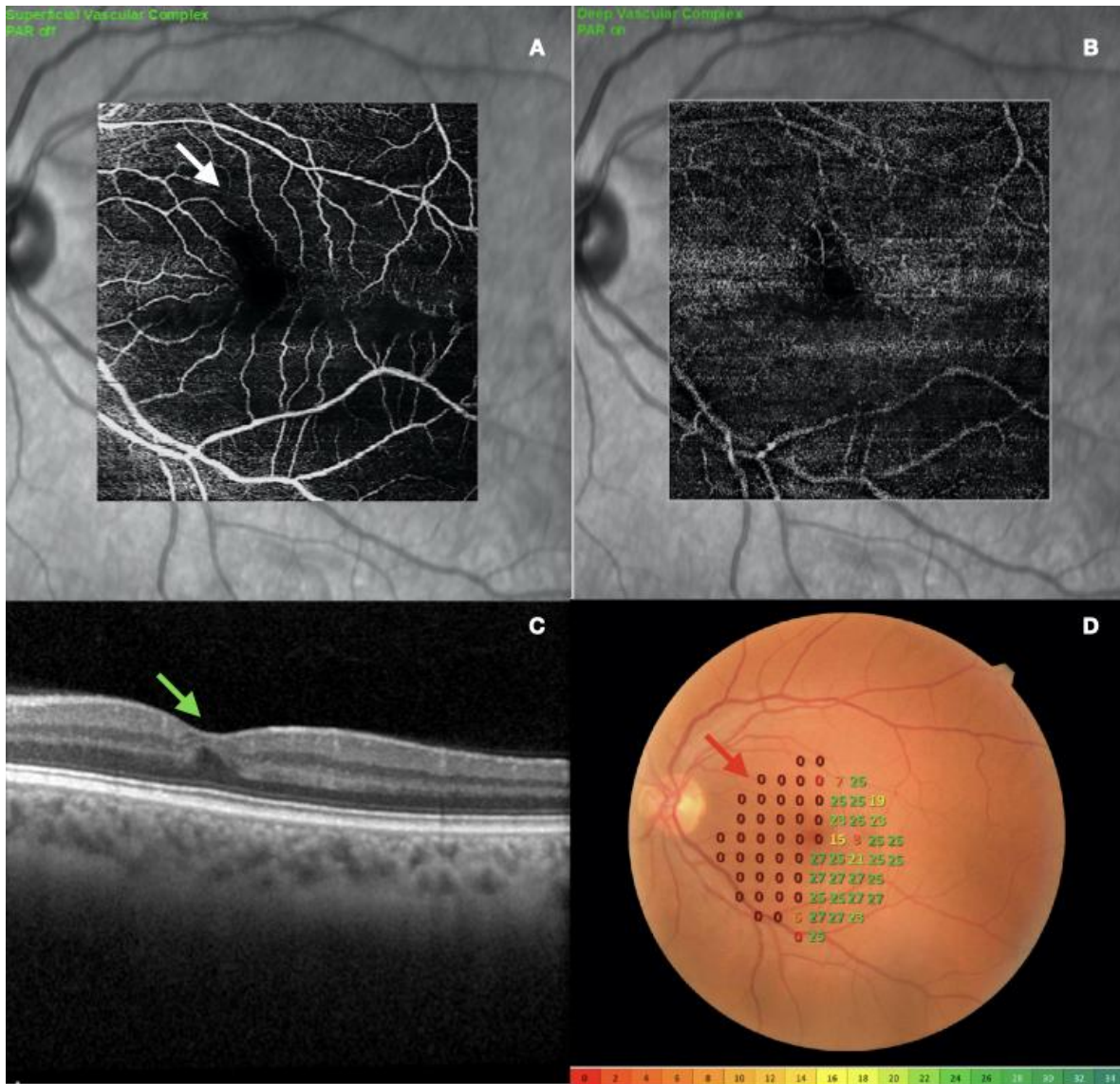


Figura 9 - Paciente 3 (olho esquerdo) - (a) OCTA *en face* demonstrando remodelação vascular focal com oclusão localizada (seta branca) dos capilares do complexo vascular superficial. (b) OCTA *en face* do complexo vascular profundo. (c) A área de exclusão de perfusão coincide com o afinamento das camadas internas da retina no OCT estrutural (seta verde). (d) As sensibilidades da microperimetria foram significativamente menores nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas no OCT (seta vermelha).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com Síndrome Antifosfolípide (SAF) primária.

Variáveis	SAF (n=26)
Idade (anos) (média +/- DP)	46,5 ±11,8
Feminino (N, %)	26 (80,8%)
Caucasiano (N, %)	26 (80,8%)
Tempo de doença (meses) (mediana / intervalo interquartil)	156 (120-228)
Hipertensão arterial sistêmica (N, %)	13 (50%)
Dislipidemia (N, %)	14 (53,8%)
IMC (kg/m ²) (mediana /intervalo interquartil)	30,56 (22,5-44,5)
Tabagismo (N, %)	11 (42,3%)
Trombocitopenia (N, %)	2 (7,7%)
Livedo reticularis (N, %)	12 (46,2%)
Migrânea (N, %)	8 (30,8%)
Fenômeno de Raynaud (N, %)	12 (46,2%)
Autoanticorpos	
Anticoagulante lúpico (N, %)	26 (100%)
Anticardiolipina (N, %)	15 (57,7%)
Anti-β2 glicoproteína 1 (N, %)	12 (46,2%)
SAF trombótica (N, %)	26 (100%)
SAF trombótica + obstétrica (N, %)	9 (34,6%)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal

Tabela 2 - Características clínicas e de imagem multimodal resumidas dos pacientes com síndrome antifosfolípide primária e exame ocular alterado.

Características demográficas	Triplo positivo / aGAPSS	AV	Achados retinianos	OCTA	OCT	MP
Paciente 1, 71 anos, masculino	Não / 8	20/20	PAMM isolado unilateral	Exclusão vascular no complexo superficial e profundo nasal a fóvea no olho esquerdo	Atrofia CNI e afinamento da retina interna nasal da fóvea no olho esquerdo	Escotoma nasal no olho esquerdo
Paciente 2, 37 anos, mulher	Sim / 17	20/20	PAMM isolado bilateral	Exclusão vascular no complexo superficial e profundo nasal a fóvea em ambos os olhos	Atrofia CNI e afinamento da retina interna nasal da fóvea em ambos os olhos	Escotoma nasal em ambos os olhos
Paciente 3, 43 anos, mulher	Não / 8	20/20	PAMM isolado bilateral	Exclusão vascular no complexo superficial e profundo nasal a fóvea em ambos os olhos	Atrofia CNI e afinamento da retina interna nasal da fóvea em ambos os olhos	Escotoma nasal em ambos os olhos
Paciente 4, 41 anos, mulher	Sim / 17	20/20	Depósitos semelhantes às drusas bilateral	Normal	Elevações hiperrefletivas ao nível do EPR com material de menor refletividade abaixo delas e camadas retinianas internas íntegras	Normal
Paciente 5, 36 anos, homem	Não / 13	20/20	EPP unilateral depósito semelhante a drusas	Normal	Coroide espessa e presença de grandes vasos coroidianos abaixo da área de elevação no EPR e depósitos semelhantes às drusas sub-EPR	Normal

aGAPSS: *adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score*; AV: Acuidade Visual; OCTA: Angiotomografia de Coerência Óptica; OCT: Tomografia de Coerência Óptica; MP: Microperimetria; PAMM: Maculopatia Média Aguda Paracentral; CNI: Camada Nuclear Interna; EPP: Epiteliopatia Pigmentar Paquicoide; EPR: Epitélio Pigmentado da Retina

Tabela 3 - Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método *high speed* segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.

Variável	Grupo			SAF Primário (N = 50)	p
	Controle (N = 50)	SAF Primário sem PAMM (N = 45)	SAF Primário com PAMM (N = 5)		
Superficial					0,033
média ± DP	24,9 ± 5,5	21,4 ± 5,2	19,6 ± 8,2	21,2 ± 5,5	
mediana (mín.; máx.)	24,9 (13,6; 35,2)	20,7 (11,5; 31,2)	16,9 (14,2; 34,1)	20,5 (11,5; 34,1)	
Superficial superior					0,025
média ± DP	24,2 ± 6,4	20,2 ± 6,4	19,3 ± 7,4	20,1 ± 6,4	
mediana (mín.; máx.)	24,7 (9,8; 37,7)	20,1 (7,4; 32,3)	15,9 (12,8; 31,7)	19,8 (7,4; 32,3)	
Superficial inferior					0,040
média ± DP	24,7 ± 5,7	20,8 ± 6,4	22,3 ± 7,1	21 ± 6,4	
mediana (mín.; máx.)	24,6 (13,9; 36)	20,5 (10,3; 36,1)	20,3 (17,4; 34,7)	20,4 (10,3; 36,1)	
Superficial nasal					0,343
média ± DP	34,8 ± 11	32,1 ± 11,5	27,2 ± 16,2	31,6 ± 11,9	
mediana (mín.; máx.)	34,4 (11,5; 57)	32,9 (9,9; 54,1)	21,1 (16,2; 55,7)	31,7 (9,9; 55,7)	
Superficial temporal					0,018
média ± DP	16,1 ± 6,8	12,9 ± 7,3	9,8 ± 2,8	12,6 ± 7	
mediana (mín.; máx.)	14,7 (4,8; 45,1)	11,3 (3,9; 37,2)	9,4 (7; 14,4)	10,9 (3,9; 37,2)	
ZAF superficial AREA					0,695
média ± DP	0,335 ± 0,004	0,335 ± 0,002	0,337 ± 0,003	0,335 ± 0,002	
mediana (mín.; máx.)	0,336 (0,317; 0,338)	0,335 (0,328; 0,340)	0,336 (0,334; 0,340)	0,335 (0,328; 0,340)	
CIRC. Superficial					0,112
média ± DP	0,77 ± 0,01	0,77 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,78 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,77 (0,75; 0,78)	0,78 (0,76; 0,79)	0,78 (0,77; 0,79)	0,78 (0,76; 0,79)	
Profundo					0,025
média ± DP	22,2 ± 3,6	19,7 ± 4,8	22,3 ± 5	19,9 ± 4,8	
mediana (mín.; máx.)	22,8 (14; 28,2)	19,6 (4,8; 29,1)	19,5 (17,3; 28)	19,6 (4,8; 29,1)	
Profundo superior					0,471
média ± DP	21 ± 4,9	19,5 ± 8,4	20,2 ± 2,7	19,6 ± 8	
mediana (mín.; máx.)	21 (8,4; 31,8)	18,8 (4; 36,1)	21,3 (15,7; 22,6)	19,9 (4; 36,1)	
Profundo inferior					0,028
média ± DP	19,5 ± 4,9	16,4 ± 6,8	19,9 ± 6,5	16,7 ± 6,8	
mediana (mín.; máx.)	20 (7,9; 32,6)	15,8 (3,7; 27,8)	19,3 (13,3; 30,7)	16,4 (3,7; 30,7)	
Profundo nasal					0,679
média ± DP	25 ± 5,7	24 ± 7,2	22,2 ± 9,7	23,8 ± 7,3	
mediana (mín.; máx.)	24,6 (9,2; 38)	24,3 (6,1; 38,6)	17,3 (12; 34)	24 (6,1; 38,6)	
Profundo temporal					0,001
média ± DP	23,6 ± 6,1	18,7 ± 6,4	26,8 ± 6,9	19,5 ± 6,8	
mediana (mín.; máx.)	24,1 (5,6; 35)	18,1 (3,5; 31,2)	24,2 (22,2; 39)	18,5 (3,5; 39)	
ZAF profundo AREA					0,015
média ± DP	0,336 ± 0,004	0,337 ± 0,300	0,342 ± 0,008	0,338 ± 0,004	
mediana (mín.; máx.)	0,337 (0,319; 0,340)	0,337 (0,334; 0,355)	0,340 (0,337; 0,356)	0,337 (0,334; 0,356)	
CIRC. Profundo					> 0,99
média ± DP	0,78 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,78 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,78 (0,76; 0,78)	0,78 (0,76; 0,79)	0,78 (0,78; 0,79)	0,78 (0,76; 0,79)	

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlações permutável entre os olhos do mesmo indivíduo

Tabela 4 - Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método *high resolution* segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.

Variável	Grupo			SAF Primário (N = 50)	p
	Controle (N = 50)	SAF Primário sem PAMM (N = 45)	SAF Primário com PAMM (N = 5)		
Superficial					0,003
média ± DP	24,1 ± 4,2	19,8 ± 5,5	19,8 ± 7,6	19,8 ± 5,7	
mediana (mín.; máx.)	24,9 (15; 31,4)	20,7 (9,7; 29)	18,1 (11,8; 32,3)	19,8 (9,7; 32,3)	
Superficial superior					0,014
média ± DP	25,2 ± 5,5	21,3 ± 6,6	17,9 ± 9,1	20,9 ± 6,9	
mediana (mín.; máx.)	25,6 (10; 37,6)	21,8 (8,8; 36,4)	12,4 (11,5; 32)	21,4 (8,8; 36,4)	
Superficial inferior					0,005
média ± DP	24,4 ± 5,1	19,7 ± 6,6	23 ± 6,9	20 ± 6,7	
mediana (mín.; máx.)	24,3 (13,5; 33,8)	18,3 (9,4; 34,3)	24,8 (14,8; 32,4)	18,7 (9,4; 34,3)	
Superficial nasal					0,003
média ± DP	26,7 ± 5,4	21,3 ± 7,2	20,9 ± 12,7	21,3 ± 7,8	
mediana (mín.; máx.)	27,4 (16,8; 39)	20,5 (8,4; 38,1)	17 (7,2; 40,8)	20,5 (7,2; 40,8)	
Superficial temporal					0,095
média ± DP	19,8 ± 4,2	16,9 ± 7	17,4 ± 4,7	17 ± 6,8	
mediana (mín.; máx.)	19,8 (9,6; 31,1)	15,8 (5,7; 29,4)	16,1 (12,8; 23,9)	15,9 (5,7; 29,4)	
ZAF superficial AREA					0,378
média ± DP	0,86 ± 0,02	0,86 ± 0,02	0,87 ± 0,02	0,86 ± 0,20	
mediana (mín.; máx.)	0,87 (0,08; 0,89)	0,86 (0,81; 0,90)	0,87 (0,85; 0,90)	0,86 (0,81; 0,90)	
CIRC. Superficial					0,364
média ± DP	0,75 ± 0,02	0,75 ± 0,01	0,76 ± 0,02	0,75 ± 0,02	
mediana (mín.; máx.)	0,75 (0,69; 0,77)	0,75 (0,71; 0,78)	0,75 (0,74; 0,79)	0,75 (0,71; 0,79)	
Profundo					0,125
média ± DP	24,9 ± 3,5	23,3 ± 3,6	23 ± 3,7	23,3 ± 3,5	
mediana (mín.; máx.)	25 (17; 31,6)	24 (15; 31)	24,7 (18,8; 26,5)	24 (15; 31)	
Profundo superior					0,374
média ± DP	24,5 ± 4,4	23,2 ± 5	24,9 ± 5,1	23,3 ± 4,9	
mediana (mín.; máx.)	24,6 (13,3; 35,4)	23,7 (10,2; 31,1)	23,3 (19,6; 32,7)	23,6 (10,2; 32,7)	
Profundo inferior					0,072
média ± DP	23,6 ± 4,6	21,5 ± 5,8	19,9 ± 4,2	21,3 ± 5,6	
mediana (mín.; máx.)	23,6 (11,6; 31,6)	22,8 (5,5; 31,6)	19,2 (15,7; 25,6)	22,7 (5,5; 31,6)	
Profundo nasal					0,256
média ± DP	27,2 ± 4,8	25,8 ± 4,8	28,5 ± 8,4	26,1 ± 5,2	
mediana (mín.; máx.)	27 (18,2; 38,5)	26,1 (12,2; 35,2)	24,4 (21,3; 42,4)	26 (12,2; 42,4)	
Profundo temporal					0,178
média ± DP	24,1 ± 4	23,2 ± 4	20,6 ± 6,3	23 ± 4,2	
mediana (mín.; máx.)	25,1 (15,7; 32,1)	23,1 (15,7; 35,5)	21,3 (12,9; 29,7)	22,7 (12,9; 35,5)	
ZAF profundo AREA					0,758
média ± DP	0,86 ± 0,02	0,86 ± 0,10	0,87 ± 0,10	0,86 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,87 (0,80; 0,89)	0,86 (0,84; 0,90)	0,87 (0,85; 0,88)	0,86 (0,84; 0,90)	
CIRC. Profundo					0,969
média ± DP	0,75 ± 0,02	0,75 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,75 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,75 (0,69; 0,78)	0,75 (0,73; 0,78)	0,75 (0,74; 0,77)	0,75 (0,73; 0,78)	

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlações permutável entre os olhos do mesmo indivíduo

Tabela 5 - Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da OCTA *high speed*.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	P	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Superficial	Controle - SAF Primário sem PAMM	3,77	1,45	0,028	0,30	7,23
	Controle - SAF Primário com PAMM	3,08	2,91	0,874	-3,90	10,05
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-0,69	2,83	>0,999	-7,46	6,08
	Controle - SAF Primário	3,70	1,40	0,008	0,94	6,45
Superficial superior	Controle - SAF Primário sem PAMM	4,11	1,55	0,025	0,39	7,83
	Controle - SAF Primário com PAMM	4,23	3,38	0,635	-3,87	12,33
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	0,12	3,36	>0,999	-7,93	8,17
	Controle - SAF Primário	4,12	1,51	0,006	1,17	7,08
Superficial inferior	Controle - SAF Primário sem PAMM	4,01	1,61	0,039	0,14	7,87
	Controle - SAF Primário com PAMM	0,89	3,20	>0,999	-6,77	8,54
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-3,12	3,09	0,937	-10,51	4,27
	Controle - SAF Primário	3,69	1,57	0,019	0,62	6,77
Superficial temporal	Controle - SAF Primário sem PAMM	3,17	1,35	0,058	-0,07	6,40
	Controle - SAF Primário com PAMM	6,34	3,11	0,125	-1,11	13,78
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	3,17	3,13	0,933	-4,32	10,66
	Controle - SAF Primário	3,48	1,32	0,009	0,89	6,08
Profundo	Controle - SAF Primário sem PAMM	2,59	0,98	0,025	0,24	4,93
	Controle - SAF Primário com PAMM	0,01	2,17	>0,999	-5,18	5,20
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-2,58	2,16	0,700	-7,75	2,60
	Controle - SAF Primário	2,33	0,96	0,016	0,44	4,22
Profundo inferior	Controle - SAF Primário sem PAMM	3,08	1,20	0,030	0,22	5,94
	Controle - SAF Primário com PAMM	-0,41	2,73	>0,999	-6,95	6,14
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-3,49	2,75	0,613	-10,07	3,09
	Controle - SAF Primário	2,73	1,16	0,019	0,45	5,01
Profundo temporal	Controle - SAF Primário sem PAMM	4,79	1,39	0,002	1,45	8,13
	Controle - SAF Primário com PAMM	-2,62	3,13	>0,999	-10,11	4,87
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-7,41	3,13	0,054	-14,91	0,08
	Controle - SAF Primário	4,05	1,46	0,005	1,19	6,91
ZAF profundo AREA	Controle - SAF Primário sem PAMM	-0,15	0,09	0,343	-0,37	0,08
	Controle - SAF Primário com PAMM	-0,55	0,20	0,019	-1,04	-0,07
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-0,41	0,20	0,131	-0,89	0,08
	Controle - SAF Primário	-0,19	0,09	0,047	-0,37	0,00

Comparações múltiplas de Bonferroni

Tabela 6 - Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da OCTA *high resolution*.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Superficial	Controle - SAF Primário sem PAMM	4,47	1,33	0,002	1,29	7,66
	Controle - SAF Primário com PAMM	2,43	2,63	>0,999	-3,87	8,74
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-2,04	2,54	>0,999	-8,12	4,04
Superficial superior	Controle - SAF Primário	4,27	1,29	0,001	1,75	6,79
	Controle - SAF Primário sem PAMM	4,09	1,50	0,019	0,50	7,69
	Controle - SAF Primário com PAMM	5,57	3,25	0,262	-2,22	13,36
Superficial inferior	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	1,47	3,23	>0,999	-6,26	9,20
	Controle - SAF Primário	4,24	1,47	0,004	1,36	7,12
	Controle - SAF Primário sem PAMM	4,79	1,48	0,004	1,24	8,34
Superficial nasal	Controle - SAF Primário com PAMM	1,01	3,13	>0,999	-6,48	8,51
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-3,78	3,08	0,661	-11,15	3,60
	Controle - SAF Primário	4,41	1,45	0,002	1,57	7,26
Superficial nasal	Controle - SAF Primário sem PAMM	5,50	1,61	0,002	1,65	9,35
	Controle - SAF Primário com PAMM	4,57	3,51	0,581	-3,84	12,98
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	-0,93	3,49	>0,999	-9,29	7,43
	Controle - SAF Primário	5,41	1,56	0,001	2,35	8,46

Comparações múltiplas de Bonferroni

Tabela 7 - Descrição dos parâmetros da microperimetria segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.

Variável	Grupo			SAF Primário (N = 50)	p
	Controle (N = 50)	SAF Primário sem PAMM (N = 45)	SAF Primário com PAMM (N = 5)		
Sensibilidade central					0,041
média ± DP	29,7 ± 10	26,6 ± 3,1	22,8 ± 5,1	26,2 ± 3,5	
mediana (mín.; máx.)	28,5 (23; 97,3)	27,3 (10,8; 30,3)	24,5 (14,3; 27)	27 (10,8; 30,3)	
Sensibilidade global					<0,001
média ± DP	490,2 ± 26,5	409,2 ± 82,1	301,3 ± 134,8	398,4 ± 92,8	
mediana (mín.; máx.)	494,1 (420; 527,5)	391,6 (144,5; 518,5)	330,1 (84,8; 442,3)	382 (84,8; 518,5)	
Sensibilidade setor inferior					0,054
média ± DP	484,6 ± 30,8	458,6 ± 70,5	414,6 ± 88,6	454,2 ± 72,7	
mediana (mín.; máx.)	490,5 (401; 533)	482 (140; 524)	458 (266; 484)	480,5 (140; 524)	
Sensibilidade setor superior					0,003
média ± DP	487,5 ± 23,1	459,7 ± 58,9	340,4 ± 199,3	447,7 ± 87,6	
mediana (mín.; máx.)	487 (425; 526)	479 (192; 520)	460 (57; 498)	477,5 (57; 520)	
Sensibilidade setor nasal					<0,001
média ± DP	493,4 ± 27,6	468,4 ± 65,7	326,6 ± 189	454,2 ± 93	
mediana (mín.; máx.)	494 (444; 539)	493 (136; 517)	376 (0; 490)	483 (0; 517)	
Sensibilidade setor temporal					0,012
média ± DP	495,2 ± 29,8	470,4 ± 71,4	386,8 ± 162,1	462 ± 85,8	
mediana (mín.; máx.)	506 (381; 532)	488 (110; 534)	479 (115; 502)	484,5 (110; 534)	
ESTABILIDADE 2					0,105
média ± DP	74,8 ± 17,4	78,4 ± 15,5	49,6 ± 33,1	75,6 ± 19,5	
mediana (mín.; máx.)	81,5 (32; 98)	81 (43; 98)	57 (14; 83)	80 (14; 98)	
ESTABILIDADE 4					0,224
média ± DP	93,6 ± 7,3	93,8 ± 7,5	79 ± 20,3	92,3 ± 10,2	
mediana (mín.; máx.)	97 (68; 100)	96 (75; 100)	89 (56; 97)	96 (56; 100)	
BCEA					0,269
média ± DP	3,42 ± 2,98	3,37 ± 3,03	8,86 ± 7,94	3,92 ± 4,02	
mediana (mín.; máx.)	2,15 (0,6; 15)	2,3 (0,8; 11,6)	5,1 (1,9; 18,7)	2,35 (0,8; 18,7)	

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlações permutável entre os olhos do mesmo indivíduo

Tabela 8 - Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da microperimetria.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Sensibilidade central	Controle - SAF Primário sem PAMM	3,05	1,55	0,147	-0,66	6,75
	Controle - SAF Primário com PAMM	6,89	3,53	0,152	-1,55	15,33
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	3,85	3,54	0,832	-4,63	12,33
Sensibilidade global	Controle - SAF Primário	3,43	1,52	0,024	0,46	6,40
	Controle - SAF Primário sem PAMM	80,85	14,03	<0,001	47,25	114,44
	Controle - SAF Primário com PAMM	189,75	31,66	<0,001	113,94	265,55
Sensibilidade setor superior	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	108,90	31,74	0,002	32,93	184,87
	Controle - SAF Primário	91,74	14,84	<0,001	62,66	120,82
	Controle - SAF Primário sem PAMM	33,35	16,48	0,129	-6,09	72,79
Sensibilidade setor nasal	Controle - SAF Primário com PAMM	97,22	29,16	0,003	27,41	167,02
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	63,86	26,90	0,053	-0,53	128,26
	Controle - SAF Primário	39,74	17,40	0,022	5,63	73,85
Sensibilidade setor temporal	Controle - SAF Primário sem PAMM	26,31	14,65	0,218	-8,77	61,40
	Controle - SAF Primário com PAMM	154,97	32,12	<0,001	78,07	231,87
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	128,66	31,96	<0,001	52,15	205,17
Sensibilidade setor temporal	Controle - SAF Primário	39,18	16,78	0,020	6,30	72,06
	Controle - SAF Primário sem PAMM	26,39	16,16	0,308	-12,31	65,08
	Controle - SAF Primário com PAMM	94,30	32,77	0,012	15,85	172,76
	SAF Primário sem PAMM - SAF Primário com PAMM	67,91	31,87	0,099	-8,39	144,22
	Controle - SAF Primário	33,18	16,52	0,045	0,80	65,56

Comparações múltiplas de Bonferroni

6 DISCUSSÃO

A SAF é uma doença vascular que apresenta como principais manifestações trombóticas a TVP e o acidente vascular cerebral. No entanto, outros sítios atípicos podem ser afetados, sendo o olho um possível alvo. O envolvimento ocular na SAF primária inclui um amplo espectro de manifestações do segmento anterior e posterior e sua prevalência varia nas séries anteriores de 5 a 88% (FRANCO *et al.*, 2020; YEHUDAI; SHOENFELD; TOUBI, 2007).

O segmento anterior do olho não é comumente envolvido na SAF primária. Estudos anteriores descreveram esclerite, ceratite filamentosa e irite como responsáveis por 75% das alterações do segmento anterior (ALLAM; ALI, 2017; MONTEHERMOSO; MEJIA, 2010). Em nosso estudo nenhum dos pacientes apresentou achados oculares significativos no segmento anterior.

O segmento posterior do olho (retina, coróide e nervo óptico) é descrito como o mais frequentemente acometido nos casos de SAF com achados oculares (UTZ; TANG, 2011). As oclusões vasculares retinianas, sejam arteriais e/ou venosas, são as alterações do segmento posterior mais comumente descritas (COBO-SORIANO *et al.*, 1999; ZHU *et al.*, 2015; RUMELT; REHANY, 1999). Nesse estudo, foram identificados 5 pacientes assintomáticos com alterações retinianas (19,2%), demonstrando que as alterações retinianas são frequentes e relevantes nessa população.

Um paciente apresentou depósitos maculares semelhantes às drusas. Drusas são depósitos extracelulares de lipídios, proteínas e detritos celulares, que se acumulam abaixo do EPR e aparecem como pequenos depósitos amarelos em exames de fundo de olho. Esses depósitos são geralmente resultado do envelhecimento (KHAN *et al.*, 2016). No entanto, a paciente do estudo era uma mulher de 41 anos. Assim, consideramos este um achado ocular patológico incidental que foi descoberto durante o exame oftalmológico.

Outro paciente apresentou EPP. Essa doença comumente assintomática é caracterizada por anormalidades focais do EPR sobrejacentes ao aumento anormal e permanente da

espessura da coroide (doença paquicoroide), sem a presença de líquido sub-retiniano. Embora a etiologia e patogênese precisas permaneçam desconhecidas, o uso sistêmico de corticosteróides e simpaticomiméticos são fatores de risco importantes bem conhecidos. Esse paciente recebeu corticóide antes do diagnóstico de SAF, o que pode estar relacionado aos achados oculares (GALLEGO-PINAZO *et al.*, 2014; CHEUNG *et al.*, 2019).

Três pacientes (cinco olhos) manifestaram um estágio tardio da PAMM. Descrita pela primeira vez em 2013 por Sarraf *et al.*, esta entidade caracteriza-se pelo infarto da camada nuclear interna (CNI) devido a eventos isquêmicos localizados no PCI e PCP da retina (BAKHOUM *et al.*, 2018). A retina é sustentada por um suprimento sanguíneo ocular duplo. A retina externa, composta pelas camadas fotorreceptoras, incluindo a camada nuclear externa e o EPR adjacente, é predominantemente suprida pelos coriocalpares da coroide. A retina interna e média são supridas pela vasculatura capilar da retina. Na região parafoveal, os plexos capilares da retina estão organizados em um sistema de três camadas capilares: o PCS, PCI e PCP. Cada plexo capilar se autorregula independentemente, de modo que, na maioria das condições, a vasculatura retiniana fornece fluxo sanguíneo adequado e saturação de oxigênio em profundidades variadas, apesar de diversos fatores ambientais estressores. Quando o fluxo na PCI e/ou PCP cai, pode ocorrer a lesão isquêmica denominada PAMM (SCHARF *et al.*, 2021).

A PAMM está tipicamente associada a um escotoma paracentral permanente, identificado no exame de MP, embora o prognóstico da AV central seja muitas vezes excelente e o paciente possa ser assintomático (NAKAMURA *et al.*, 2019). A OCT é a técnica mais sensível e específica para identificar PAMM e, portanto, serve de base para o diagnóstico (YU *et al.*, 2014). Na fase aguda, a PAMM aparece como uma banda hiperrefletiva que atravessa o CNI. Na fase tardia, a lesão evolui para afinamento do CNI (MOURA-COELHO *et al.*, 2020). O advento do exame OCTA ajudou a entender que a banda de hiperrefletividade representa o infarto do CNI e se deve à hipoperfusão do PCP. A

segmentação da OCTA no PCP mostrou hipoperfusão do PCP tanto na fase aguda quanto nas lesões crônicas (SPAIDE *et al.*, 2018). O defeito de sensibilidade demonstrado na MP apresenta correspondência à área retiniana com déficit de fluxo capilar profundo identificado na OCTA (SCARINCI; VARANO; PARRAVANO, 2019).

A presença de PAMM levanta um amplo diagnóstico diferencial que requer uma investigação sistêmica para excluir potenciais causas vasculares, inflamatórias, infecciosas, tóxicas e iatrogênicas. As principais patologias associadas são DM e HAS, porém também podem estar presentes em uma variedade de outras condições clínicas como anemia falciforme, doença cardiovascular, DLP, enxaqueca, cirurgia recente, doença cerebrovascular, exposição a determinados medicamentos (por exemplo, anfetaminas, cafeína, vasopressores, contraceptivos e inibidores da enzima fosfodiesterase), tabagismo e abuso de substâncias (SCHARF *et al.*, 2021; MOURA-COELHO *et al.*, 2020). Recentemente, estudos de relatos de casos associaram PAMM a distúrbios de hipercoagulabilidade, como a SAF (TRESE *et al.*, 2017; ARF *et al.*, 2018; SCHOFIELD *et al.*, 2019). No entanto, este é o primeiro estudo a estimar a prevalência de PAMM em pacientes com SAF primária e sem sintomas oculares.

HAS e DLP são fatores de risco bem documentados para recorrência de trombose em pacientes com SAF (SARAIVA *et al.*, 2015). Ambos os fatores de risco estavam presentes em 100% dos pacientes com SAF primária e com PAMM, enquanto apenas seis pacientes (26,1%) com SAF primária sem PAMM apresentaram esses dois fatores de risco juntos. Vários estudos sugerem que altos níveis de aGAPSS são um fator prognóstico independente para trombose. Uma análise conjunta de estudos de coorte disponíveis com 2.273 pacientes sugere uma média de 7,6 no aGAPSS em pacientes que sofreram trombose arterial versus 4,9 em pacientes sem qualquer manifestação trombótica (SCIASCIA *et al.*, 2018). O valor médio de aGAPSS em nossos pacientes sem PAMM foi de 10,8 +/- 4,4 e em pacientes com PAMM foi de 11 +/- 5,2. Em alguns estudos em pacientes com SAF, a tripla positividade dos AAF impõe um maior risco de eventos trombóticos e obstétricos (PENGO *et al.*, 2010). No

entanto, de acordo com uma coorte recente com 379 pacientes com SAF, não há diferenças entre cada perfil de AAF ao comparar a taxa de recorrência de trombose em pacientes com positividade simples/dupla/tripla (RADIN *et al.*, 2019). Em nosso estudo, a positividade tripla foi encontrada em 43,5% dos pacientes com SAF primária sem PAMM e em 33,3% do grupo PAMM.

Este é o primeiro estudo a demonstrar diferença quantitativa na densidade vascular ao exame da OCTA entre indivíduos com SAF primária e controles saudáveis, mesmo na ausência de PAMM. Evidenciamos que as diferenças entre SAF primária e controles são significativas tanto no CVS, quanto no CVP no protocolo *high speed* e no CVS no *high resolution*. Achados semelhantes foram observados em outros estudos com outras doenças vasculares, como DM. A redução da densidade vascular tem sido relatada em pacientes com diferentes estágios de RD quando comparados aos indivíduos saudáveis. A diminuição pode ser decorrente da perda de pequenos ramos dos vasos retinianos, o que leva a uma redução na complexidade vascular. Além disso, esses achados suportam a hipótese de que a complexidade da rede microvascular diminui gradualmente à medida que a gravidade da RD aumenta. Diferenças significativas na quantificação vascular pela OCTA foram descritas em pacientes diabéticos mesmo sem apresentar sinais de RD (NESPER *et al.*, 2017; ZHANG, 2021).

Relatos recentes enfatizam a importância da OCTA como ferramenta no acompanhamento de pacientes com LES, outra doença autoimune, cuja alteração microvascular é achado frequente (MIZUNO *et al.*, 2020; CONGLIARO *et al.*, 2019). Os pacientes com LES exibiram uma densidade retiniana microvascular significativamente menor em comparação com indivíduos normais, mesmo sem apresentar sinais clínicos de retinopatia lúpica (PICHI *et al.*, 2020; PELEGRÍN *et al.*, 2022). Em consonância com o nosso estudo, é possível que a redução da densidade vascular macular seja um marcador precoce de

dano vascular retiniano, mesmo na ausência de redução funcional da visão e presença de evento vascular oclusível evidente.

A caracterização da ZAF é uma das métricas mais comumente relatadas em estudos avaliando OCTA e RD. A maioria dos trabalhos relatou um aumento no diâmetro e na área da ZAF e uma redução da circularidade nos olhos de pessoas com DM em comparação com os controles. Em olhos normais, os parâmetros morfológicos da ZAF são menos afetados pela variação individual do que a área, sendo esses melhores para monitorar a ZAF em pacientes com suspeita de doença macular (SHIHHARA *et al.*, 2018). Como a área da ZAF depende do aparelho da OCTA utilizado, medidas obtidas com aparelhos diferentes não devem ser comparadas (MAGRATH *et al.*, 2016; SHIHHARA *et al.*, 2018). Em nosso estudo, na análise dos parâmetros da ZAF, o grupo SAF primária apresentou maior área da ZAF do CVP pelo método *high speed* em comparação ao GC, não sendo evidenciado diferenças nas outras avaliações, talvez por conta da limitação da amostra. Estudos comparando pacientes lúpicos e indivíduos normais mostraram resultados divergentes em relação aos parâmetros morfológicos da ZAF (ARFEEN *et al.*, 2020; PELEGRÍN *et al.*, 2022).

A avaliação da OCTA pode ser um biomarcador potencial para o risco de desenvolver oclusões microvasculares da retina em pacientes com SAF. Estudos longitudinais serão necessários para determinar a importância desses achados e explorar a utilidade das métricas de vasos da OCTA na prática clínica.

A análise quantitativa das imagens da OCTA macular depende da qualidade do exame. Alguns autores acreditam que ruídos e descontinuidades dos vasos podem impactar nos parâmetros quantitativos. De fato, varreduras da OCTA com muitas distorções de imagem devem ser excluídas da análise (ZHANG *et al.*, 2020; UJI *et al.*, 2017). Não há nível mínimo de qualidade estabelecido para a seleção de imagens da OCTA, mas a qualidade do contraste, a continuidade do vaso e o nível de ruído de fundo na área não vascular devem ser levados em consideração (SPAIDE; FUJIMOTO; WAHEED, 2015; RABIOLO *et al.*, 2018). Cada

modelo da OCTA deve idealmente descrever o índice mínimo de qualidade de imagem para se considerar o exame adequado para análise quantitativa. Neste estudo, selecionamos apenas imagens de alta qualidade para análise.

As medições quantitativas da OCTA são altamente dependentes do processo de binarização e, uma vez que níveis mais altos de ruído de fundo podem afetar o limiar de binarização, é aconselhável a realização prévia das análises de ruído de fundo e segmentação contínua dos vasos (SPAIDE; FUJIMOTO; WAHEED, 2015). O processamento de imagens é uma etapa importante ao calcular a densidade global quantitativa de vasos a partir de imagens da OCTA. A escolha do limiar a ser utilizado para a binarização da imagem é de extrema importância. A maioria dos pesquisadores recomenda métodos manuais ou automatizados usando software de código aberto, como o ImageJ. Os métodos manuais empregam um limite com base no sinal médio dentro da ZAF livre de vasos, enquanto que os algoritmos automatizados usam o histograma da imagem para obter um limiar. Rabiolo *et al.* (2018), encontraram diferenças significativas na densidade de vasos entre os métodos manual e automatizado, comprometendo a confiabilidade de exames consecutivos (TERHEYDEN *et al.*, 2020). Foi demonstrado que as diferenças nas metodologias influenciam a quantificação da OCTA em olhos saudáveis. A automação deve ser preferida à manual, mas os algoritmos não são intercambiáveis e os resultados podem diferir significativamente. Em um estudo que comparava diferentes formas de binarização, foi observado que os coeficientes de correlação intraclasse entre duas medições da OCTA consecutivas foram significativamente maiores quando o método de Otsu foi utilizado. O método minimiza a variação entre as estruturas de primeiro plano e de fundo no histograma da imagem (TERHEYDEN *et al.*, 2020). Em uma análise qualitativa anterior dos métodos de limiar de binarização em pacientes com RD, o limiar geral de Otsu produziu os melhores resultados (BORRELLI *et al.*, 2021). Diante disto e do fato do aparelho da OCTA utilizado em nosso estudo não possuir um programa próprio para análise quantitativa vascular, optamos por utilizar o limiar de Otsu como método de

binarização e algoritmos de análise automatizada no Image J para a quantificação da densidade vascular.

Os dados obtidos com configurações diferentes não são facilmente comparados. A comparabilidade entre estudos requer a adoção de um conjunto de métodos e padrões comuns. As diferentes metodologias empregadas nos estudos com análise quantitativa da OCTA representam uma limitação importante na comparação dos resultados e justificam os diferentes achados entre eles. Um algoritmo passo a passo, como o utilizado em nosso estudo, fornece medições vasculares quantitativas mais confiáveis da mácula.

Estudos prévios em pacientes com isquemia de plexos capilares demonstraram boa correlação entre a área da retina com lesão e a área de redução de sensibilidade medida pela MP, podendo ser um complemento útil para os exames estruturais como a OCT na detecção de escotomas paracentrais sutis. (YU *et al*, 2014; SRIDHAR *et al.*, 2015). Nosso trabalho é o primeiro a avaliar a sensibilidade macular com MP em uma coorte de pacientes com SAF primária, evidenciando uma redução de sensibilidade retiniana, mesmo no grupo SAF primária sem PAMM. Este achado na MP sugere que a redução de densidade vascular identificada na OCTA, mesmo em pacientes sem alterações na OCT estrutural, leva a um comprometimento retiniano funcional subclínico, sem acometer a estabilidade de fixação e a AV. Achados semelhantes foram observados em pacientes com DM, evidenciando correspondência entre os valores diminuídos de sensibilidade retiniana e a redução da densidade vascular no CVP no exame da OCTA (SCARINCI; VARANO; PARRAVANO, 2019). Novos estudos avaliando estrutura e função devem ser realizados em pacientes com SAF primária para corroborar essas alterações retinianas precoces subclínicas e correlacionar com os achados sistêmicos da doença.

Nosso estudo apresenta potenciais limitações. Primeiro, é um estudo transversal, o que nos limita a sugerir uma associação entre os achados. Em segundo lugar, nosso estudo tem um tamanho de amostra relativamente pequeno com dados de acompanhamento

oftalmológico longitudinal escassos. Mais estudos clínicos prospectivos com um tamanho de amostra maior seriam necessários para confirmar o significado clínico desses achados. Por outro lado, também é válido destacar seus pontos fortes: a população do estudo foi derivada de uma coorte muito bem caracterizada de pacientes graves com SAF primária; todos preencheram os critérios de classificação para SAF primária com seguimento de longo prazo; os critérios dos AAF foram medidos em todos os pacientes; excluimos pacientes com DM, que é o principal fator de risco para doença vascular retiniana, e os pacientes foram clinicamente controlados para os fatores de risco cardiovasculares. Ressaltamos que é importante a realização de mais estudos, com maior número de participantes, e de preferência longitudinais para averiguar a reprodutibilidade dos dados observados na presente tese.

Em síntese, observamos que a doença vascular retiniana pode estar presente mesmo em pacientes assintomáticos com SAF primária, reforçando a necessidade de consulta oftalmológica de rotina nessa população. Este estudo propõe que o exame oftalmológico regular deva ser feito mesmo em pacientes assintomáticos, a fim de excluir um comprometimento vascular silencioso. Estudos prospectivos são necessários para melhor compreender o espectro das manifestações oftalmológicas na SAF primária, com o propósito de melhor tratar e evitar a perda visual nesses pacientes.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo possibilitaram as seguintes conclusões:

1. Na análise qualitativa, identificamos que 1/5 dos pacientes assintomáticos com SAF primária apresentaram anormalidades retinianas. O achado de maior frequência foi PAMM, um distúrbio retiniano incomum, que ocorreu exclusivamente em pacientes com SAF primária, o que sugere uma possível associação entre essas doenças vasculares.
2. Dentre as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com SAF primária, HAS e DLP juntos foram o fator de risco associado mais comum para PAMM.
3. Na análise quantitativa, identificamos que a densidade vascular média nos pacientes com SAF primária foi menor do que no controle, tanto no CVS quanto no CVP pelo método *high speed*, e no CVS pelo *high resolution*.
4. Na análise quantitativa dos setores, identificamos que a densidade vascular média nos pacientes com SAF primária foi estatisticamente menor do que no controle saudável, pelo método *high speed*, nos setores superior, inferior e temporal do CVS, assim como, nos setores inferior e temporal do CVP. No *high resolution*, observou-se diferença significativa nos setores superior, inferior e nasal do CVS e no CVP, apesar das diferenças entre os grupos em cada setor não mostrarem ser significativas.
5. Na análise dos parâmetros da ZAF, o grupo SAF primária apresentou maior área da ZAF do CVP pelo método *high speed* em comparação ao GC, não sendo evidenciado diferenças nas outras avaliações.
6. Na análise quantitativa da microperimetria, o grupo SAF primária apresentou menor sensibilidade retiniana central e global em comparação ao GC, assim como na análise por setores, com exceção apenas do setor inferior. Na avaliação quantitativa da estabilidade de fixação, houve uma tendência de pior estabilidade no subgrupo SAF primária com PAMM em ambos os métodos estudados.

8 REFERÊNCIAS

ACHESON, J. F. et al. Vaso-occlusive retinopathy in the primary antiphospholipid antibody syndrome. Eye , v. 5, n. 1, p. 48–55, jan. 1991.
ACTON, J. H.; GREENSTEIN, V. C. Fundus-driven perimetry (microperimetry) compared to conventional static automated perimetry: similarities, differences, and clinical applications. Canadian Journal of Ophthalmology , v. 48, n. 5, p. 358–363, out. 2013.
ALIJOTAS-REIG, J. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. Autoimmunity Reviews , v. 14, n. 5, p. 387–395, maio 2015.
ALLAM, R. S. H. .; ALI, B. M. Hypertensive uveitis: An initial presentation for primary antiphospholipid syndrome. Delta Journal of Ophthalmology , v. 18, n. 3, p. 185, 2017.
ANG, L. P.-K.; YAP, E.-Y.; FAM, H.-B. Bilateral choroidal infarction in a patient with antiphospholipid syndrome: a case report. Clinical and Experimental Ophthalmology , v. 28, n. 4, p. 326–328, ago. 2000.
ARF, S. et al. Retinal deep capillary plexus ischemia in a case with antiphospholipid syndrome. Retinal Cases and Brief Reports , v. 12, n. 2, p. 106–110, 1 mar. 2018.
ARFEEN, S. A. et al. Assessment of superficial and deep retinal vessel density in systemic lupus erythematosus patients using optical coherence tomography angiography. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology , v. 258, n. 6, p. 1261–1268, 11 jun. 2020.
BAHADARKHAN, K.; A KHALIQ, A.; SHAHID, M. A Morphological Hessian Based Approach for Retinal Blood Vessels Segmentation and Denoising Using Region Based Otsu Thresholding. PLOS ONE , v. 11, n. 7, p. e0158996, 21 jul. 2016.
BAKHOUM, M. F. et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy and the Ischemic Cascade Associated With Retinal Vascular Occlusion. American Journal of Ophthalmology , v. 195, p. 143–153, nov. 2018.
BORRELLI, E. et al. Guidelines on Optical Coherence Tomography Angiography Imaging: 2020 Focused Update. Ophthalmology and Therapy , v. 9, n. 4, p. 697–707, 1 dez. 2020.
BORRELLI, E. et al. Optical coherence tomography angiography assessment of the diabetic macula. Retina , v. 41, n. 9, p. 1799–1808, set. 2021.
CERVERA, R. et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis & Rheumatism , v. 46, n. 4, p. 1019–1027, abr. 2002.
CHEUNG, C. M. G. et al. Pachychoroid disease. Eye , v. 33, n. 1, p. 14–33, 11 jan. 2019.
CHYLACK, L. T. The Lens Opacities Classification System III. Archives of Ophthalmology , v. 111, n. 6, p. 831, 1 jun. 1993.
COBO-SORIANO, R. et al. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. American Journal of Ophthalmology , v. 128, n. 6, p. 725–732, dez. 1999.

<p>CONIGLIARO, P. et al. Evaluation of retinal microvascular density in patients affected by systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography angiography study. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 78, n. 2, p. 287–289, fev. 2019.</p>
<p>CSAKY, K. G. et al. Microperimetry for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology, v. 64, n. 3, p. 353–364, maio 2019.</p>
<p>DANOWSKI, A. et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípido. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, n. 2, p. 184–192, mar. 2013.</p>
<p>DE CARLO, T. E. et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). International Journal of Retina and Vitreous, v. 1, n. 1, p. 5, 15 dez. 2015</p>
<p>DEVREESE, K.; PEERLINCK, K.; HOYLAERTS, M. Diagnostic test combinations associated with thrombosis in lupus anticoagulant positive patients. Thrombosis and Haemostasis, v. 105, n. 04, p. 736–738, 28 nov. 2011.</p>
<p>DEVREESE, K.; PEERLINCK, K.; HOYLAERTS, M. F. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. Blood, v. 115, n. 4, p. 870–878, 28 jan. 2010.</p>
<p>DURCAN, L.; PETRI, M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, v. 12, p. 17–30, 1 jan. 2017.</p>
<p>DURRANI, O. M.; GORDON, C.; MURRAY, P. I. Primary Anti-Phospholipid Antibody Syndrome (APS). Survey of Ophthalmology, v. 47, n. 3, p. 215–238, maio 2002.</p>
<p>FERNANDEZ MOSTEIRIN, N. et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. Lupus, v. 26, n. 12, p. 1328–1332, 7 out. 2017.</p>
<p>FRANCO, A. M. de M. et al. Ophthalmologic manifestations in primary antiphospholipid syndrome patients: A cross-sectional analysis of a primary antiphospholipid syndrome cohort (APS-Rio) and systematic review of the literature. Lupus, v. 29, n. 12, p. 1528–1543, 19 out. 2020.</p>
<p>GALLEGO-PINAZO, R. et al. Pachychoroid diseases of the macula. Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal, v. 3, n. 4, p. 111–5, 2014.</p>
<p>GÓMEZ-PUERTA, J. A.; CERVERA, R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. Journal of Autoimmunity, v. 48–49, p. 20–25, 2014.</p>
<p>HSU, S. T. et al. Imaging Infant Retinal Vasculature with OCT Angiography. Ophthalmology Retina, v. 3, n. 1, p. 95–96, jan. 2019.</p>
<p>HUANG, D. et al. Optical coherence tomography. Science, v. 254, n. 5035, p. 1178–1181, 1991.</p>
<p>HUGHES, G. R. V. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. British Medical Journal (Clinical research ed.), v. 287, n. 6399, p. 1088, 1983.</p>
<p>JIA, Y. et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. Optics Express, v. 20, n. 4, p. 4710, 13 fev. 2012.</p>

JOHNSON, C. A.; ADAMS, A. J.; LEWIS, R. A. Evidence for a neural basis of age-related visual field loss in normal observers. Investigative ophthalmology & visual science , v. 30, n. 9, p. 2056–64, set. 1989.
KHAN, I. J. et al. Microperimetry and optical coherence tomography in acute macular neuroretinopathy. Retinal Cases and Brief Reports , v. 6, n. 2, p. 202–203, mar. 2012.
KHAN, K. N. et al. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. Progress in Retinal and Eye Research , v. 53, p. 70–106, jul. 2016.
KHODABANDEH, A. et al. Quantitative measurement of vascular density and flow using optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with central retinal vein occlusion: Can OCTA help in distinguishing ischemic from non-ischemic type? International Journal of Retina and Vitreous , v. 4, n. 1, p. 47, 27 dez. 2018.
KIRKWOOD, B. R.; STERNE, J. A. C. Essential medical statistics . 2. ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science, 2006. p. 502.
KOUSTENIS, A. et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. British Journal of Ophthalmology , v. 101, n. 1, p. 16–20, jan. 2017.
KRAWITZ, B. D. et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. Vision Research , v. 139, p. 177–186, out. 2017.
KURZ, D. E. Idiopathic Retinal Vasculitis, Aneurysms, and Neuroretinitis in a Patient With Antiphospholipid Syndrome. Archives of Ophthalmology , v. 130, n. 2, p. 257, 1 fev. 2012.
LACHENMAYR, B. J. et al. The different effects of aging on normal sensitivity in flicker and light-sense perimetry. Investigative ophthalmology & visual science , v. 35, n. 6, p. 2741–8, maio 1994.
LAISHRAM, M. Microperimetry – A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases. Journal Of Clinical And Diagnostic Research , v. 11, n. 7, p. 08–11, 2017.
LEVINE, J. S.; BRANCH, D. W.; RAUCH, J. The Antiphospholipid Syndrome. New England Journal of Medicine , v. 346, n. 10, p. 752–763, 7 mar. 2002.
LIN, A. et al. Improved Automated Foveal Avascular Zone Measurement in Cirrus Optical Coherence Tomography Angiography Using the Level Sets Macro. Translational Vision Science & Technology , v. 9, n. 12, p. 20, 13 nov. 2020.
LIU, H. et al. Fixation Stability Measurement Using Two Types of Microperimetry Devices. Translational vision science & technology , v. 4, n. 2, p. 3, mar. 2015.
LUPIDI, M. et al. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. European Journal of Ophthalmology , v. 28, n. 4, p. 349–357, 6 jul. 2018.
MAGRATH, G. N. et al. Variability in foveal avascular zone and capillary density using

optical coherence tomography angiography machines in healthy eyes. Retina , v. 37, n. 11, p. 2102–2111
MARIOTTI, C. et al. Atypical Presentation of Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. Case Reports in Ophthalmology , v. 5, n. 3, p. 400–404, 26 nov. 2014.
MARKOWITZ, S. N.; REYES, S. V. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. Canadian Journal of Ophthalmology , v. 48, n. 5, p. 350–357, out. 2013.
MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A.. Generalized linear models . 2. ed. New York, USA: Chapman and Hall, 1989. p. 511.
MIDENA, E. et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology , v. 91, n. 11, p. 1499–1503, 1 nov. 2007.
MIDENA, E.; VUJOSEVIC, S.; CAVARZERAN, F. Normal Values for Fundus Perimetry with the Microperimeter MP-1. Ophthalmology , v. 117, n. 8, p. 1571- 1576.e1, ago. 2010.
MIYAKIS, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of Thrombosis and Haemostasis , v. 4, n. 2, p. 295–306, fev. 2006.
MIZUNO, Y. et al. OCTA, a sensitive screening for asymptomatic retinopathy, raises alarm over systemic involvements in patients with SLE. Annals of the Rheumatic Diseases , v. 79, n. 2, p. e17–e17, fev. 2020.
MONTEHERMOSO, A.; MEJIA, J. Ophthalmological and Otological Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. Current Rheumatology Reviews , v. 6, n. 1, p. 32–41, 1 fev. 2010.
MOURA-COELHO, N. et al. Paracentral acute middle maculopathy—review of the literature. Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology , v. 258, n. 12, p. 2583–2596, 13 dez. 2020.
MUSTONEN, P. et al. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. Lupus , v. 23, n. 14, p. 1468–1476, 27 dez. 2014.
NAKAMURA, M. et al. Longitudinal follow-up of two patients with isolated paracentral acute middle maculopathy. International Medical Case Reports Journal , v. Volume 12, p. 143–149, maio 2019.
NESPER, P. L. et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. Investigative Ophthalmology & Visual Science , v. 58, n. 6, p. BIO307, 23 out. 2017.
NETER, J.; KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J.; WASSERMAN, W. Applied Linear Statistical Models . 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing. 1996. p. 1408.
PALKOVITS, S. et al. Test–Retest Reproducibility of the Microperimeter MP-3 With Fundus Image Tracking in Healthy Subjects and Patients With Macular Disease.

Translational Vision Science & Technology , v. 7, n. 1, p. 17, 7 fev. 2018.
PELEGRÍN, L. et al. Preclinical ocular changes in systemic lupus erythematosus patients by optical coherence tomography. Rheumatology , 4 nov. 2022.
PENGO, V. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis , v. 8, n. 2, p. 237–242, fev. 2010.
PENGO, V. et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood , v. 118, n. 17, p. 4714–4718, 27 out. 2011.
PICHI, F. et al. Optical coherence tomography angiography findings in systemic lupus erythematosus patients with no ocular disease. International Ophthalmology , v. 40, n. 8, p. 2111–2118, 24 ago. 2020.
PULIAFITO, C. A. et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology , v. 102, n. 2, p. 217–229, 1995.
QUERQUES, G. et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes: focus on microaneurysms. Eye , v. 35, n. 1, p. 142–148, 4 jan. 2021.
RABIOLO, A. et al. Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography. PLOS ONE , v. 13, n. 10, p. e0205773, 18 out. 2018.
RADIN, M. et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. Seminars in Arthritis and Rheumatism , v. 49, n. 3, p. 464–468, dez. 2019.
RATRA, V. et al. Comparison between Humphrey Field Analyzer and Micro Perimeter 1 in normal and glaucoma subjects. Oman Journal of Ophthalmology , v. 5, n. 2, p. 97, 2012.
RUIZ-IRASTORZA, G.; HUNT, B. J.; KHAMASHTA, M. A. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis & Rheumatism , v. 57, n. 8, p. 1487–1495, 15 dez. 2007.
RUMELT, S.; REHANY, U. Central retinal artery occlusion associated with primary antiphospholipid syndrome. Eye , v. 13, n. 5, p. 699–700, set. 1999.
SARAIVA, S. da S. et al. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. Thrombosis Research , v. 136, n. 6, p. 1174–1178, dez. 2015.
SARRAF, D. et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy. JAMA Ophthalmology , v. 131, n. 10, p. 1275, 1 out. 2013.
SCARINCI, F.; VARANO, M.; PARRAVANO, M. Retinal Sensitivity Loss Correlates with Deep Capillary Plexus Impairment in Diabetic Macular Ischemia. Journal of Ophthalmology , v. 2019, p. 1–8, 13 out. 2019.

SCHARF, J. et al. Paracentral acute middle maculopathy and the organization of the retinal capillary plexuses. Progress in Retinal and Eye Research , v. 81, p. 100884, mar. 2021.
SCHOFIELD, J. R. et al. Deep capillary retinal ischemia and high-titer prothrombin-associated antiphospholipid antibodies: A case series of three patients. American Journal of Ophthalmology Case Reports , v. 14, p. 105–109, jun. 2019.
SCHREIBER, K. et al. Antiphospholipid syndrome. Nature Reviews Disease Primers , v. 4, n. 1, p. 17103, 7 jun. 2018.
SCIASCIA, S. et al. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. Rheumatology , v. 57, n. 4, p. 661–665, 1 abr. 2018.
SCIASCIA, S. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology , v. 52, n. 8, p. 1397–1403, 1 ago. 2013.
SCIASCIA, S. et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. Rheumatology , v. 54, n. 1, p. 134–138, jan. 2015.
SHAH, V. A.; CHALAM, K. V. Values for Macular Perimetry Using the MP-1 Microperimeter in Normal Subjects. Ophthalmic Research , v. 41, n. 1, p. 9–13, 2009.
SHIHHARA, H. et al. Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography. Scientific Reports , v. 8, n. 1, p. 10143, 4 dez. 2018.
SHIHHARA, H. et al. Reproducibility and differences in area of foveal avascular zone measured by three different optical coherence tomographic angiography instruments. Scientific Reports , v. 7, n. 1, p. 9853, 29 dez. 2017.
SPAIDE, R. F. et al. Optical coherence tomography angiography. Progress in Retinal and Eye Research , v. 64, p. 1–55, maio 2018.
SPAIDE, R. F.; FUJIMOTO, J. G.; WAHEED, N. K. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. Retina , v. 35, n. 11, p. 2163–2180, nov. 2015.
SRIDHAR, J.; SHAHLAEE, A.; VANDER, J. F. En Face Optical Coherence Tomography of Subfoveal Perfluorocarbon Liquid. Ophthalmology , v. 122, n. 9, p. 1853, 2015.
TAKKAR, B. et al. Necrotising scleritis, keratitis and uveitis in primary antiphospholipid syndrome. BMJ Case Reports , p. bcr-2017-220647, 14 maio de 2018.
TANG, F. Y. et al. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. Scientific Reports , v. 7, n. 1, p. 2575, 31 dez. 2017.
TERHEYDEN, J. H. et al. Automated thresholding algorithms outperform manual thresholding in macular optical coherence tomography angiography image analysis. PLOS ONE , v. 15, n. 3, p. e0230260, 20 mar. 2020.
TRAN, K. D. et al. Antiphospholipid syndrome presenting with amaurosis fugax and cotton wool spots. American Journal of Ophthalmology Case Reports , v. 7, p. 143–145, set. 2017.

TRESE, M. G. J. et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Paracentral Acute Middle Maculopathy Associated With Primary Antiphospholipid Syndrome. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina , v. 48, n. 2, p. 175–178, fev. 2017.
TSIRONI, E. et al. Unexplained choroidal embolisation: remember the antiphospholipid syndrome. The Lancet , v. 368, n. 9550, p. 1936, nov. 2006.
TURAKA, K. et al. Bilateral occlusive retinal vasculitis in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. Canadian Journal of Ophthalmology , v. 47, n. 6, p. e60–e61, dez. 2012.
UJI, A. et al. Impact of Multiple En Face Image Averaging on Quantitative Assessment from Optical Coherence Tomography Angiography Images. Ophthalmology , v. 124, n. 7, p. 944–952, jul. 2017.
UTZ, V. M.; TANG, J. Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome. British Journal of Ophthalmology , v. 95, n. 4, p. 454–459, 1 abr. 2011.
VIANNA, J. L. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. The American journal of medicine , v. 96, n. 1, p. 3–9, jan. 1994.
VUJOSEVIC, S. et al. Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. Investigative Ophthalmology & Visual Science , v. 47, n. 7, p. 3044, 1 jul. 2006.
WOOD, E. H.; WONG, R. W. Bilateral frosted branch angiitis as the presenting sign of antiphospholipid antibody syndrome. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection , v. 6, n. 1, p. 20, 10 dez. 2016.
YAMAIKE, N. et al. Perimetric Sensitivity With the Micro Perimeter 1 and Retinal Thickness in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion. American Journal of Ophthalmology , v. 143, n. 2, p. 342–344, fev. 2007.
YAO, X. et al. Quantitative optical coherence tomography angiography: A review. Experimental Biology and Medicine , v. 245, n. 4, p. 301–312, 20 fev. 2020.
YEHUDAI, D.; SHOENFELD, Y.; TOUBI, E. Looking Into the Eyes of Patients with Antiphospholipid Syndrome. Clinical Reviews in Allergy & Immunology , v. 32, n. 2, p. 192–197, 21 set. 2007.
YU, D.-Y. et al. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. Progress in Retinal and Eye Research , v. 40, p. 53–93, maio 2014.
ZHANG, J. et al. Different effect of media opacity on automated and manual measurement of foveal avascular zone of optical coherence tomography angiographies. British Journal of Ophthalmology , v. 105, n. 6, p. 812–818, jun. 2021.
ZHANG, J. et al. Different Effect of Media Opacity on Vessel Density Measured by Different Optical Coherence Tomography Angiography Algorithms. Translational Vision Science & Technology , v. 9, n. 8, p. 19, 13 jul. 2020.
ZHANG, B. et al. Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence

Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 222, p. 226–237, fev. 2021.

ZHU, W. et al. Antiphospholipid Antibody and Risk of Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0122814, 28 abr. 2015.