

**EPITACIO DIAS DA SILVA NETO**

**Avaliação retiniana multimodal em pacientes assintomáticos com síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO  
2023**

**EPITACIO DIAS DA SILVA NETO**

**Avaliação retiniana multimodal em pacientes assintomáticos com síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**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

Silva Neto, Eptacio Dias da  
Avaliação retiniana multimodal em pacientes  
assintomáticos com síndrome antifosfolípide  
secundária a lúpus eritematoso sistêmico / Eptacio  
Dias da Silva 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.Lúpus  
eritematoso sistêmico 3.Angiotomografia de  
coerência óptica 4.Tomografia de coerência óptica  
5.Drusas retinianas 6.Retina

USP/FM/DBD-174/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# **Dedicatória**

Dedico esta tese aos meus pais, Adiléia e Walter, por terem enfrentado todas as dificuldades impostas pela vida, abrindo os caminhos para que eu chegasse até aqui.

# Agradecimentos

Encerro este ciclo da pós-graduação com o sentimento de transformação e evolução profissional e humana. Este projeto foi sonhado, pensado e realizado individualmente e também de modo coletivo, e gostaria de agradecer a todos que colaboraram para que este sonho se tornasse realidade.

Agradeço a **Deus** pelo milagre da vida e por sempre iluminar o meu caminho. Sinto sua presença constante em mim.

À minha mãe **Adiléia**, pela dedicação de uma vida, por não ter me desamparado em nenhum momento e por sempre ter acreditado e confiado em mim. Sem ela ao meu lado, esse sonho não seria possível.

Ao meu pai **Walter**, por ser meu maior exemplo de ser humano, com o qual aprendi que somos maiores quando aprendemos a valorizar o coletivo e que a medicina tem, antes de tudo, um papel social transformador.

À minha irmã **Olga Laura**, minha melhor amiga, com a qual sempre pude contar em todos os momentos e que cresceu junto comigo, me fortalecendo e dividindo todas as dores e alegrias da vida.

Ao meu irmão **Antônio**, pelo apoio em todos os meus projetos e pelo orgulho que sempre demonstrou com cada conquista minha.

À minha esposa **Carol**, por ser o meu amor, minha parceira de vida e sonhos, por estar sempre ao meu lado nos melhores e piores momentos, e por acolher todas as minhas angústias e medos e celebrar todas as minhas vitórias. Sua presença foi uma força cheia de calma.

Ao **Prof. Dr. Leandro Cabral Zacharias**, meu orientador, por sua dedicação, disponibilidade em ensinar, paciência e por confiar em mim para o desenvolvimento deste projeto. Serei para sempre grato por todo o suporte e direcionamento não só durante o projeto de doutorado, mas também, ao longo de toda a minha formação como oftalmologista. Ele representa para mim a maior referência dentro da oftalmologia, por conta das suas competências técnicas e humanas imensuráveis.

Às **professoras Dras. Eloisa Bonfá e Danieli Castro Oliveira de Andrade** minha profunda gratidão pela orientação, expertise e pelo apoio durante todo o meu doutorado, com

as quais aprendi que o conhecimento científico precisa ser construído com crítica e curiosidade para ser capaz de gerar, antes de tudo, novas perguntas. Sou muito grato por terem contribuído com o meu crescimento acadêmico e profissional.

Ao meu amigo **Taurino**, por ter colaborado diretamente para a construção e realização deste trabalho. Sua perseverança, foco e dedicação ao nosso grupo de pesquisa, foram essenciais para que este trabalho saísse do papel e virasse realidade. Sem a sua ajuda, não teria sido possível concluir esta tese. Sou muito grato por sua amizade verdadeira, por todo o conhecimento compartilhado, pelo trabalho em equipe e pela confiança mútua que construímos ao longo desses anos.

Aos colegas pesquisadores **Alex, Gustavo e Flávio** pela colaboração valiosa durante toda realização deste doutorado. A experiência e o conhecimento em suas respectivas áreas foram fundamentais para conclusão do meu trabalho. Agradeço especialmente pela disponibilidade para discussões, sugestões e revisões. Suas contribuições foram inestimáveis e certamente melhoraram a qualidade da minha pesquisa.

Ao **Programa de Pós-graduação em Oftalmologia**, em especial ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, pela oportunidade e por disponibilizar todas as ferramentas necessárias para realização e conclusão deste projeto.

À minha amiga **Regina**, pelo apoio fundamental e por todas as orientações generosas durante a longa estrada do doutorado. A sua dedicação em ajudar os alunos da pós graduação a encontrar um caminho e superar as dificuldades é admirável.

Aos **pacientes e seus familiares**, que aceitaram participar deste projeto e confiaram no meu trabalho. Essa convivência profunda me ensinou na prática, com dor e alegria, que a vida é um milagre. Sem a generosidade deles, a realização deste projeto seria impossível.

Por fim, agradeço ao **Hospital das Clínicas da FMUSP**, pelo apoio e por toda estrutura oferecida para o desenvolvimento deste projeto, e a todos os profissionais que lá

encontrei, pelas valiosas contribuições técnicas e humanas na minha formação como oftalmologista.

Um projeto de pesquisa clínica só pode ser realizado com o apoio e a colaboração de muitas pessoas. São elas que transformam o mundo, sempre.

*"A mente que se abre a uma nova ideia, jamais voltará ao seu tamanho original."*

*Albert Einstein*



# SUMÁRIO

---

---

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	24
2. OBJETIVOS.....	29
2.1. Objetivo geral.....	30
2.2. Objetivos específicos.....	30
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	31
3.1. Síndrome antifosfolípide.....	32
3.2. Lúpus eritematoso sistêmico.....	36
3.3. Angiotomografia de coerência óptica.....	39
3.4. Microperimetria.....	43
4. MÉTODOS.....	45
4.1. Desenho do estudo.....	46
4.2. Amostra.....	46
4.3. Critérios de inclusão.....	47
4.4. Critérios de exclusão.....	47
4.5. Exame oftalmológico e aquisição dos exames de imagens e funcionais...	47
4.6. Protocolo qualitativo e processamento de imagens da angiotomografia de coerência óptica.....	48
4.7. Protocolo de análise e processamento da microperimetria.....	52
4.8. Análise estatística.....	55

5. RESULTADOS.....	56
6. DISCUSSÃO.....	69
7. CONCLUSÃO.....	80
8. REFERÊNCIAS.....	82

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAF	Anticorpos antifosfolípides
aCL	Anticardiolipina
ACR	Do inglês, <i>American College of Rheumatology</i>
aGAPSS	Do inglês, <i>adjusted Global Anti Phospholipid Syndrome Score</i>
ART	Do inglês, <i>Automatic Real-time Tracking</i>
AV	Acuidade visual
AVE	Acidente vascular encefálico
a $\beta$ 2GPI	Anti-beta-2 glicoproteína 1
BCEA	Do inglês, <i>bivariate contour ellipse area</i>
CCS	Ceratoconjuntivite seca
CNI	Camada nuclear interna
CV	Campo visual
CVP	Complexo vascular profundo
CVS	Complexo vascular superficial
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
DSDs	Depósitos semelhantes às drusas
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
HCQ	Hidroxicloroquina

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>
SLICC	Do inglês, <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SS	Síndrome de Sjögren
TIFF	Do inglês, <i>Tagged Image File Format</i>
TVP	Trombose venosa profunda
ZAF	Zona avascular foveal

## LISTA DE SÍMBOLOS

dB	Decibel
mm <sup>2</sup>	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).  
..... 50
- Figura 2.** Mácula central 2° (4 pontos centrais no quadrado vermelho) e divisão por setores (superior - verde; nasal - roxo; temporal - azul e inferior - verde)..... 54
- Figura 3.** OCTA *en face* demonstrando a vasculatura normal dos complexos vasculares superficial (A) e profundo (B). OCT estrutural no modo *B-scan* (C). (D) Sensibilidades obtidas na microperimetria, sobrepostas à retinografia obtida no aparelho MP-3..... 66
- Figura 4.** Paciente com estágio tardio (crônico) de PAMM no olho esquerdo. (A)(B) OCTA *en face* demonstra remodelação vascular focal com oclusão localizada (setas brancas) dos plexos capilares intermediário e profundo que corresponde ao afinamento retiniano interno observado no SD-OCT estrutural (seta vermelha) (C). (D) As sensibilidades da microperimetria na região temporal superior da fóvea foram significativamente menores (seta verde) nos pontos correspondentes às áreas atróficas mostradas na OCT.  
..... 67

**Figura 5.** Paciente com quadrantanopsia por isquemia do sistema nervoso central. Os exames de microperimetria demonstram escotoma temporal inferior no olho direito (A) e escotoma nasal inferior no olho esquerdo (B) (seta branca). OCTA *en face* demonstra os complexos vasculares superficial e profundo normais em ambos os olhos (C) (D). OCT modo B é normal em ambos os olhos (E). (F)..... 68



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico associado ou não à síndrome antifosfolípide.....	59
<b>Tabela 2.</b> Achados oculares nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico associado ou não à síndrome antifosfolípide.....	60
<b>Tabela 3.</b> Resumo das características clínicas e de imagem multimodal dos pacientes com síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico, com os achados oftalmológicos mais severos.....	61
<b>Tabela 4.</b> Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método <i>high speed</i> segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.....	62
<b>Tabela 5.</b> Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método <i>high resolution</i> segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.....	63
<b>Tabela 6.</b> Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para o parâmetro da OCTA <i>high resolution</i> .....	64
<b>Tabela 7.</b> Descrição dos parâmetros da microperimetria segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.....	64
<b>Tabela 8.</b> Resultado das comparações múltiplas entre os subgrupos para os parâmetros da microperimetria.....	65

# **RESUMO**

---

Silva Neto ED. Avaliação retiniana multimodal em pacientes assintomáticos com síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** O envolvimento ocular pode ser a apresentação clínica inicial da síndrome antifosfolípide (SAF) associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). O reconhecimento precoce das alterações da microvasculatura retiniana é essencial para evitar o risco de perda visual, mas não há dados em pacientes assintomáticos. **Objetivo:** Realizar avaliação oftalmológica multimodal, incluindo angiotomografia de coerência óptica (OCTA), em pacientes com SAF secundária ao LES (SAF/LES) sem sintomas oculares e comparar com pacientes com LES e com grupo controle (GC). **Métodos:** Realizou-se avaliação oftalmológica estrutural e funcional completa com OCTA e exame de microperimetria (MP) em todos os participantes. Todas as manifestações oftalmológicas foram registradas e em seguida foi realizada análise estatística para fins comparativos, sendo  $p < 0,05$  considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** 150 olhos/75 indivíduos sem sintomas oculares, SAF/LES (n=25), LES (n=25) e GC (n=25) foram incluídos. Anormalidades oftalmológicas ocorreram em 9 (36%) pacientes com SAF/LES, 11 (44%) com LES e nenhum no GC ( $p < 0,001$ ). O achado retiniano mais comum foi depósitos semelhantes às drusas (DSDs) exclusivamente em SAF/LES e LES (16% vs. 24%,  $p = 0,75$ ), enquanto alterações graves ocorreram apenas no grupo SAF/LES [2 maculopatia média aguda paracentral (PAMM) e 1 quadrantanopsia homônima]. Uma tendência de maior frequência de tripla positividade dos anticorpos antifosfolípidos (AAF) (100% vs. 16%,  $p = 0,05$ ) e valores médios mais elevados do adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS), ( $14 \pm 0$  vs.  $9,69 \pm 3,44$ ,  $p = 0,09$ ) foi observado em SAF/LES com PAMM versus aqueles sem esta complicação. Na avaliação quantitativa da OCTA, houve uma tendência de maior densidade vascular do complexo vascular superficial (CVS) no GC em relação aos demais grupos em ambos os protocolos

analisados, sendo identificado diferença estatisticamente significante apenas no CVS superior pelo método *high resolution*. Não houve diferença estatística entre os grupos na análise dos parâmetros da zona avascular foveal. Na análise quantitativa da MP, os grupos SAF/LES e LES apresentaram menor sensibilidade retiniana central e global em comparação ao GC, assim como na análise por setores. Houve uma tendência de melhor estabilidade de fixação no GC em ambos os métodos estudados. **Conclusões:** Anormalidades oftalmológicas da retina ocorreram em aproximadamente 1/4 dos pacientes com SAF/LES e LES assintomáticos. DSDs foi o achado mais frequente com prevalência semelhante em ambas as condições, enquanto PAMM ocorreu exclusivamente nos pacientes com SAF/LES. A possível associação desta última condição com a tripla positividade dos AAF e o aGAPSS alto sugere que essas duas condições podem estar subjacentes à maculopatia retiniana. Nossos achados reforçam a necessidade de vigilância precoce nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome antifosfolípídica. Lúpus eritematoso sistêmico. Angiotomografia de coerência óptica. Tomografia de coerência óptica. Drusas retinianas. Retina.

# **ABSTRACT**

---

---

Silva Neto ED. Multimodal retinal evaluation in asymptomatic patients with antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Background:** Ocular involvement may be the initial clinical presentation of antiphospholipid syndrome (APS) associated with systemic lupus erythematosus (SLE). Retinal microvasculature early changes recognition is essential to avoid the risk of visual loss, but there is no data in asymptomatic patients. **Purpose:** To perform a multimodal ophthalmological evaluation, including optical coherence angiography (OCTA), in patients with asymptomatic APS secondary to SLE (APS/SLE) and compare to SLE patients and a control group (CG). **Methods:** A complete structural and functional ophthalmological evaluation was performed using OCTA and microperimetry (MP) exam in all participants. All ophthalmologic manifestations were recorded and then statistical analysis was performed for comparative purposes,  $p < 0.05$  was considered as statistically significant. **Results:** 150 eyes/75 asymptomatic subjects [APS/SLE(n=25), SLE(n=25) and CG(n=25)] were included. Ophthalmologic abnormalities occurred in 9 (36%) APS/SLE, 11 (44%) SLE and none of the CG patients ( $p < 0.001$ ). The most common retinal finding was drusen-like deposits (DLDs) exclusively in APS/SLE and SLE (16% vs. 24%,  $p = 0.75$ ) whereas severe changes occurred solely in APS/SLE [2 paracentral acute middle maculopathy (PAMM) and 1 homonymous quadrantanopsia]. A trend of higher frequency of aPL triple positivity (100% vs. 16%,  $p = 0.05$ ) and higher mean values of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) ( $14 \pm 0$  vs.  $9.69 \pm 3.44$ ,  $p = 0.09$ ) was observed in APS/SLE with PAMM vs. those without this complication. In the quantitative OCTA evaluation, there was a trend towards greater vascular density of the superficial vascular complex (SVC) in the control group compared to the other groups in both analyzed protocols, with a statistically significant difference being identified only in the upper SVC by the high resolution method. There was

no statistical difference between the groups in the analysis of the fovea avascular zone parameters. In the quantitative analysis of MP, the APS/SLE and SLE groups showed lower central and global retinal sensitivity compared to the control group, as well as in the analysis by sectors. There was a trend towards better fixation stability in the control group in both methods studied. **Conclusions:** Ophthalmologic retinal abnormalities occurred in nearly 1/4 of asymptomatic SLE/APS and SLE patients. DLDs was the most frequent finding with similar prevalence in both conditions whereas PAMM occurred exclusively in APS/SLE patients. The possible association of PAMM with aPL triple positivity and high aGAPSS suggest these two markers may underlie the retinal maculopathy. Our findings reinforce the need for early surveillance in APS/SLE patients.

**Keywords:** Antiphospholipid syndrome. Systemic lupus erythematosus. Optical coherence angiotomography. Optical coherence tomography. Retinal drusen. 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-beta-2 glicoproteína 1 (a $\beta$ 2GPI). Atualmente é reconhecida como a trombofilia adquirida mais frequente. A SAF é diagnosticada 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 tem sido classicamente descrita como primária, ocorrendo na ausência de outra doença sistêmica, ou secundária, ocorrendo no contexto de uma doença autoimune sistêmica conhecida, sendo a mais comum o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (VIANNA *et al.*, 1994). A SAF está associada a complicações trombóticas venosas e arteriais, além de complicações não trombóticas. Praticamente qualquer órgão pode estar envolvido e a apresentação varia de isquemia aguda a isquemia crônica e indolente. Os locais mais comuns de trombose venosa estão nas veias profundas dos membros inferiores, enquanto a circulação cerebral é o local arterial mais comumente afetado (LEVINE; BRANCH; RAUCH, 2002). Em relação às manifestações clínicas na SAF, trombose glomerular e doença renal mais grave são mais observadas na SAF secundária ao LES (SAF/LES), enquanto na SAF primária observa-se maior percentual de trombose venosa superficial. Na comparação em relação aos perfis de AAF, os dados são controversos (BELIZNA *et al.*, 2018).

As complicações oculares na SAF se manifestam principalmente por oclusões vasculares retinianas e coroidais, retinopatia proliferativa periférica, perda de campo visual (CV) e neuropatia óptica isquêmica (FRANCO *et al.*, 2020). Um estudo anterior mostrou alta prevalência de AAF em pacientes com retinopatia vaso-oclusiva sem fatores de risco trombóticos convencionais. Esses achados reforçam a importância da avaliação sistêmica da

SAF nesse grupo de pacientes, dadas as implicações diagnósticas e terapêuticas (COBO-SORIANO *et al.*, 1999).

Em relação ao envolvimento ocular no LES, todas as estruturas oculares podem ser afetadas. As manifestações oftalmológicas são comuns e podem levar à cegueira permanente, seja pela atividade da doença ou pelos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados no seu tratamento. Geralmente, a perda de visão resulta do envolvimento da retina, coróide e/ou nervo óptico (SILPA-ARCHA; LEE; FOSTER, 2016). O envolvimento retiniano nos pacientes com LES varia de retinopatia assintomática leve a doença fulminante. Isto pode refletir a gravidade e o controle inadequado da doença sistêmica (SHOUGHY; TABBARA, 2016). Sendo assim, o reconhecimento precoce da doença e o tratamento adequado minimizam o risco de deficiência visual grave (SILPA-ARCHA; LEE; FOSTER, 2016).

Há um único relato de caso na literatura de maculopatia média aguda paracentral (PAMM) como manifestação de SAF em paciente sintomático (TRESE *et al.*, 2017). PAMM é uma anormalidade 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) (SPAIDE *et al.*, 2018). Testes funcionais, como a microperimetria (MP), identificam escotomas localizados (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 de não contato. 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 ( $\mu\text{m}$ ) (HUANG *et al.*, 1991; JIA *et al.*, 2012; PULIAFITO *et al.*, 1995). Após o processamento das imagens, possibilita realizar uma avaliação qualitativa e quantitativa da retina de forma detalhada e precisa.

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 funcionais. A OCTA fornece imagens dos vasos sanguíneos da retina e coroide, 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 angiográfico e permitem a visualização da microvasculatura (DE CARLO *et al*, 2015).

A retina apresenta um duplo suprimento sanguíneo. A porção externa, composta de camada de fotorreceptores, nuclear externa e epitélio pigmentar da retina (EPR), é predominantemente vascularizada pelos coriocapilares da coroide, enquanto a porção interna, composta pelas demais camadas da retina, pela vasculatura capilar retiniana. 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, Japão) mede a sensibilidade perimétrica projetando estímulos luminosos diretamente na retina, diferentemente de perímetros computadorizados, como o perímetro 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 microperímetro MP-3 mostra-se uma peça importante na avaliação multimodal de técnicas de imagem retiniana, com bom padrão de reprodutibilidade para sensibilidade da retina e alta sensibilidade para detecção de escotomas em doenças maculares (PALKOVITS *et al*, 2018).

A descrição de alterações precoces na microvasculatura retiniana de pacientes sem queixas oculares e com SAF/LES é escassa na literatura. O reconhecimento de alterações precoces na microvasculatura retiniana desses pacientes para evitar o risco de perda visual ou mesmo outros eventos trombóticos mais graves pode se mostrar essencial. Portanto, foi realizado uma avaliação multimodal, incluindo o uso da OCTA e MP, em pacientes com SAF/LES e comparado os achados com pacientes com LES e em indivíduos saudáveis.

## **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 secundária a lúpus eritematoso sistêmico sem queixas oculares e comparar os achados com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e 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/LES e LES e identificar possíveis associações com os achados oculares.
3. Comparar a densidade vascular macular média dos complexos superficial e profundo, comparando com os grupos controles.
4. Comparar a densidade vascular macular por setores (superior, nasal, inferior e temporal) dos complexos superficial e profundo, comparando com os grupos controles.
5. Comparar quantitativamente a zona avascular foveal, incluindo a medida da sua área, perimetria e circularidade, comparando com os grupos controles.
6. Comparar a sensibilidade macular média na microperimetria, bem como a média de sensibilidade por setores (superior, nasal, inferior e temporal) com os grupos controles.

### **3. REVISÃO DA 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 5 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 $\beta$ 2GPI. O aCL é dirigido à cardiolipina, que é um fosfolípido contido nas membranas celulares, e o a $\beta$ 2GPI à  $\beta$ 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 proteínas, resultando no prolongamento dos tempos de coagulação dependentes de fosfolípidos. A positividade dos AAF pode ser um fenômeno transitório, relacionado a infecções virais, bacterianas ou parasitárias, e pode estar presente 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
  - $\geq 1$  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
  - o  $\geq 1$  morte inexplicada  $\geq 10$  semanas de gestação, de um feto morfologicamente normal, documentada por ultrassonografia ou por exame direto do feto.
  - o  $\geq 1$  parto prematuro de um feto morfologicamente normal  $< 34$  semanas de gestação por causa de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave (definida de acordo com as definições padrões) ou características reconhecidas de insuficiência placentária.
  - o  $\geq 3$  abortos espontâneos, consecutivos e inexplicados com  $< 10$  semanas de gestação, com fatores maternos e paternos excluídos (como anormalidades anômicas, hormonais ou cromossômicas).

Critérios laboratoriais:

A presença de anticorpos antifosfolídeos em  $\geq 2$  ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, conforme demonstrado por  $\geq 1$  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) presentes no plasma ou soro. GPL e MPL são unidades arbitrárias; 1 GPL ou MPL refere-se a 1  $\mu$ g de anticorpo IgG ou IgM, respectivamente. O valor exato depende do ensaio.
- Anticorpos  $\alpha\beta 2$ GPI dos isotipos IgG ou IgM presentes no plasma ou soro.

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, séries prévias apontam que 20% dos indivíduos com SAF desenvolveram um acidente vascular encefálico (AVE) 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 não é comumente envolvido, sendo a esclerite, ceratite filamentar e irite as alterações já 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 (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, o *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 $\beta$ 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 à 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. Lúpus eritematoso sistêmico**

O LES é o protótipo da doença autoimune sistêmica que pode acometer diferentes grupos etários, étnicos e raciais. Apresenta uma predileção marcante por mulheres em idade fértil, entre 15 e 44 anos, com uma proporção entre mulheres e homens de até 13:1. As taxas de incidência e prevalência variam muito nos diferentes continentes, com as maiores estimativas registradas na América do Norte (23,2/100.000 pessoas-ano e 241/100.000, respectivamente) (REES, F. *et al.*, 2017; STOJAN; PETRI, 2018).

O desenvolvimento do LES requer uma interação de predisposição genética, precipitantes ambientais, fatores imunológicos e hormonais. A suscetibilidade genética é sugerida tanto pela concordância de 11-50% em gêmeos monozigóticos, quanto pela incidência relativamente aumentada da doença em parentes de primeiro grau (GENERALI *et al.*, 2017). Alguns genes têm sido associados a uma predisposição para desenvolver LES, normalmente codificando componentes imunológicos. Muitos gatilhos ambientais têm sido implicados, sendo a luz ultravioleta o mais reconhecido. O estresse psicológico também tem

sido associado a um aumento de 50% no risco de desenvolver a doença (ROBERTS *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2018).

O diagnóstico é feito com base em uma combinação de manifestações clínicas típicas e alterações laboratoriais. Dada a grande heterogeneidade das manifestações clínicas, vários conjuntos de critérios de classificação foram desenvolvidos ao longo do tempo. Os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1982, revisados em 1997, têm sido amplamente utilizados por mais de 3 décadas (HOCHBERG, 1997; TAN *et al.*, 1982). Em 2012, surgiram os critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) (PETRI *et al.*, 2012), que nos últimos anos também têm sido utilizados para diagnóstico, com uma especificidade semelhante (95,5% vs 98,1%) e melhor sensibilidade (94,6% vs 89,6%) para LES adulto em comparação com os critérios do ACR de 1997 (HARTMAN *et al.*, 2018).

- Critérios do ACR de 1982, revisados em 1997 são descritos a seguir:
  - Eritema malar
  - Lesão discóide
  - Fotossensibilidade
  - Úlceras orais ou nasofaríngeas (usualmente indolores, observadas pelo médico)
  - Artrite (não erosiva, envolvendo  $\geq 2$  articulações periféricas com dor, edema ou derrame articular)
  - Serosite
  - Comprometimento renal (proteinúria  $> 0,5\text{g}/\text{dia}$  ou 3+ ou cilindrúria anormal)
  - Alterações neurológicas (convulsão ou psicoses na ausência de outra causa)
  - Alterações hematológicas (anemia hemolítica ou leucopenia  $< 4000$  em duas ou mais ocasiões ou linfopenia  $< 1500$  em duas ou mais ocasiões ou plaquetopenia  $< 100.000$  na ausência de outra causa)

- Distúrbio imunológico (presença de AAF ou anti-DNA positivo ou Anti-Sm presente)
- Anticorpo Antinuclear (FAN)

Presença de 3 critérios: probabilidade de LES

Presença de 4 ou mais critérios: diagnóstico de LES

O índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico 2000 (SLEDAI-2K) é uma modificação do SLEDAI, que foi desenvolvido e validado como um índice para medir a atividade global da doença e como preditor de mortalidade. Ele utiliza critérios clínicos e laboratoriais, que devem ter sido obtidos dentro de 10 dias da avaliação clínica do paciente (GLADMAN; IBÁÑEZ; UROWITZ, 2002). O índice varia de 0 a 105 pontos e valor maior do que 4 sugere atividade da doença (YEE *et al.*, 2011).

O envolvimento ocular ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com LES e praticamente qualquer estrutura ocular pode ser afetada (DIAS-SANTOS *et al.*, 2020). Pode se correlacionar com a atividade da doença sistêmica e preceder outros sintomas sistêmicos, o que enfatiza o importante papel do oftalmologista no manejo desta doença (SILPA-ARCHA; LEE; FOSTER, 2016). A ceratoconjuntivite seca (CCS) é a complicação oftalmológica mais frequente, afetando aproximadamente 33% dos pacientes com acometimento ocular, frequentemente associada à síndrome de Sjögren (SS) secundária (JENSEN *et al.*, 1999).

O acometimento do segmento posterior é particularmente preocupante dado o seu potencial de impacto devastador no prognóstico visual (DIAS-SANTOS *et al.*, 2018). A retinopatia e coroidopatia lúpica refletem alta atividade sistêmica da doença e se correlacionam significativamente com o envolvimento do sistema nervoso central e comprometimento renal, sendo um marcador prognóstico ruim de sobrevida (JABS *et al.*, 1986; STAFFORD-BRADY *et al.*, 1988). De acordo com trabalhos prévios, a retinopatia lúpica é a segunda manifestação ocular mais comum, com incidência que chega a 29%

(DAVIES; RAO, 2008). Esta pode se manifestar como microangiopatia retiniana, vasculite retiniana ou vaso-oclusão arterial ou venosa grave (DIAS-SANTOS *et al.*, 2018). Porém, estudos mais recentes observaram uma baixa incidência dessa complicação retiniana, provavelmente por conta das melhorias significativas no tratamento dos pacientes com LES nos últimos anos, levando a um melhor controle da doença sistêmica e redução da morbimortalidade (DIAS-SANTOS *et al.*, 2020).

Apesar da heterogeneidade da doença, certos objetivos do tratamento do LES podem ser aplicáveis a todos os pacientes: controle da atividade da doença, prevenção de surtos, minimizar acúmulo de danos irreversíveis, evitar toxicidade medicamentosa e melhorar a qualidade de vida (FANOURIKIS; BERTSIAS, 2019). Para isso, temos hoje disponível um amplo arsenal terapêutico, sendo a hidroxicloroquina (HCQ) uma das medicações mais utilizadas, associada a uma maior taxa de remissão, menos recidivas e melhor controle de danos no curso da doença. A HCQ é indicada para a maioria dos pacientes, a menos que haja contraindicação ao uso da medicação. Devido ao atraso no início da ação dos antimaláricos, a maioria dos pacientes necessitam temporariamente de medicação adicional eficaz em curto prazo, sendo o glicocorticóide a medicação de escolha. Se os corticosteróides não puderem ser reduzidos para uma dose equivalente a 5 a 7,5 mg/dia de prednisolona ou descontinuados dentro de um período de tempo razoável, recomenda-se a administração de imunossuppressores como azatioprina, metotrexato ou micofenolato mofetil (KUHN *et al.*, 2015).

### **3.3. Angiotomografia de coerência óptica**

A OCTA surgiu nos últimos anos como uma modalidade de imagem não invasiva, útil para analisar 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-se 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 plexos vasculares (SPAIDE et al., 2018).

Muito progresso foi feito após o desenvolvimento da OCTA para reduzir erros de aquisição, como softwares de aquisição mais rápida, sistemas 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). Inicialmente, a interpretação das imagens de OCTA foi principalmente focada em uma análise qualitativa. No entanto, a análise quantitativa da rede vascular trouxe informações valiosas no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento dos 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). A OCTA também desempenha um papel de grande importância na detecção de áreas de não perfusão capilar, como ocorre nas oclusões vasculares e na retinopatia diabética (RD) (KHODABANDEH *et al.*, 2018).

A análise quantitativa de imagens de OCTA maculares depende da qualidade da imagem. Alguns autores sugerem que ruídos e descontinuidades dos vasos podem ter impacto significativo nos parâmetros quantitativos. Imagens com distorções significativas precisam ser removidas (ZHANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021). Como não temos um parâmetro de qualidade de sinal mínimo estabelecido como referência ao selecionar imagens da OCTA,



é possível observar a qualidade do contraste, a continuidade dos vasos e o nível de ruído na área avascular (UJI *et al.*, 2017; SPAIDE; FUJIMOTO; WAHEED, 2015). Os valores de qualidade obtidos pelos diferentes modelos da OCTA podem diferir. Portanto, cada modelo deve idealmente descrever o índice mínimo de qualidade de imagem para o exame.

Poucas máquinas da OCTA são capazes de medir a densidade vascular com programas de medição automática incorporados no próprio aparelho. Estudos normalmente empregam o uso de programas de processamento de imagens de domínio público, como o FIJI - distribuído pela ImageJ (Institutos Nacionais of Health, Bethesda, MD, EUA) - para calcular a densidade vascular por meio de métodos de binarização. O pacote de processamento de imagens do programa Fiji é comumente usado na análise manual ou automática das imagens da OCTA (BAHADARKHAN; KHALIQ; SHAHID, 2016), que podem ser processadas de diferentes maneiras para obter dados quantitativos. Porém, é necessária uma melhor padronização metodológica para comparar adequadamente os achados entre os diferentes estudos (TURAKA *et al.*, 2012).

A binarização consiste em transformar as imagens obtidas pelo aparelho da OCTA apenas em tons de preto e branco, sendo que todo elemento de imagem (*PIXEL*) branco é considerado vaso e o preto, 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 de binarização automatizados, como o Otsu, devem ser preferidos para análise de imagens da OCTA. No entanto, algoritmos diferentes não são intercambiáveis e os resultados de cada algoritmo podem diferir significativamente. Os coeficientes de correlação intraclasse entre duas medidas consecutivas da OCTA foram significativamente maiores quando se utilizou o Otsu. O método de binarização Otsu minimiza a variação entre as estruturas de primeiro e segundo plano no histograma da

imagem (TERHEYDEN *et al.*, 2020). Em estudo avaliando diferentes métodos de binarização em pacientes com RD, a imagem obtida pelo limiar “Otsu global” foi a que apresentou melhor qualidade (BORRELLI *et al.*, 2021).

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 geralmente 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 ser diferente dependendo do dispositivo OCT usado para obter seu tamanho (MAGRATH *et al.*, 2016; SHIIHARA *et al.*, 2017). Dessa forma, não seria adequado utilizar a área obtida pelos diferentes aparelhos de OCT como parâmetro de normalidade 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 dos olhos 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:  $\text{circularidade} = 4\pi \times (\text{área}/\text{perímetro}^2)$ . Como os parâmetros morfológicos da ZAF, em olhos normais, são menos afetados pelas variações individuais do que o seu tamanho, é possível que parâmetros relacionados ao formato da ZAF possam ser os melhores parâmetros para a sua avaliação em olhos suspeitos de doença macular (SHIIHARA *et al.*, 2018).

### 3.4. Microperimetria

A MP é um teste funcional muito útil para compreensão e seguimento terapêutico das doenças maculares, pois permite uma correlação topográfica 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, Japão) 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 da sensibilidade relacionada à idade no microperímetro MP-1, no entanto esta regressão ainda não está bem estabelecida no MP-3. Em estudos anteriores com 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 com os do MP-1, pois a intensidade dos estímulos neste varia de 0 dB a 20 dB, o que é inferior ao estímulo no MP-3 que utiliza faixa dinâmica entre 0 dB a 34 dB. Portanto, os estudos devem levar em consideração exames realizados em um microperímetro de mesma marca e modelo ao se realizar comparações (SHAH; CHALAM, 2009; MIDENA; VUJOSEVIC; CAVARZERAN, 2010).

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

## **4. MÉTODOS**

---

#### **4.1. Desenho do estudo**

Estudo transversal, observacional e descritivo que 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**

Foram incluídos pacientes com SAF/LES e LES, diagnosticados e acompanhados no setor de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2019. O diagnóstico de SAF foi baseado nos critérios de Sapporo-Sydney e o de LES de acordo com os critérios revisados do American College of Rheumatology (MIYAKIS *et al.*, 2006; HOCHBERG, 1997). 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 2,5-3,5) ou (INR 2-3 mais aspirina).

Para avaliar a atividade do LES de acordo com os critérios do Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (GLADMAN; IBAÑEZ; UROWITZ, 2002), os exames laboratoriais foram realizados no momento do exame oftalmológico. O estudo consistiu na comparação de 3 grupos: grupo A (n= 25): pacientes com SAF/LES, sem sintomas oculares e sem atividade de doença sistêmica (definida por SLEDAI-2K  $\leq$  4); grupo B (n=25): pacientes com LES sem SAF, sem sintomas oculares e sem atividade de doença sistêmica; grupo C (n=25): indivíduos saudáveis - grupo controle (GC), sem comorbidades e sem sintomas oculares. Os grupos foram pareados por sexo e idade.

### **4.3. Critérios de inclusão**

Para ser incluído no grupo SAF/LES, o sujeito tinha que ter idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de SAF e LES.

### **4.4. Critérios de exclusão**

Pacientes com sintomas oculares foram excluídos. Outros critérios de exclusão foram: presença de qualquer outra doença autoimune sistêmica; uso de HCQ e/ou cloroquina por mais de 20 anos; SLEDAI-2K > 4; 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); refração cilíndrica > ± 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 cristalínicas >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.

Os grupos LES e controle saudável foram pareados por sexo e idade com o grupo SAF/LES, 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, 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](https://imagej.net/Level_Sets)). A macro *Level Sets* mede e gera automaticamente as métricas da ZAF (área, perímetro e circularidade).

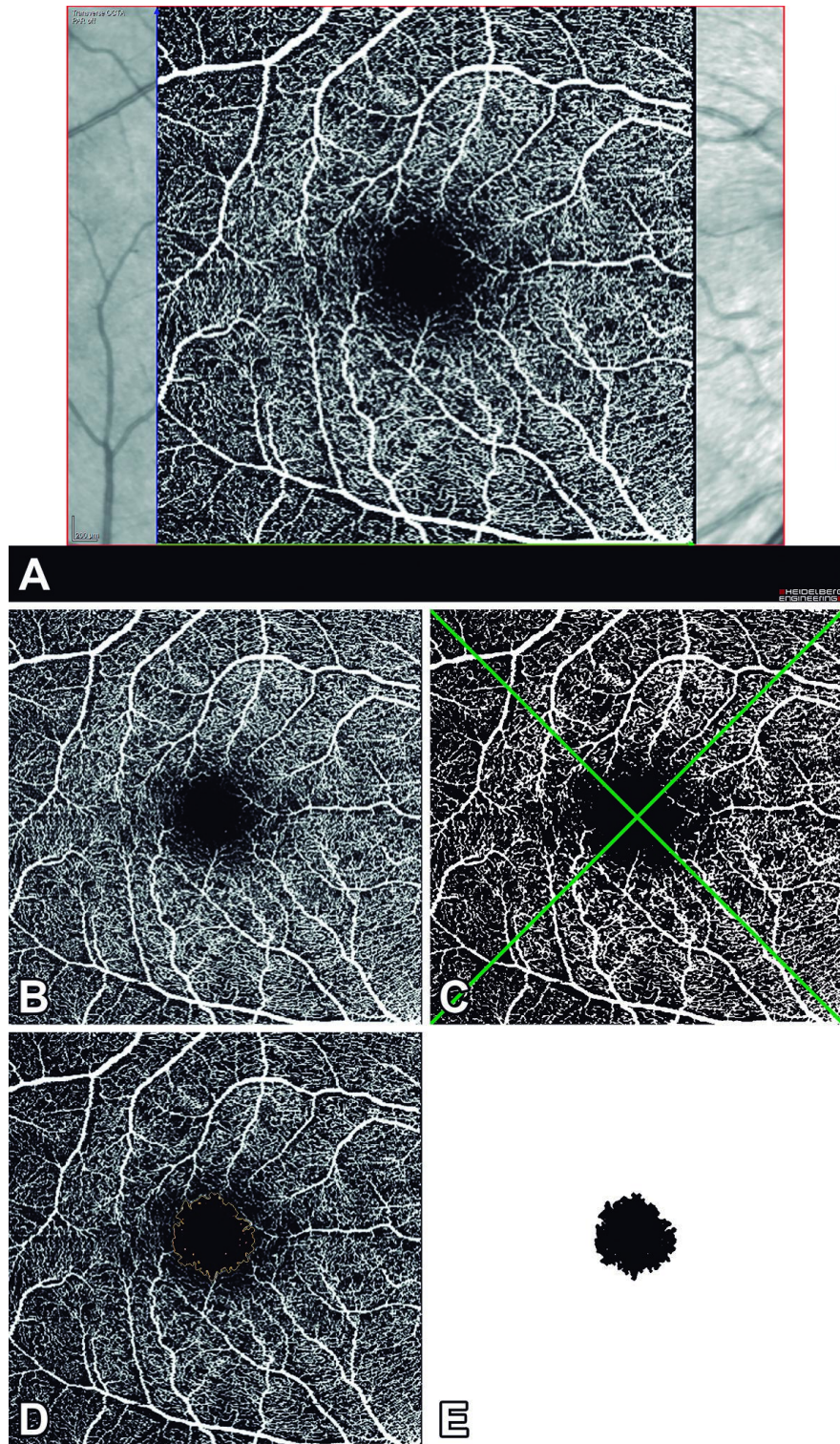


Figura 1. Angiotomografia de coerência óptica macular do complexo vascular superficial do olho direito (A) e as respectivas imagens pós-processadas (B-E). A imagem é cortada para englobar apenas o complexo vascular da retina (B), então binarizada com o algoritmo de Otsu

(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](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 (mm<sup>2</sup>), 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:  $circularidade = 4\pi \times (\text{área}/\text{perímetro}^2)$ , 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).



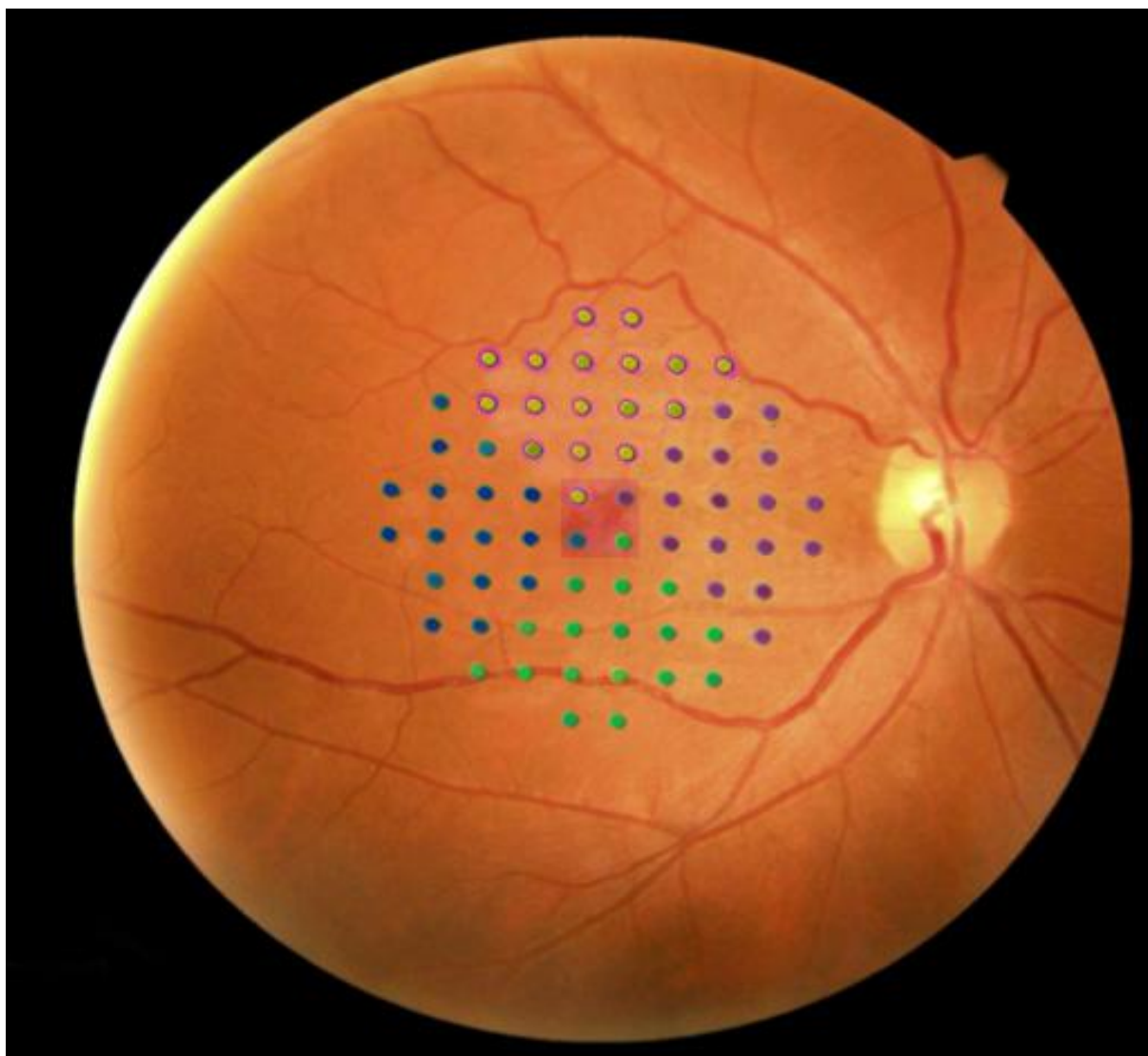


Figura 2. Mácula central 2° (4 pontos centrais no quadrado vermelho) e divisão por setores (superior - verde; nasal - roxo; temporal - azul e inferior - verde).

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  $\pm 3$  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 programa SPSS Versão 22 (Chicago, Illinois, EUA). As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens e foram analisadas pelo teste do  $\chi^2$  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 subgrupo 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 correlação 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/LES para comparação com o GC (NETER *et al.*, 1996). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## **5. RESULTADOS**

---

---



Os dados foram coletados de 150 olhos de 75 indivíduos com vinte e cinco indivíduos em cada grupo. A média de idade foi comparável nos três grupos de SAF/LES, LES e GC ( $42,3 \pm 8,9$  vs.  $42,2 \pm 8,6$  vs.  $42,5 \pm 8,8$  anos,  $p > 0,99$ ). Houve predomínio do sexo feminino, pareado em todos os grupos (88%). Na SAF/LES, SAF trombótica foi a principal manifestação dos critérios (100%); 84% tinham trombose venosa e 36% trombose arterial. Critérios obstétricos estavam presentes em 32% de todas as pacientes com SAF/LES. O tempo médio de doença do LES foi semelhante em SAF/LES e LES ( $13,9 \pm 7,8$  vs.  $12 \pm 4,5$  anos,  $p = 0,29$ ). Em relação ao tratamento, todos os pacientes de ambos os grupos fizeram uso de HCQ e glicocorticoide durante todo o curso da doença. O tempo médio de uso da HCQ ( $8,1 \pm 4,6$  vs.  $8,3 \pm 4,6$  anos,  $p=0,85$ ) e do glicocorticoide ( $4,98 \pm 4,05$  vs.  $4,32 \pm 2,36$  anos,  $p=0,48$ ) foi comparável nos grupos LES/APS e LES. Todos os pacientes estavam com o SLEDAI-2K  $\leq 4$ . As principais características clínicas e laboratoriais de nossos pacientes estão resumidas na tabela 1. Anticorpos antinucleares foram os anticorpos mais prevalentes, detectados em todos os pacientes. Entre os AAF, o LA foi detectado com mais frequência no SAF/LES (96%) do que no LES (8%),  $p<0,001$ .

Achados oftalmológicos foram observados em 9 (36%) pacientes com SAF/LES, 11 (44%) em pacientes com LES e nenhum (0%) em indivíduos saudáveis (figura 3) ( $p < 0,001$ ). Essas manifestações estão descritas na tabela 2. Depósitos semelhantes às drusas (DSDs) foram o achado retiniano mais comum em ambos os grupos de pacientes com 16% (4 pacientes, 8 olhos) no grupo SAF/LES e 24% (6 pacientes, 11 olhos) no grupo LES. Metade dos pacientes de cada grupo afetado por DSDs não tinha história prévia de nefrite lúpica. As alterações mais graves ocorreram apenas no grupo SAF/LES e foram caracterizadas como PAMM (2 pacientes, 3 olhos) (figura 4) e quadrantanopsia homônima em paciente assintomático (1 paciente) (figura 5). Os achados de exames clínicos e multimodais desses pacientes estão resumidos na tabela 3. Maior frequência de tripla positividade para os AAF

foi observada na SAF/LES com PAMM em comparação com aqueles sem essa condição (100% vs. 16%,  $p=0,05$ ). Da mesma forma, observou-se uma tendência de valores médios mais elevados do aGAPSS em pacientes com PAMM do que naqueles sem maculopatia ( $14 \pm 0$  vs.  $9,69 \pm 3,44$ ,  $p = 0,09$ ). A maior frequência de trombose arterial em pacientes com SAF/LES e PAMM do que em pacientes sem esta condição não atingiu significância estatística (100% vs. 34,8%,  $p=0,15$ ). Não foi encontrado alterações retinianas sugestivas de maculopatia por HCQ.

Foi realizada a análise quantitativa das imagens da OCTA. Apresentamos a descrição dos parâmetros da OCTA pelo método *high speed* (tabela 4), no qual nenhum dos parâmetros diferiram em média estatisticamente entre os subgrupos, e *high resolution* (tabela 5), no qual apenas no CVS superior diferiu em média estatisticamente entre os subgrupos ( $p = 0,038$ ). Ao realizar as comparações múltiplas entre os subgrupos (tabela 6), observa-se que apesar de ter apresentado diferença média estatisticamente significativa entre os subgrupos no CVS superior pelo método *high resolution*, não foi possível identificar entre quais grupos ou subgrupos ocorreu a diferença ( $p > 0,05$ ), sugerindo que foi maior entre o GC e o SAF/LES com PAMM ( $p = 0,067$ ).

Na análise quantitativa da MP, todos os parâmetros de sensibilidade diferiram em média entre os subgrupos (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 nos grupos LES e SAF/LES. Na avaliação quantitativa da estabilidade de fixação (tabela 7), houve uma tendência de melhor estabilidade no GC em ambos os métodos estudados.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico associado ou não à síndrome antifosfolípide.

Variáveis	SAF/LES (n=25)	LES (n=25)	valor de <i>p</i>
Idade (anos) (média +/- DP)	42,3 ± 8,9	42,2 ± 8,6	0,9
Feminino (N, %)	22 (88%)	22 (88%)	> 0,99
Caucasiano (N, %)	19 (76%)	16 (64%)	0,35
Tempo de LES (anos) (média +/- DP)	13,9 ± 7,8	12 ± 4,5	0,29
Hipertensão arterial sistêmica (N, %)	17 (68%)	17 (68%)	> 0,99
Dislipidemia (N, %)	7 (28%)	4 (16%)	0,30
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (média +/- DP)	29,5 ± 4,39	29,1 ± 5,42	0,75
Tabagismo (N, %)	2 (8%)	6 (24%)	0,24
Trombocitopenia (N, %)	5 (20%)	7 (28%)	0,50
Livedo reticular (N, %)	1 (4%)	1 (4%)	> 0,99
Enxaqueca (N, %)	2 (8%)	1 (4%)	> 0,99
Fenômeno de Raynaud (N, %)	6 (24%)	2 (8%)	0,24
Achados laboratoriais			
Anticoagulante lúpico (N, %)	24 (96%)	2 (8%)	< 0,001
Anticardiolipina (N, %)	17 (68%)	4 (16%)	< 0,001
Anti-β2 glicoproteína I (N, %)	7 (28%)	2 (8%)	0,13
ANA (N, %)	25 (100%)	25 (100%)	> 0,99
Anti-dsDNA (N, %)	16 (64%)	17 (68%)	> 0,99
Anti-Sm (N, %)	6 (24%)	6 (24%)	> 0,99
Complemento baixo (N, %)	15 (60%)	16 (64%)	0,77
Proteinúria (N, %)	18 (72%)	16 (64%)	0,54
SAF trombótica (N, %)	25 (100%)	0 (0%)	< 0,001
SAF trombótica + obstétrica (N, %)	8 (32%)	0 (0%)	0,004

SAF/LES: síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico; LES: lúpus eritematoso sistêmico; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; ANA: anticorpos anti-nucleares; anti-dsDNA: anticorpos anti-DNA de dupla hélice.

Tabela 2. Achados oculares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico associado ou não à síndrome antifosfolípide.<sup>☆</sup>

Achado Ocular	SAF/LES (n=25)	LES (n=25)	valor de <i>p</i>
Catarata associada a corticóide	5 (20%)	5 (20%)	> 0,99
Depósitos semelhantes às drusas	4 (16%)	6 (24%)	0,48
PAMM isolado	2 (8%)	0 (0%)	0,49
Manifestação neuro-oftalmológica	1 (4%)	0 (0%)	> 0,99
EPP	1 (4%)	1 (4%)	> 0,99

SAF/LES: síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico; LES: lúpus eritematoso sistêmico; PAMM: Maculopatia Média Aguda Paracentral; EPP: Epiteliopatia pigmentar paquicoroide.

<sup>☆</sup> Nenhum achado ocular estava presente nos indivíduos saudáveis.

Tabela 3. Resumo das características clínicas e de imagem multimodal dos pacientes com síndrome antifosfolípide secundária a lúpus eritematoso sistêmico, com os achados oftalmológicos mais severos.

Características demográficas	Triplo positivo / aGAPSS/ SLEDAI-2K	Achados retinianos	OCTA	OCT	MP
Paciente 1, 53 anos, sexo feminino	Sim/ 14/ 2	PAMM isolado	Exclusão vascular nos complexos superficial e profundo nasal superior a fóvea no olho direito e temporal superior a fóvea no olho esquerdo	Atrofia CNI e afinamento da retina interna nasal superior da fóvea no olho direito e temporal superior da fóvea no olho esquerdo	Escotoma nasal superior no olho direito e escotoma temporal superior no olho esquerdo
Paciente 2, 36 anos, sexo feminino	Sim/ 14/ 4	PAMM isolado	Exclusão vascular nos complexos superficial e profundo nasal a fóvea no olho direito	Atrofia da CNI e afinamento da retina interna nasal a fóvea no olho direito	Escotoma nasal no olho direito
Paciente 3, 37 anos, sexo feminino	Não/ 8/ 4	Quadrantanopsia homônima	Normal	Normal	Escotoma temporal inferior no olho direito e escotoma nasal inferior no olho esquerdo

aGAPSS: *adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score*; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; AV: Acuidade Visual; OCTA: Angiotomografia de Coerência Óptica; OCT: Tomografia de Coerência Óptica; MP: Microperimetria; PAMM: Maculopatia Média Aguda Paracentral; CNI: Camada Nuclear Interna.

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

Variável	Grupo				SAF Secundário (N = 50)	p
	Controle (N = 50)	Lúpus (N = 50)	SAF Secundário sem PAMM (N = 47)	SAF Secundário com PAMM (N = 3)		
<b>Superficial (%)</b>						0,487
média ± DP	25,1 ± 4,8	23,8 ± 5,7	23,3 ± 5,7	20,1 ± 5,1	23,1 ± 5,7	
mediana (mín.; máx.)	25,3 (15,1; 35)	23,4 (11,6; 35,2)	24,4 (12,3; 35,2)	21,7 (14,4; 24,3)	24,3 (12,3; 35,2)	
<b>Superficial superior (%)</b>						0,082
média ± DP	25 ± 5,9	22,4 ± 7,3	22,8 ± 7,4	12,7 ± 7	22,2 ± 7,7	
mediana (mín.; máx.)	25,3 (13,1; 37,7)	21,3 (8,7; 38,2)	24,3 (9,9; 36,8)	12,6 (5,8; 19,8)	22,9 (5,8; 36,8)	
<b>Superficial inferior (%)</b>						0,523
média ± DP	24,7 ± 5,5	24,1 ± 6,9	22,7 ± 5,7	24,6 ± 4,2	22,8 ± 5,6	
mediana (mín.; máx.)	24,6 (15,4; 35,6)	23,9 (12,5; 40)	22,3 (11,6; 35,3)	26,5 (19,8; 27,4)	22,5 (11,6; 35,3)	
<b>Superficial nasal (%)</b>						0,909
média ± DP	36,3 ± 8,7	36 ± 9,8	34,9 ± 11,6	32,4 ± 13	34,8 ± 11,6	
mediana (mín.; máx.)	35,5 (13,5; 55,3)	36,8 (13,7; 53,1)	34,8 (11,1; 60,1)	25,4 (24,4; 47,4)	34,7 (11,1; 60,1)	
<b>Superficial temporal (%)</b>						0,266
média ± DP	14,6 ± 4,6	12,6 ± 6,4	13 ± 4,5	10,8 ± 4,8	12,8 ± 4,5	
mediana (mín.; máx.)	14,4 (7,7; 35,4)	11,6 (5,6; 50,8)	12,7 (3,9; 26,1)	9,5 (6,7; 16,1)	12,7 (3,9; 26,1)	
<b>ZAF superficial AREA (mm<sup>2</sup>)</b>						0,153
média ± DP	33,5 ± 0,2	33,5 ± 0,2	33,5 ± 0,2	33,7 ± 0,1	33,5 ± 0,2	
mediana (mín.; máx.)	33,6 (33,1; 33,8)	33,5 (33,2; 33,9)	33,5 (33; 33,9)	33,7 (33,7; 33,8)	33,5 (33; 33,9)	
<b>CIRC. Superficial</b>						0,826
média ± DP	0,77 ± 0,01	0,77 ± 0,01	0,77 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,77 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,77 (0,76; 0,78)	0,77 (0,76; 0,78)	0,77 (0,76; 0,78)	0,78 (0,77; 0,78)	0,77 (0,76; 0,78)	
<b>Profundo (%)</b>						0,843
média ± DP	21,8 ± 4,1	21,6 ± 4,3	21,6 ± 3,9	20,2 ± 5,4	21,5 ± 3,9	
mediana (mín.; máx.)	22,3 (14,5; 28,2)	22,5 (7,1; 28)	21,7 (12,8; 28,5)	22,9 (14; 23,8)	21,8 (12,8; 28,5)	
<b>Profundo superior (%)</b>						0,522
média ± DP	21,1 ± 5	20,3 ± 7,5	20,4 ± 7	14,9 ± 9,7	20,1 ± 7,1	
mediana (mín.; máx.)	21,7 (11,8; 31,8)	21,5 (3,6; 34,5)	20,4 (4,1; 38,2)	16,7 (4,5; 23,6)	20,4 (4,1; 38,2)	
<b>Profundo inferior (%)</b>						0,336
média ± DP	19,2 ± 5,2	19,3 ± 5,3	18,1 ± 5,4	22,5 ± 0,6	18,4 ± 5,4	
mediana (mín.; máx.)	19,9 (8,4; 32,6)	19,7 (7,4; 33,3)	18,2 (5,5; 29,9)	22,3 (22,1; 23,2)	18,8 (5,5; 29,9)	
<b>Profundo nasal (%)</b>						0,593
média ± DP	23,9 ± 6,1	25,8 ± 6,2	25,1 ± 6,1	24,3 ± 9,8	25,1 ± 6,2	
mediana (mín.; máx.)	23,9 (9,2; 33,9)	27,8 (9,1; 35,4)	25,7 (12; 36,2)	20 (17,4; 35,5)	25,7 (12; 36,2)	
<b>Profundo temporal (%)</b>						0,295
média ± DP	23,1 ± 5,9	21 ± 6,1	22,6 ± 5,9	19,1 ± 8,9	22,4 ± 6	
mediana (mín.; máx.)	23,7 (8,1; 35)	21,9 (7; 31,5)	23,7 (10,1; 33)	16,4 (11,8; 29,1)	23,2 (10,1; 33)	
<b>ZAF profundo AREA (mm<sup>2</sup>)</b>						0,640
média ± DP	33,6 ± 0,2	33,6 ± 0,2	33,6 ± 0,1	33,8 ± 0,1	33,6 ± 0,1	
mediana (mín.; máx.)	33,7 (33,2; 34)	33,7 (33,3; 34)	33,6 (33,2; 34)	33,8 (33,7; 33,9)	33,6 (33,2; 34)	
<b>CIRC. Profundo</b>						0,053
média ± DP	0,77 ± 0,01	0,77 ± 0	0,77 ± 0	0,78 ± 0	0,77 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,77 (0,77; 0,79)	0,77 (0,77; 0,78)	0,77 (0,76; 0,78)	0,78 (0,78; 0,78)	0,77 (0,76; 0,78)	

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

Tabela 5. Descrição dos parâmetros da OCTA pelo método *high resolution* segundo subgrupos e grupos e resultado dos testes comparativos dos subgrupos.

Variável	Grupo				SAF Secundário (N = 50)	p
	Controle (N = 50)	Lúpus (N = 50)	SAF Secundário sem PAMM (N = 47)	SAF Secundário com PAMM (N = 3)		
<b>Superficial (%)</b>						0,187
média ± DP	24 ± 4	22,3 ± 5,3	22,6 ± 4,7	18,4 ± 3,7	22,3 ± 4,7	
mediana (mín.; máx.)	24,4 (14,6; 30,7)	22,2 (9,1; 35,9)	23,4 (9,3; 29,6)	19,5 (14,3; 21,5)	23,3 (9,3; 29,6)	
<b>Superficial superior (%)</b>						<b>0,038</b>
média ± DP	25,1 ± 4	22,6 ± 7,3	23,3 ± 5,9	15,1 ± 3,8	22,8 ± 6,1	
mediana (mín.; máx.)	25,6 (10; 32)	23,2 (5,4; 37,7)	23,9 (7,1; 33,1)	13,2 (12,7; 19,4)	23,6 (7,1; 33,1)	
<b>Superficial inferior (%)</b>						0,671
média ± DP	24,4 ± 5,4	22,8 ± 6,4	23,2 ± 5,7	22,6 ± 4,5	23,2 ± 5,6	
mediana (mín.; máx.)	24,5 (13,5; 33)	22,5 (9; 35,6)	24 (8,2; 31,8)	22,3 (18,2; 27,1)	23,8 (8,2; 31,8)	
<b>Superficial nasal (%)</b>						0,224
média ± DP	26,6 ± 5,6	24,5 ± 5,9	25,1 ± 5,7	21,2 ± 10,1	24,8 ± 6	
mediana (mín.; máx.)	27,1 (13,1; 35,2)	24,9 (10; 37,1)	26,1 (11,9; 34)	16,9 (13,9; 32,7)	25,9 (11,9; 34)	
<b>Superficial temporal (%)</b>						0,313
média ± DP	19,9 ± 4,1	19,3 ± 5,5	18,7 ± 4,6	14,9 ± 6,7	18,5 ± 4,7	
mediana (mín.; máx.)	19,7 (13; 31,1)	19,6 (8,5; 37,4)	18,4 (8,9; 30,5)	12,1 (10,1; 22,5)	18,4 (8,9; 30,5)	
<b>ZAF superficial AREA (mm<sup>2</sup>)</b>						0,655
média ± DP	8,6 ± 0,2	8,6 ± 0,2	8,6 ± 0,2	8,8 ± 0,1	8,6 ± 0,2	
mediana (mín.; máx.)	8,6 (8; 8,9)	8,6 (8,2; 9)	8,6 (8; 9)	8,8 (8,7; 8,8)	8,6 (8; 9)	
<b>CIRC. Superficial</b>						0,516
média ± DP	0,74 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,76 ± 0,01	0,74 ± 0,02	
mediana (mín.; máx.)	0,74 (0,69; 0,77)	0,75 (0,71; 0,78)	0,75 (0,7; 0,78)	0,76 (0,75; 0,76)	0,75 (0,7; 0,78)	
<b>Profundo (%)</b>						0,750
média ± DP	24,6 ± 3,7	23,7 ± 3,5	24,3 ± 3,6	23 ± 2	24,2 ± 3,5	
mediana (mín.; máx.)	24,7 (16,7; 31)	24,1 (13; 29,4)	24 (14,4; 31)	24,1 (20,8; 24,2)	24 (14,4; 31)	
<b>Profundo superior (%)</b>						0,695
média ± DP	24,2 ± 4,5	22,8 ± 7,2	23,7 ± 5,8	21,1 ± 6,7	23,5 ± 5,8	
mediana (mín.; máx.)	24,1 (13,3; 32,7)	24,4 (3,6; 32,6)	24,4 (3,5; 36,4)	17,5 (17; 28,9)	24,3 (3,5; 36,4)	
<b>Profundo inferior (%)</b>						0,378
média ± DP	23 ± 5	21,4 ± 4,5	22,1 ± 4,9	23,8 ± 3,2	22,2 ± 4,8	
mediana (mín.; máx.)	23,6 (10,3; 31,6)	21,9 (11,5; 28,4)	22,6 (11,5; 32,7)	22 (21,9; 27,4)	22,5 (11,5; 32,7)	
<b>Profundo nasal (%)</b>						0,456
média ± DP	27 ± 4,8	25,8 ± 4,1	26,9 ± 4,2	23,9 ± 6,8	26,7 ± 4,4	
mediana (mín.; máx.)	26,9 (16,8; 38,5)	26 (16,8; 35,2)	27,2 (16,6; 35,8)	22,1 (18,2; 31,4)	27,1 (16,6; 35,8)	
<b>Profundo temporal (%)</b>						0,913
média ± DP	24,2 ± 3,9	24,7 ± 5	24,5 ± 4,9	23,3 ± 4,1	24,4 ± 4,8	
mediana (mín.; máx.)	24,1 (16,6; 32,1)	25,4 (11,1; 37,9)	24,2 (10,7; 34,2)	22 (20; 27,9)	24,1 (10,7; 34,2)	
<b>ZAF profundo AREA (mm<sup>2</sup>)</b>						0,614
média ± DP	8,6 ± 0,2	8,7 ± 0,2	8,6 ± 0,2	8,8 ± 0,1	8,7 ± 0,2	
mediana (mín.; máx.)	8,6 (8; 8,9)	8,7 (8,3; 9)	8,7 (8,2; 9)	8,8 (8,7; 8,9)	8,7 (8,2; 9)	
<b>CIRC. Profundo</b>						0,735
média ± DP	0,74 ± 0,02	0,75 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,75 ± 0,01	
mediana (mín.; máx.)	0,75 (0,69; 0,77)	0,75 (0,72; 0,77)	0,75 (0,71; 0,78)	0,76 (0,75; 0,77)	0,75 (0,71; 0,78)	

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

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

Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
				Inferior	Superior
Controle - Lúpus	2,55	1,39	0,392	-1,10	6,21
Controle - SAF Secundário sem PAMM	1,82	1,40	>0,999	-1,88	5,53
Controle - SAF Secundário com PAMM	9,57	3,77	0,067	-0,38	19,51
Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	-0,73	1,40	>0,999	-4,44	2,97
Lúpus - SAF Secundário com PAMM	7,01	3,77	0,377	-2,93	16,95
SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	7,74	3,73	0,227	-2,09	17,58
Controle - SAF Secundário	2,29	1,41	0,317	-1,10	5,67
Lúpus - SAF Secundário	-0,27	1,41	>0,999	-3,65	3,12

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 Secundário (N = 50)	p
	Controle (N = 50)	Lúpus (N = 50)	SAF Secundário sem PAMM (N = 47)	SAF Secundário com PAMM (N = 3)		
<b>Sensibilidade central (dB)</b>						<b>0,025</b>
média ± DP	30,2 ± 9,8	27,3 ± 1,9	27,9 ± 2,1	22,6 ± 4,3	27,5 ± 2,5	
mediana (mín.; máx.)	29 (25,5; 97,3)	27,8 (23,5; 31)	28 (23; 31)	23,3 (18; 26,5)	27,8 (18; 31)	
<b>Sensibilidade global (dB)</b>						<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	502,1 ± 19,1	481,5 ± 23,6	483,8 ± 38,3	398,9 ± 41,5	478,7 ± 43,2	
mediana (mín.; máx.)	507,9 (448; 527,5)	485,4 (420,3; 521)	496,8 (356,3; 524)	402 (356; 438,8)	495,1 (356; 524)	
<b>Sensibilidade setor inferior (dB)</b>						<b>0,020</b>
média ± DP	499 ± 23	478,9 ± 22,5	475,8 ± 55,3	443,3 ± 35,4	473,8 ± 54,6	
mediana (mín.; máx.)	500 (436; 533)	479,5 (438; 516)	489 (235; 522)	427 (419; 484)	488,5 (235; 522)	
<b>Sensibilidade setor superior (dB)</b>						<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	496,7 ± 17,8	477,5 ± 31,1	479,7 ± 42,9	355 ± 101,5	472,2 ± 55,2	
mediana (mín.; máx.)	500,5 (452; 528)	482,5 (357; 528)	494 (305; 526)	332 (267; 466)	491 (267; 526)	
<b>Sensibilidade setor nasal (dB)</b>						<b>0,001</b>
média ± DP	504,8 ± 21,1	481,7 ± 25,2	484,7 ± 43,2	428 ± 45,6	481,3 ± 44,9	
mediana (mín.; máx.)	509 (446; 539)	486 (421; 519)	498 (296; 528)	409 (395; 480)	497 (296; 528)	
<b>Sensibilidade setor temporal (dB)</b>						<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	508 ± 19,4	487,9 ± 28,1	495,1 ± 36,2	369,3 ± 74,1	487,5 ± 48,6	
mediana (mín.; máx.)	511,5 (450; 532)	493 (379; 534)	502 (312; 538)	343 (312; 453)	500,5 (312; 538)	
<b>ESTABILIDADE 2 (%)</b>						0,225
média ± DP	80,2 ± 12,7	76,9 ± 16,9	71,9 ± 16,3	72,7 ± 6,7	71,9 ± 15,8	
mediana (mín.; máx.)	83,5 (47; 99)	81 (16; 97)	71 (42; 99)	71 (67; 80)	71 (42; 99)	
<b>ESTABILIDADE 4 (%)</b>						0,356
média ± DP	95,5 ± 4,7	93,9 ± 9,2	92,3 ± 6,7	92,7 ± 2,1	92,4 ± 6,5	
mediana (mín.; máx.)	97 (79; 100)	97 (45; 100)	94 (75; 100)	92 (91; 95)	93,5 (75; 100)	
<b>BCEA (°)</b>						0,264
média ± DP	2,56 ± 1,66	3,07 ± 2,33	3,7 ± 2,55	3,1 ± 0,66	3,67 ± 2,48	
mediana (mín.; máx.)	2,1 (0,5; 8,9)	2,4 (1; 11,1)	3,1 (0,4; 12)	3 (2,5; 3,8)	3,05 (0,4; 12)	

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 - Lúpus	2,87	1,20	0,101	-0,30	6,03
	Controle - SAF Secundário sem PAMM	2,36	1,22	0,317	-0,86	5,57
	Controle - SAF Secundário com PAMM	7,63	3,55	0,190	-1,74	16,99
	Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	-0,51	1,22	>0,999	-3,72	2,71
	Lúpus - SAF Secundário com PAMM	4,76	3,55	>0,999	-4,60	14,13
	SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	5,27	3,55	0,830	-4,11	14,65
	Controle - SAF Secundário	2,68	1,21	0,081	-0,22	5,57
	Lúpus - SAF Secundário	-0,19	1,21	>0,999	-3,09	2,71
Sensibilidade global	Controle - Lúpus	20,63	7,56	<b>0,038</b>	0,68	40,58
	Controle - SAF Secundário sem PAMM	19,51	7,62	0,063	-0,58	39,61
	Controle - SAF Secundário com PAMM	85,08	15,98	<b>&lt;0,001</b>	42,91	127,24
	Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	-1,12	7,62	>0,999	-21,21	18,98
	Lúpus - SAF Secundário com PAMM	64,45	15,98	<b>&lt;0,001</b>	22,28	106,61
	SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	65,56	14,98	<b>&lt;0,001</b>	26,05	105,08
	Controle - SAF Secundário	23,45	8,16	<b>0,012</b>	3,91	42,98
	Lúpus - SAF Secundário	2,82	8,16	>0,999	-16,72	22,35
Sensibilidade setor inferior	Controle - Lúpus	20,08	9,92	0,258	-6,10	46,26
	Controle - SAF Secundário sem PAMM	23,55	9,97	0,109	-2,76	49,87
	Controle - SAF Secundário com PAMM	51,02	18,84	<b>0,041</b>	1,32	100,73
	Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	3,47	9,97	>0,999	-22,84	29,79
	Lúpus - SAF Secundário com PAMM	30,94	18,84	0,603	-18,76	80,65
	SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	27,47	17,04	0,641	-17,48	72,43
	Controle - SAF Secundário	25,20	9,94	<b>0,034</b>	1,40	49,00
	Lúpus - SAF Secundário	5,12	9,94	>0,999	-18,68	28,92
Sensibilidade setor superior	Controle - Lúpus	19,20	8,94	0,190	-4,38	42,78
	Controle - SAF Secundário sem PAMM	18,66	9,01	0,231	-5,12	42,44
	Controle - SAF Secundário com PAMM	116,00	20,35	<b>&lt;0,001</b>	62,31	169,70
	Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	-0,54	9,01	>0,999	-24,32	23,24
	Lúpus - SAF Secundário com PAMM	96,80	20,35	<b>&lt;0,001</b>	43,11	150,50
	SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	97,35	19,45	<b>&lt;0,001</b>	46,02	148,67
	Controle - SAF Secundário	24,50	10,06	<b>0,044</b>	0,43	48,57
	Lúpus - SAF Secundário	5,30	10,06	>0,999	-18,77	29,37
Sensibilidade setor nasal	Controle - Lúpus	23,10	7,84	<b>0,019</b>	2,43	43,77
	Controle - SAF Secundário sem PAMM	21,16	7,92	<b>0,045</b>	0,26	42,06
	Controle - SAF Secundário com PAMM	61,16	19,82	<b>0,012</b>	8,87	113,45
	Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	-1,94	7,92	>0,999	-22,84	18,96
	Lúpus - SAF Secundário com PAMM	38,06	19,82	0,329	-14,23	90,35
	SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	40,00	19,37	0,233	-11,09	91,10
	Controle - SAF Secundário	23,56	8,11	<b>0,011</b>	4,15	42,97
	Lúpus - SAF Secundário	0,46	8,11	>0,999	-18,95	19,87
Sensibilidade setor temporal	Controle - Lúpus	20,12	6,80	<b>0,019</b>	2,17	38,07
	Controle - SAF Secundário sem PAMM	13,11	6,90	0,343	-5,08	31,30
	Controle - SAF Secundário com PAMM	136,23	18,92	<b>&lt;0,001</b>	86,31	186,15
	Lúpus - SAF Secundário sem PAMM	-7,01	6,90	>0,999	-25,20	11,18
	Lúpus - SAF Secundário com PAMM	116,11	18,92	<b>&lt;0,001</b>	66,19	166,03
	SAF Secundário sem PAMM - SAF Secundário com PAMM	123,11	18,78	<b>&lt;0,001</b>	73,56	172,67
	Controle - SAF Secundário	20,50	8,20	<b>0,037</b>	0,87	40,13
	Lúpus - SAF Secundário	0,38	8,20	>0,999	-19,25	20,01

Comparações múltiplas de Bonferroni

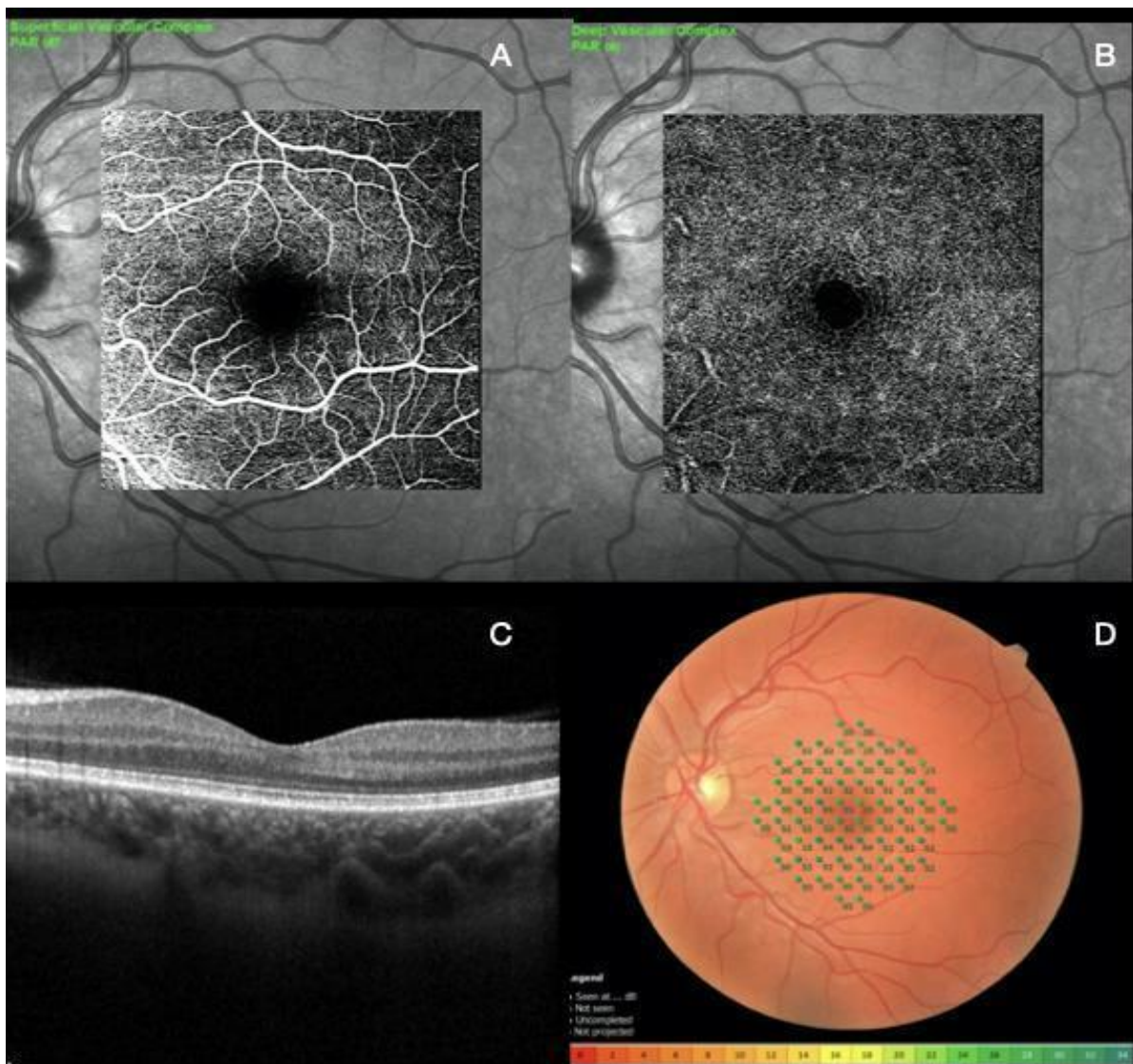


Figura 3. OCTA *en face* demonstra a vasculatura normal dos complexos vasculares superficial (A) e profundo (B). OCT estrutural no modo *B-scan* (C). (D) Sensibilidades obtidas na microperimetria, sobrepostas à retinografia obtida no aparelho MP-3.

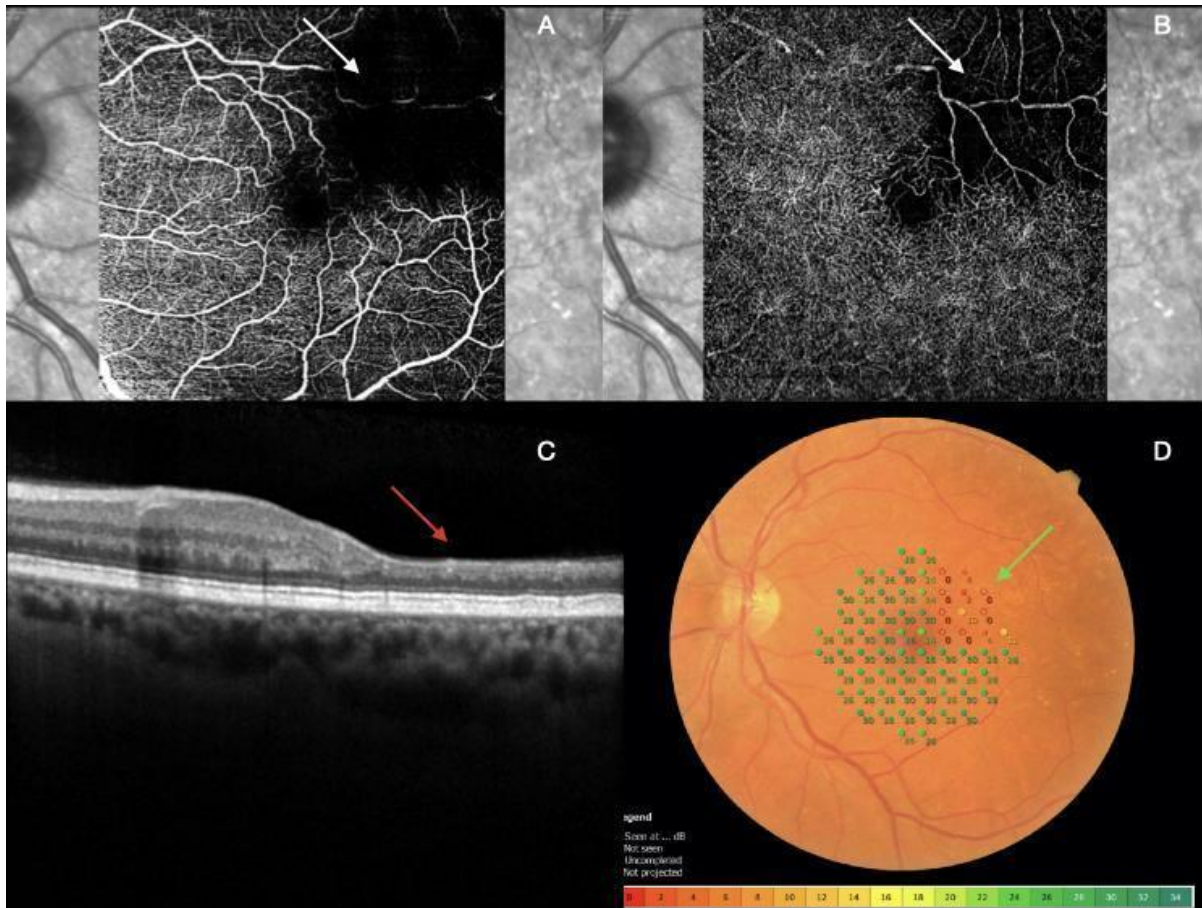


Figura 4. Paciente com estágio tardio (crônico) de PAMM no olho esquerdo. (A)(B) OCTA *en face* demonstra remodelação vascular focal com oclusão localizada (setas brancas) dos plexos capilares intermediário e profundo que corresponde ao afinamento da retina interna observado no SD-OCT estrutural (seta vermelha) (C). (D) As sensibilidades da microperimetria na região temporal superior da fóvea foram significativamente menores (seta verde) nos pontos correspondentes às áreas atróficas observadas na OCT.

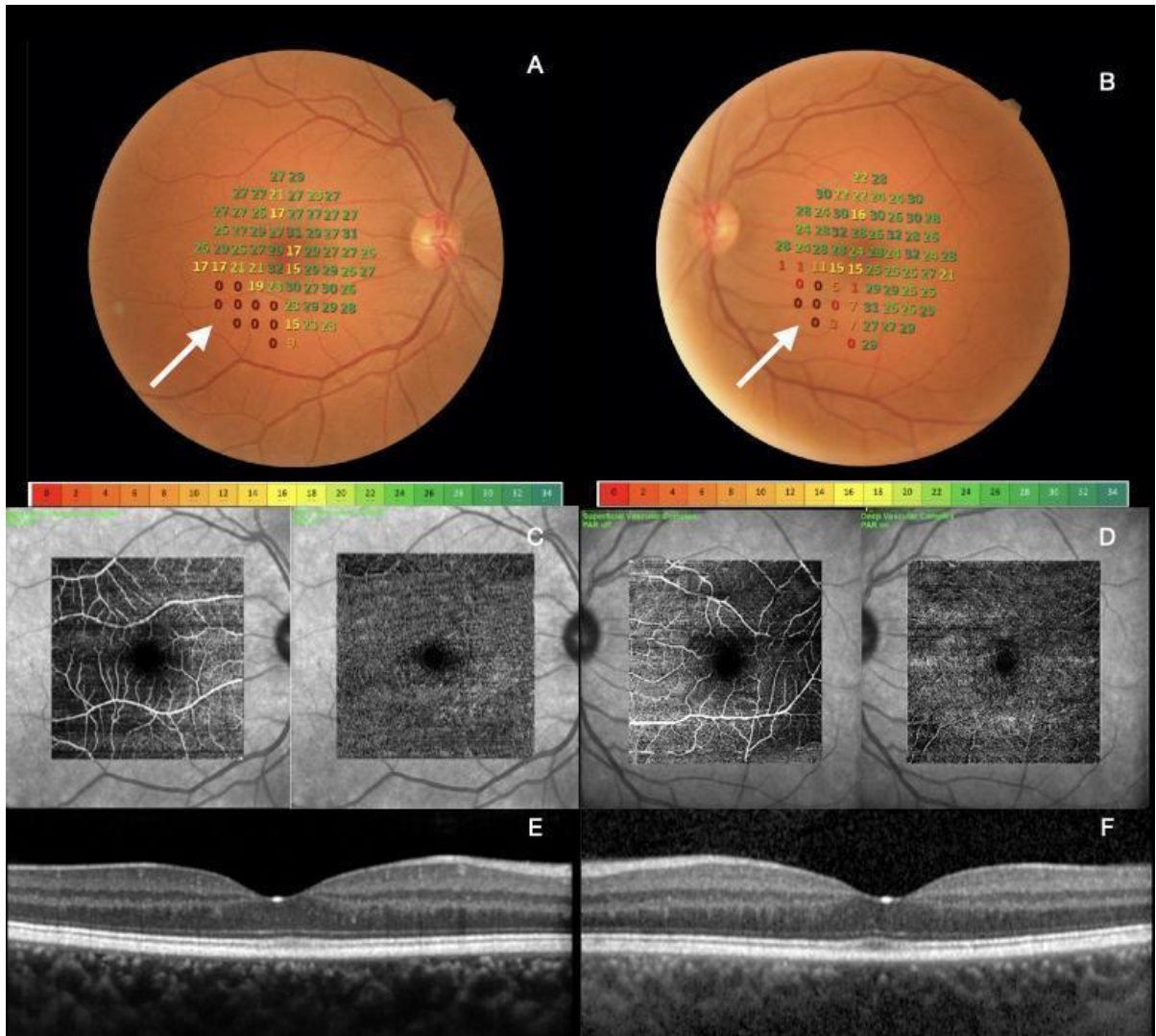


Figura 5. Paciente com quadrantanopsia por isquemia do sistema nervoso central. Os exames de microperimetria mostram o escotoma temporal inferior no olho direito (A) e o escotoma nasal inferior no olho esquerdo (B) (seta branca). OCTA *en face* demonstra complexos vasculares superficial e profundo normais em ambos os olhos (C) (D). OCT estrutural no modo *B-scan* é normal em ambos os olhos (E) (F).

## **6. DISCUSSÃO**

---



Até onde sabemos, este é o primeiro estudo avaliando especificamente anormalidades retinianas em uma coorte de pacientes assintomáticos com SAF/LES. A maioria dos achados retinianos foram compostos por DSDs, mas manifestações severas também foram observadas.

O presente estudo apresenta vários aspectos relevantes quanto a sua metodologia. A idade foi pareada, pois sabe-se que as anormalidades retinianas são mais prevalentes em idade avançada (VOLETI; HUBSCHMAN, 2013). Os critérios rigorosos do SLEDAI-2K  $\leq 4$  foram essenciais para identificar com maior precisão as lesões em pacientes assintomáticos, visto que as principais alterações retinianas identificadas em estudos prévios ocorreram em pacientes com envolvimento sistêmico ativo (KLINKHOFF; BEATTIE; CHALMERS, 1986). A exclusão do uso prolongado de antimaláricos e de outras doenças que podem afetar a retina também foram relevantes, uma vez que essas condições são relatadas como causadoras de danos na retina (MARMOR *et al.*, 2016). Além disso, qualquer condição que prejudicasse a realização do exame de forma adequada e obtenção de imagens de OCT e OCTA de boa qualidade foram estabelecidas como critérios de exclusão (SPAIDE *et al.*, 2018).

O acometimento ocular mais comum em pacientes com LES é a CCS associada à SS secundária (JENSEN *et al.*, 1999; READ, 2004). Em nosso estudo, pacientes com outras doenças autoimunes como SS foram excluídos e não foram realizados exames específicos para avaliação do filme lacrimal. A catarata foi a segunda anormalidade ocular mais prevalente em pacientes com LES e sua frequência reportada varia de 5 a 32%. Esse aumento da frequência está relacionado à corticoterapia crônica, pois há associação entre a dosagem cumulativa de corticosteróides e a incidência dessa complicação (ALDERAAN *et al.*, 2015). No que diz respeito ao envolvimento da retina no LES, a incidência é de aproximadamente 7-26% (READ, 2004). A retinopatia lúpica é uma complicação frequente que é potencialmente ameaçadora à visão e se manifesta como uma microangiopatia retiniana,

vasculite retiniana ou vaso-oclusão arterial ou venosa grave (DIAS-SANTOS *et al.*, 2018). Vários estudos relatam que a doença vascular retiniana em pacientes com LES está associada à atividade da doença sistêmica (KLINKHOFF; BEATTIE; CHALMERS, 1986; GOLD; MORRIS; HENKIND, 1972). Em consonância com essa observação, a retinopatia lúpica não foi observada no presente estudo, uma vez que todos os pacientes estavam em remissão ou baixa atividade da doença.

No presente estudo, aproximadamente 1/4 dos pacientes assintomáticos com SAF/LES e LES tiveram alterações retinianas identificadas, sendo as DSDs o principal achado. Acredita-se que a detecção de DSDs em pacientes com glomerulonefrite, relacionada ao LES ou a outra etiologia, esteja relacionada às semelhanças anatômicas entre o EPR/membrana de Bruch/complexo coriocapilar e o glomérulo (D'SOUZA, Y. *et al.*, 2008; BAGLIO *et al.*, 2011; LALLY; BAUMAL, 2014). No entanto, em um estudo recente, foram relatados DSDs em pacientes jovens com LES sem envolvimento renal. DSDs estavam presentes em proporções iguais em pacientes com ou sem nefrite, de modo semelhante ao encontrado em nosso estudo (INVERNIZZI *et al.*, 2017). Com relação ao mecanismo subjacente, muitas investigações histopatológicas demonstraram a presença de componentes do complemento em drusas relacionadas à idade, bem como em DSDs associadas a glomerulonefrite (MULLINS; APTSIAURI; HAGEMAN, 2001; DALVIN *et al.*, 2016; SAVIGE *et al.*, 2016). Isso sugere um possível papel da deposição/ativação do complemento ou anormalidades da via do complemento na formação de DSDs e drusas. Uma vez que a depleção e ativação do complemento são característica do LES, mesmo na ausência de envolvimento renal, os fatores do complemento podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de DSDs em pacientes com LES (INVERNIZZI *et al.*, 2017).

Epiteliopatia pigmentar paucicoroide (EPP) foi detectado em um paciente (4%) em cada grupo (SAF/LES e LES). Um estudo caso-controle anterior mostrou prevalência

semelhante de EPP (5%) em pacientes com LES (D'SOUZA, Y. et al., 2008). Essa doença comumente assintomática é caracterizada por anormalidades focais do EPR sobrejacentes ao aumento anormal e permanente da espessura da coroide, sem a presença de líquido sub-retiniano. O uso de glicocorticóide em pacientes lúpicos é a explicação mais provável para esse achado, uma vez que o uso sistêmico de corticosteróides e simpaticomiméticos são fatores de risco importantes bem conhecidos, embora a etiologia e patogênese precisas permaneçam desconhecidas (GALLEGO-PINAZO *et al.*, 2014; CHEUNG *et al.*, 2019).

No presente estudo, as alterações mais graves associadas ao comprometimento funcional foram PAMM e quadrantanopsia homônima, observadas em pacientes com SAF/LES. O paciente com quadrantanopsia homônima apresentava história de AVE prévio afetando as radiações ópticas à direita, a despeito de se manter sem queixas oftalmológicas. Embora o AVE seja a causa mais comum de hemianopsia homônima em adultos, uma extensa investigação de doenças autoimunes deve ser realizada em pacientes relativamente jovens sem fatores de risco cardiovascular (GOODWIN, 2014). Um caso prévio na literatura relatou um paciente com SAF com quadrantanopsia homônima isolada, apresentando-se como primeira manifestação de SAF (YANG *et al.*, 2018).

Outra manifestação grave foi observada em dois pacientes (três olhos) expressa como fase tardia (crônica) da PAMM. Descrita pela primeira vez em 2013 por Sarraf *et al.*, esta entidade é caracterizada por eventos isquêmicos localizados no PCI e PCP da retina, causando um infarto da camada nuclear interna (CNI) (BAKHOUM *et al.*, 2018). A retina é sustentada por um suprimento sanguíneo ocular duplo. A retina interna e média são supridas pela vasculatura capilar retiniana e a retina externa é predominantemente suprida pelos coriocapilares. Na região parafoveal, os plexos capilares da retina são organizados em um sistema de três camadas capilares: o PCS, PCI e PCP com cada plexo capilar autorregulado de



forma independente. Quando a perfusão sanguínea no PCP e/ou PCI diminui, pode ocorrer uma lesão isquêmica denominada PAMM (SCHARF *et al.*, 2021).

A PAMM está tipicamente associada a um escotoma paracentral permanente, identificado no exame de MP e/ou CV, embora o paciente possa ser assintomático (NAKAMURA *et al.*, 2019), como os pacientes aqui descritos. A OCT é o exame mais preciso para identificar PAMM e serve como base para o diagnóstico (YU *et al.*, 2014). Na fase aguda, a PAMM apresenta-se como uma banda hiperrefletiva envolvendo a CNI. Os pacientes deste estudo apresentavam o achado típico da fase tardia ou sequelar da PAMM, quando se observa afinamento da CNI na OCT (MOURA-COELHO *et al.*, 2020), que representa infarto do CNI devido à hipoperfusão do PCP identificado na OCTA (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 abrange um amplo diagnóstico diferencial e a maioria destes foi excluída em nossos pacientes. A investigação sistemática é necessária para excluir possíveis causas inflamatórias, infecciosas, vasculares, tóxicas e iatrogênicas. DM e HAS são as principais condições sistêmicas associadas a esta patologia. A primeira condição foi critério de exclusão e a frequência de HAS foi comparável nos dois grupos, minimizando a influência desses fatores. Outras condições clínicas, como doença cardiovascular e cerebrovascular, DLP, enxaqueca, anemia falciforme, cirurgia recente, tabagismo, medicamentos atuais (por exemplo, cafeína, vasopressores, anfetaminas, contraceptivos e inibidores da enzima fosfodiesterase) e abuso de substâncias também podem estar associados à PAMM (SCHARF *et al.*, 2021, MOURA-COELHO *et al.*, 2020), porém nenhum foi identificado nos dois pacientes com a lesão neste estudo. Recentemente, relatos de casos associaram PAMM a distúrbios de coagulação como a SAF (TRESE *et al.*, 2017; ARF *et al.*,

2018; SCHOFIELD *et al.*, 2019). Encontramos apenas um estudo demonstrando PAMM em um paciente com LES, mas neste caso em particular, a doença estava ativa e associada a vasculite retiniana bilateral grave e doença mista do tecido conjuntivo (CHIN *et al.*, 2021). Nenhum caso prévio na literatura, entretanto, identificou PAMM em pacientes sem sintomas oculares com SAF/LES.

Felizmente, nossos pacientes com quadrantanopsia homônima e PAMM aqui avaliados apresentavam AV corrigida de 20/20. No entanto, há estudos em pacientes com glaucoma relatando danos no CV com perda de aproximadamente 6 dB no melhor olho e 13 dB no pior olho, com conseqüente incapacidade e impacto na qualidade de vida desses pacientes (JAMMAL *et al.*, 2019). Uma melhor compreensão dessas doenças em pacientes com SAF, pode ajudar a reconhecer o comprometimento visual em pacientes assintomáticos e possíveis limitações decorrentes destas lesões subclínicas.

Um dos aspectos mais importantes da SAF é a caracterização dos pacientes com maior risco trombótico. Pengo *et al.* (2010), demonstraram que pacientes com tripla positividade para AAF apresentam maior risco de retrombose se não forem adequadamente anticoagulados. Em nosso estudo, a PAMM na SAF/LES parece estar associada à tripla positividade dos AAF, uma condição relatada como tendo um risco aumentado de trombose (MUSTONEN, *et al.*, 2014; PENGO, *et al.*, 2011). Em consonância com esse achado, o mesmo grupo de pacientes apresentou aGAPSS significativamente maior, parâmetro descrito como fator prognóstico independente para trombose (RADIN, *et al.*, 2019).

Este é o primeiro estudo a avaliar e comparar quantitativamente a densidade vascular e os parâmetros da ZAF ao exame da OCTA entre indivíduos com SAF/LES, LES e controles saudáveis. Na análise da densidade vascular, não evidenciamos diferenças no protocolo *high speed*, enquanto no *high resolution* foi identificado que o CVS superior diferiu em média estatisticamente entre os subgrupos, sugerindo que foi maior entre o GC e o SAF/LES com

PAMM. Houve uma tendência de maior densidade vascular do CVS no GC em relação aos demais subgrupos em ambos os protocolos analisados, achado semelhante ao encontrado por Mihailovic *et al.* (2019) ao comparar pacientes com LES vs controles saudáveis. Relatos recentes enfatizam a importância da OCTA como ferramenta no acompanhamento de pacientes com LES (MIZUNO *et al.*, 2020; CONGLIARO *et al.*, 2019), sugerindo que estes pacientes apresentem uma densidade retiniana microvascular significativamente menor em comparação com indivíduos normais, mesmo sem evidenciar sinais clínicos de retinopatia lúpica (PICHI *et al.*, 2020; PELEGRÍN *et al.*, 2022). Provavelmente não encontramos essas diferenças estatisticamente significantes por conta da limitação da amostra e por se tratar de pacientes com baixa atividade de doença sistêmica. 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.

Estudos com outras doenças vasculares, como DM, identificaram redução da densidade vascular 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).

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 de OCTA utilizado, medidas obtidas com aparelhos diferentes não devem ser comparadas (MAGRATH *et al.*, 2016; SHIHHARA *et al.*, 2018). Nossos dados diferem dos relatados em pacientes com DM, nos quais as medições da ZAF (área e circularidade) não demonstraram diferença estatística entre os grupos, tanto no CVS quanto no CVP, talvez por conta da limitação da amostra ou por diferença metodológica entre os diferentes trabalhos. 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 desenvolvimento de oclusões microvasculares da retina em pacientes com SAF/LES. 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. Diversos 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 obtido, 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 seu limiar, 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 de binarização manuais ou automatizados usando software de código aberto, como o ImageJ. Os métodos manuais empregam um limite de binarização 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, 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 retinianos demonstraram boa correlação entre a área da retina com lesão e o escotoma identificado na MP, sendo esta uma ferramenta útil para detecção de escotomas paracentrais sutis. (YU *et al.*, 2014; SRIDHAR *et al.*, 2015). O exame de MP tem sido muito estudado e utilizado no rastreamento de maculopatia por HCQ em pacientes com LES, apresentando boa acurácia para o diagnóstico dessa enfermidade (IFTIKHAR *et al.*, 2019; MARTÍNEZ-COSTA *et al.*, 2013). Nosso trabalho é o primeiro a avaliar a sensibilidade macular com MP em uma coorte de pacientes com SAF/LES, evidenciando uma redução de sensibilidade retiniana nos grupos SAF/LES e LES em relação ao GC, mesmo em pacientes sem sinais de retinopatia por HCQ. Este achado na MP sugere que a tendência a redução de densidade vascular no CVS identificada na OCTA, mesmo em pacientes sem alterações no OCT estrutural, leva a um comprometimento retiniano funcional subclínico, sem acometer a estabilidade de fixação e a AV. Achados semelhantes foram observados em pacientes diabéticos, evidenciando correspondência entre os valores diminuídos de sensibilidade retiniana e a redução da densidade vascular no exame da OCTA (SCARINCI; VARANO; PARRAVANO, 2019). Outras patologias não retinianas, como a catarata, também causam redução de sensibilidade na MP (PALKOVITS *et al.*, 2021). É possível que os pacientes com catarata, mesmo que muito inicial, presentes nos grupos SAF/LES e LES, tenham contribuído para a diferença de sensibilidade encontrada em relação ao GC. Novos estudos avaliando estrutura e função devem ser realizados em pacientes com SAF/LES para corroborar essas alterações retinianas precoces subclínicas e correlacionar com os achados sistêmicos da doença.

A principal limitação do presente estudo é o pequeno tamanho da amostra que pode dificultar uma conclusão definitiva sobre as associações observadas em pacientes com PAMM e pacientes com SAF/LES. O desenho transversal também não permite uma interpretação precisa da ligação temporal entre essas condições. Deste modo, ressaltamos que é importante a realização de mais estudos, com maior número de participantes, para averiguar a reprodutibilidade dos dados observados na presente tese. Em contrapartida, salientamos que nossa amostra selecionou pacientes estritamente controlados clinicamente e com critérios rígidos de seleção, o que fortalece os achados desta tese.

Em síntese, observamos que alterações vasculares retinianas podem estar presentes mesmo em pacientes assintomáticos com SAF/LES, 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/LES, a fim 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 aproximadamente 1/4 dos pacientes assintomáticos com SAF/LES e LES apresentaram anormalidades retinianas. DSDs foi o achado mais frequente, com prevalência semelhante em ambas as condições, sendo provavelmente uma alteração relacionada ao LES, enquanto PAMM, um distúrbio retiniano incomum, ocorreu exclusivamente em pacientes com SAF/LES, o que sugere uma possível associação entre essas doenças vasculares.
2. Dentre as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com SAF/LES, a tripla positividade para AAF e o aGAPSS alto foram os fatores de risco associados mais comuns para PAMM e podem estar subjacentes à patogênese desta condição.
3. Na análise quantitativa, não identificamos diferença estatisticamente significativa na densidade vascular média entre os grupos, tanto no CVS quanto CVP nos métodos *high speed* e *high resolution*. Houve uma tendência de maior densidade vascular do CVS no GC em relação aos demais subgrupos em ambos os protocolos analisados.
4. Na análise quantitativa dos setores, identificamos diferença estatisticamente significativa apenas no CVS superior pelo método *high resolution*, sugerindo que essa diferença ocorreu entre o GC e o SAF/LES com PAMM.
5. Na análise dos parâmetros da ZAF, não houve diferença estatística entre os grupos, tanto no CVS quanto no CVP, de ambos os métodos estudados.
6. Na análise quantitativa da MP, os grupos SAF/LES e LES apresentaram menor sensibilidade retiniana central e global em comparação ao GC, assim como na análise por setores. Na avaliação quantitativa da estabilidade de fixação, houve uma tendência de melhor estabilidade no GC em ambos os métodos estudados.

## **8. REFERÊNCIAS**

---

---

ACHESON, J. F. et al. Vaso-occlusive retinopathy in the primary antiphospholipid antibody syndrome. <b>Eye</b> , 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. <b>Canadian Journal of Ophthalmology</b> , v. 48, n. 5, p. 358–363, out. 2013.
ALDERAAN, K. et al. Risk factors for cataracts in systemic lupus erythematosus (SLE). <b>Rheumatology International</b> , v. 35, n. 4, p. 701–708, 2015.
ALIJOTAS-REIG, J. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. <b>Autoimmunity Reviews</b> , 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. <b>Delta Journal of Ophthalmology</b> , 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. <b>Clinical and Experimental Ophthalmology</b> , v. 28, n. 4, p. 326–328, ago. 2000.
ARF, S. et al. Retinal deep capillary plexus ischemia in a case with antiphospholipid syndrome. <b>Retinal Cases and Brief Reports</b> , 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. <b>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</b> , v. 258, n. 6, p. 1261–1268, 11 jun. 2020.
BAGLIO, V. et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. <b>Journal of Nephrology</b> , v. 24, n. 4, p. 522–529, 2011.
BAHADARKHAN, K.; A KHALIQ, A.; SHAHID, M. A Morphological Hessian Based Approach for Retinal Blood Vessels Segmentation and Denoising Using Region Based Otsu Thresholding. <b>PLOS ONE</b> , 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. <b>American Journal of Ophthalmology</b> , v. 195, p. 143–153, nov. 2018.
BELIZNA, C. et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? <b>Autoimmunity Reviews</b> , v. 17, n. 8, p. 739–745, ago. 2018.
BORRELLI, E. et al. Guidelines on Optical Coherence Tomography Angiography Imaging: 2020 Focused Update. <b>Ophthalmology and Therapy</b> , v. 9, n. 4, p. 697–707, 1 dez. 2020.
BORRELLI, E. et al. Optical coherence tomography angiography assessment of the diabetic macula. <b>Retina</b> , 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. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> ,

v. 46, n. 4, p. 1019–1027, abr. 2002.
CHEUNG, C. M. G. et al. Pachychoroid disease. <b>Eye</b> , v. 33, n. 1, p. 14–33, 11 jan. 2019.
CHIN, D. et al. Severe retinal vasculitis in systemic lupus erythematosus leading to vision threatening paracentral acute middle maculopathy. <b>Modern Rheumatology Case Reports</b> , v. 5, n. 2, p. 265–271, 3 abr. 2021.
CHYLACK, L. T. The Lens Opacities Classification System III. <b>Archives of Ophthalmology</b> , 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. <b>American Journal of Ophthalmology</b> , v. 128, n. 6, p. 725–732, dez. 1999.
CONGLIARO, P. et al. Evaluation of retinal microvascular density in patients affected by systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography angiography study. <b>Annals of the Rheumatic Diseases</b> , v. 78, n. 2, p. 287–289, fev. 2019.
CSAKY, K. G. et al. Microperimetry for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. <b>Survey of Ophthalmology</b> , v. 64, n. 3, p. 353–364, maio 2019.
D’SOUZA, Y. et al. Long-term follow-up of drusen-like lesions in patients with type II mesangiocapillary glomerulonephritis. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , v. 92, n. 7, p. 950–953, 1 jul. 2008.
DALVIN, L. A. et al. Shedding light on fundus drusen associated with membranoproliferative glomerulonephritis. <b>RETINAL Cases &amp; Brief Reports</b> , v. 10, n. 1, p. 72–78, 2016.
DAVIES, J. B.; RAO, P. K. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. <b>Current Opinion in Ophthalmology</b> , v. 19, n. 6, p. 512–518, nov. 2008.
DE CARLO, T. E. et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). <b>International Journal of Retina and Vitreous</b> , v. 1, n. 1, p. 5, 15 dez. 2015
DEVREESE, K.; PEERLINCK, K.; HOYLAERTS, M. Diagnostic test combinations associated with thrombosis in lupus anticoagulant positive patients. <b>Thrombosis and Haemostasis</b> , v. 105, n. 04, p. 736–738, 28 nov. 2011.
DEVREESE, K.; PEERLINCK, K.; HOYLAERTS, M. F. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. <b>Blood</b> , v. 115, n. 4, p. 870–878, 28 jan. 2010.
DIAS-SANTOS, A. et al. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus patients: a paradigm shift based on the experience of a tertiary referral center. <b>Lupus</b> , v. 29, n. 3, p. 283–289, 28 mar. 2020.
DIAS-SANTOS, A. et al. The role of ophthalmic imaging in central nervous system degeneration in systemic lupus erythematosus. <b>Autoimmunity Reviews</b> , v. 17, n. 6, p. 617–624, jun. 2018.

DURCAN, L.; PETRI, M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. <b>Handbook of Systemic Autoimmune Diseases</b> , v. 12, p. 17–30, 1 jan. 2017.
DURRANI, O. M.; GORDON, C.; MURRAY, P. I. Primary Anti-Phospholipid Antibody Syndrome (APS). <b>Survey of Ophthalmology</b> , v. 47, n. 3, p. 215–238, maio 2002.
FANOURIAKIS, A.; BERTSIAS, G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. <b>Lupus Science &amp; Medicine</b> , v. 6, n. 1, p. e000310, 8 fev. 2019.
FERNANDEZ MOSTEIRIN, N. et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. <b>Lupus</b> , v. 26, n. 12, p. 1328–1332, 7 out. 2017.
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. <b>Lupus</b> , v. 29, n. 12, p. 1528–1543, 19 out. 2020.
GALLEGO-PINAZO, R. et al. Pachychoroid diseases of the macula. <b>Medical hypothesis, discovery &amp; innovation ophthalmology journal</b> , v. 3, n. 4, p. 111–5, 2014.
GENERALI, E. et al. Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. <b>Journal of Autoimmunity</b> , v. 83, p. 51–61, set. 2017.
GLADMAN, D. D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. <b>The Journal of rheumatology</b> , v. 29, n. 2, p. 288–91, fev. 2002.
GOLD, D. H.; MORRIS, D. A.; HENKIND, P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , v. 56, n. 11, p. 800–804, 1 nov. 1972.
GOODWIN, D. Homonymous hemianopia: challenges and solutions. <b>Clinical Ophthalmology</b> , p. 1919, set. 2014.
HARTMAN, E. A. R. et al. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-an. <b>Autoimmunity Reviews</b> , v. 17, n. 3, p. 316–322, mar. 2018.
HOCHBERG, M. C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> , v. 40, n. 9, p. 1725–1725, set. 1997.
HSU, S. T. et al. Imaging Infant Retinal Vasculature with OCT Angiography. <b>Ophthalmology Retina</b> , v. 3, n. 1, p. 95–96, jan. 2019.
HUANG, D. et al. Optical coherence tomography. <b>Science</b> , v. 254, n. 5035, p. 1178–1181, 1991.
HUGHES, G. R. V. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. <b>British Medical Journal (Clinical research ed.)</b> , v. 287, n. 6399, p. 1088, 1983.

IFTIKHAR, M. et al. MICROPERIMETRY AS A SCREENING TEST FOR HYDROXYCHLOROQUINE RETINOPATHY. <b>Retina</b> , v. 39, n. 3, p. 485–491, mar. 2019.
INVERNIZZI, A. et al. Drusen-like Deposits in Young Adults Diagnosed With Systemic Lupus Erythematosus. <b>American Journal of Ophthalmology</b> , v. 175, p. 68–76, mar. 2017.
JABS, D. A. et al. Severe Retinal Vaso-Occlusive Disease in Systemic Lupus Erythematosus. <b>Archives of Ophthalmology</b> , v. 104, n. 4, p. 558–563, 1 abr. 1986.
JAMMAL, A. A. et al. What Is the Amount of Visual Field Loss Associated With Disability in Glaucoma? <b>American Journal of Ophthalmology</b> , v. 197, p. 45–52, jan. 2019.
JENSEN, J. L. et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. <b>Journal of Oral Pathology &amp; Medicine</b> , v. 28, n. 7, p. 317–322, 27 fev. 1999.
JIA, Y. et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. <b>Optics Express</b> , v. 20, n. 4, p. 4710, 13 fev. 2012.
JOHNSON, C. A.; ADAMS, A. J.; LEWIS, R. A. Evidence for a neural basis of age-related visual field loss in normal observers. <b>Investigative ophthalmology &amp; visual science</b> , v. 30, n. 9, p. 2056–64, set. 1989.
KHAN, I. J. et al. Microperimetry and optical coherence tomography in acute macular neuroretinopathy. <b>Retinal Cases and Brief Reports</b> , v. 6, n. 2, p. 202–203, mar. 2012.
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? <b>International Journal of Retina and Vitreous</b> , v. 4, n. 1, p. 47, 27 dez. 2018.
KIRKWOOD, B. R.; STERNE, J. A. C. <b>Essential medical statistics</b> . 2. ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science, 2006. p. 502.
KLINKHOFF, A. V.; BEATTIE, C. W.; CHALMERS, A. Retinopathy in systemic lupus erythematosus: Relationship to disease activity. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> , v. 29, n. 9, p. 1152–1156, set. 1986.
KOUSTENIS, A. et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , 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. <b>Vision Research</b> , v. 139, p. 177–186, out. 2017.
KUHN, A. et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. <b>Deutsches Ärzteblatt international</b> , 19 jun. 2015.
KURZ, D. E. Idiopathic Retinal Vasculitis, Aneurysms, and Neuroretinitis in a Patient With Antiphospholipid Syndrome. <b>Archives of Ophthalmology</b> , 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. <b>Investigative ophthalmology &amp; visual science</b> , v. 35, n. 6, p. 2741–8, maio 1994.
LAISHRAM, M. Microperimetry – A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases. <b>Journal Of Clinical And Diagnostic Research</b> , v. 11, n. 7, p. 08–11, 2017.
LALLY, D. R.; BAUMAL, C. Subretinal Drusenoid Deposits Associated With Complement-Mediated IgA Nephropathy. <b>JAMA Ophthalmology</b> , v. 132, n. 6, p. 775, 1 jun. 2014.
LEVINE, J. S.; BRANCH, D. W.; RAUCH, J. The Antiphospholipid Syndrome. <b>New England Journal of Medicine</b> , v. 346, n. 10, p. 752–763, 7 mar. 2002.
LEVINE, J. S.; BRANCH, D. W.; RAUCH, J. The Antiphospholipid Syndrome. <b>New England Journal of Medicine</b> , 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. <b>Translational Vision Science &amp; Technology</b> , v. 9, n. 12, p. 20, 13 nov. 2020.
LIN, A. et al. Improved Automated Foveal Avascular Zone Measurement in Cirrus Optical Coherence Tomography Angiography Using the Level Sets Macro. <b>Translational Vision Science &amp; Technology</b> , v. 9, n. 12, p. 20, 13 nov. 2020.
LUPIDI, M. et al. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. <b>European Journal of Ophthalmology</b> , 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. <b>Retina</b> , v. 37, n. 11, p. 2102–2111, 2016.
MARIOTTI, C. et al. Atypical Presentation of Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. <b>Case Reports in Ophthalmology</b> , v. 5, n. 3, p. 400–404, 26 nov. 2014.
MARKOWITZ, S. N.; REYES, S. V. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. <b>Canadian Journal of Ophthalmology</b> , v. 48, n. 5, p. 350–357, out. 2013.
MARMOR, M. F. et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). <b>Ophthalmology</b> , v. 123, n. 6, p. 1386–1394, jun. 2016.
MARTÍNEZ-COSTA, L. et al. Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity. <b>Canadian Journal of Ophthalmology</b> , v. 48, n. 5, p. 400–405, out. 2013.
MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A.. <b>Generalized linear models</b> . 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. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , 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. <b>Ophthalmology</b> , v. 117, n. 8, p. 1571- 1576.e1, ago. 2010.
MIHAILOVIC, N. et al. Altered microvascular density in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine—an optical coherence tomography angiography study. <b>Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</b> , v. 258, n. 10, p. 2263–2269, 12 out. 2020.
MIYAKIS, S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). <b>Journal of Thrombosis and Haemostasis</b> , 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. <b>Annals of the Rheumatic Diseases</b> , v. 79, n. 2, p. e17–e17, fev. 2020.
MONTEHERMOSO, A.; MEJIA, J. Ophthalmological and Otological Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. <b>Current Rheumatology Reviews</b> , v. 6, n. 1, p. 32–41, 1 fev. 2010.
MOURA-COELHO, N. et al. Paracentral acute middle maculopathy—review of the literature. <b>Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</b> , v. 258, n. 12, p. 2583–2596, 13 dez. 2020.
MULLINS, R. F.; APTSIAURI, N.; HAGEMAN, G. S. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: Implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. <b>Eye</b> , v. 15, n. 3, p. 390–395, maio 2001.
MUSTONEN, P. et al. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. <b>Lupus</b> , 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. <b>International Medical Case Reports Journal</b> , 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. <b>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science</b> , v. 58, n. 6, p. BIO307, 23 out. 2017.
NETER, J.; KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J.; WASSERMAN, W. <b>Applied Linear Statistical Models</b> . 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. <b>Translational Vision Science &amp; Technology</b> , v. 7, n. 1, p. 17, 7 fev. 2018.



PALKOVITS, S. et al. Effect of Cataract Extraction on Retinal Sensitivity Measurements. <b>Ophthalmic Research</b> , v. 64, n. 1, p. 10–14, 2021.
PELEGRÍN, L. et al. Preclinical ocular changes in systemic lupus erythematosus patients by optical coherence tomography. <b>Rheumatology</b> , 4 nov. 2022.
PENGO, V. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. <b>Journal of Thrombosis and Haemostasis</b> , 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. <b>Blood</b> , v. 118, n. 17, p. 4714–4718, 27 out. 2011.
PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> , v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012.
PICHI, F. et al. Optical coherence tomography angiography findings in systemic lupus erythematosus patients with no ocular disease. <b>International Ophthalmology</b> , v. 40, n. 8, p. 2111–2118, 24 ago. 2020.
PULIAFITO, C. A. et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. <b>Ophthalmology</b> , v. 102, n. 2, p. 217–229, 1995.
QUERQUES, G. et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes: focus on microaneurysms. <b>Eye</b> , 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. <b>PLOS ONE</b> , 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. <b>Seminars in Arthritis and Rheumatism</b> , 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. <b>Oman Journal of Ophthalmology</b> , v. 5, n. 2, p. 97, 2012.
READ, R. Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. <b>Ocular Immunology and Inflammation</b> , v. 12, n. 2, p. 87–99, 8 jan. 2004.
REES, F. et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. <b>Rheumatology</b> , v. 56, n. 11, p. 1945–1961, 1 nov. 2017.
ROBERTS, A. L. et al. Association of Trauma and Posttraumatic Stress Disorder With Incident Systemic Lupus Erythematosus in a Longitudinal Cohort of Women. <b>Arthritis &amp; Rheumatology</b> , v. 69, n. 11, p. 2162–2169, nov. 2017.

RUIZ-IRASTORZA, G.; HUNT, B. J.; KHAMASHTA, M. A. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> , v. 57, n. 8, p. 1487–1495, 15 dez. 2007.
RUMELT, S.; REHANY, U. Central retinal artery occlusion associated with primary antiphospholipid syndrome. <b>Eye</b> , v. 13, n. 5, p. 699–700, set. 1999.
SARRAF, D. et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy. <b>JAMA Ophthalmology</b> , v. 131, n. 10, p. 1275, 1 out. 2013.
SAVIGE, J. et al. Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision. <b>Ophthalmic Genetics</b> , v. 37, n. 4, p. 369–376, 1 out. 2016.
SCARINCI, F.; VARANO, M.; PARRAVANO, M. Retinal Sensitivity Loss Correlates with Deep Capillary Plexus Impairment in Diabetic Macular Ischemia. <b>Journal of Ophthalmology</b> , v. 2019, p. 1–8, 13 out. 2019.
SCHARF, J. et al. Paracentral acute middle maculopathy and the organization of the retinal capillary plexuses. <b>Progress in Retinal and Eye Research</b> , 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. <b>American Journal of Ophthalmology Case Reports</b> , v. 14, p. 105–109, jun. 2019.
SCHREIBER, K. et al. Antiphospholipid syndrome. <b>Nature Reviews Disease Primers</b> , v. 4, n. 1, p. 17103, 7 jun. 2018.
SCIASCIA, S. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. <b>Rheumatology</b> , v. 52, n. 8, p. 1397–1403, 1 ago. 2013.
SCIASCIA, S. et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. <b>Rheumatology</b> , 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. <b>Ophthalmic Research</b> , v. 41, n. 1, p. 9–13, 2009.
SHIIHARA, H. et al. Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography. <b>Scientific Reports</b> , v. 8, n. 1, p. 10143, 4 dez. 2018.
SHIIHARA, H. et al. Reproducibility and differences in area of foveal avascular zone measured by three different optical coherence tomographic angiography instruments. <b>Scientific Reports</b> , v. 7, n. 1, p. 9853, 29 dez. 2017.
SHOUGHY, S. S.; TABBARA, K. F. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. <b>Saudi Journal of Ophthalmology</b> , v. 30, n. 2, p. 117–121, abr. 2016.
SILPA-ARCHA, S.; LEE, J. J.; FOSTER, C. S. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , v. 100, n. 1, p. 135–141, jan. 2016.
SONG, H. et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. <b>JAMA</b> , v. 319, n. 23, p. 2388, 19 jun. 2018.

SPAIDE, R. F. et al. Optical coherence tomography angiography. <b>Progress in Retinal and Eye Research</b> , v. 64, p. 1–55, maio 2018.
SPAIDE, R. F.; FUJIMOTO, J. G.; WAHEED, N. K. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. <b>Retina</b> , 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. <b>Ophthalmology</b> , v. 122, n. 9, p. 1853, 2015.
STAFFORD-BRADY, F. J. et al. Lupus retinopathy. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> , v. 31, n. 9, p. 1105–1110, set. 1988.
STOJAN, G.; PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. <b>Current Opinion in Rheumatology</b> , v. 30, n. 2, p. 144–150, mar. 2018.
TAKKAR, B. et al. Necrotising scleritis, keratitis and uveitis in primary antiphospholipid syndrome. <b>BMJ Case Reports</b> , p. bcr-2017-220647, 14 maio de 2018.
TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. <b>Arthritis &amp; Rheumatism</b> , v. 25, n. 11, p. 1271–1277, nov. 1982.
TANG, F. Y. et al. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. <b>Scientific Reports</b> , 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. <b>PLOS ONE</b> , v. 15, n. 3, p. e0230260, 20 mar. 2020.
TRAN, K. D. et al. Antiphospholipid syndrome presenting with amaurosis fugax and cotton wool spots. <b>American Journal of Ophthalmology Case Reports</b> , 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. <b>Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina</b> , v. 48, n. 2, p. 175–178, fev. 2017.
TSIRONI, E. et al. Unexplained choroidal embolisation: remember the antiphospholipid syndrome. <b>The Lancet</b> , v. 368, n. 9550, p. 1936, nov. 2006.
TURAKA, K. et al. Bilateral occlusive retinal vasculitis in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome. <b>Canadian Journal of Ophthalmology</b> , 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. <b>Ophthalmology</b> , v. 124, n. 7, p. 944–952, jul. 2017.
UTZ, V. M.; TANG, J. Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , v. 95, n. 4, p. 454–459, 1 abr. 2011.
YEE, C.-S. et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to

define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. <b>Rheumatology</b> , v. 50, n. 5, p. 982–988, 1 maio 2011.
VIANNA, J. L. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. <b>The American Journal of Medicine</b> , v. 96, n. 1, p. 3–9, jan. 1994.
VIANNA, J. L. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. <b>The American journal of medicine</b> , v. 96, n. 1, p. 3–9, jan. 1994.
VOLETI, V. B.; HUBSCHMAN, J.-P. Age-related eye disease. <b>Maturitas</b> , v. 75, n. 1, p. 29–33, maio 2013.
VUJOSEVIC, S. et al. Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. <b>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science</b> , 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. <b>Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection</b> , 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. <b>American Journal of Ophthalmology</b> , v. 143, n. 2, p. 342–344, fev. 2007.
YANG, H. K. et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting with homonymous quadrantanopsia. <b>American Journal of Ophthalmology Case Reports</b> , v. 10, p. 208–210, jun. 2018.
YAO, X. et al. Quantitative optical coherence tomography angiography: A review. <b>Experimental Biology and Medicine</b> , v. 245, n. 4, p. 301–312, 20 fev. 2020.
YU, D.-Y. et al. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. <b>Progress in Retinal and Eye Research</b> , 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. <b>British Journal of Ophthalmology</b> , 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. <b>Translational Vision Science &amp; Technology</b> , v. 9, n. 8, p. 19, 13 jul. 2020.
ZHU, W. et al. Antiphospholipid Antibody and Risk of Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. <b>PLOS ONE</b> , v. 10, n. 4, p. e0122814, 28 abr. 2015.