

Biomarcadores de tomografia de coerência óptica em degeneração macular relacionada a idade

Optical coherence tomography biomarkers in age-related macular degeneration

Inaê Sampaio¹ , Eduardo Amorim Novais² , Luiz Roisman² 

¹ Hospital de Olhos de Sorocaba, Sorocaba, SP, Brasil.

² Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Sampaio I, Novais EA, Roisman L. Biomarcadores de tomografia de coerência óptica em degeneração macular relacionada a idade. Rev Bras Oftalmol. 2025;84 (Supl. 3):ex0005.

Como citar:

doi:

<https://doi.org/10.37039.1982.8551.2025S3ex0005>

Descritores:

Tomografia de coerência óptica;
Biomarcadores; Progressão da
doença; Idoso; Cegueira

Keywords:

Tomography, optical
coherence; Biomarkers; Disease
progression; Aged; Blindness

Recebido:
10/4/2025

Aceito:
24/4/2025

Autor correspondente:

Luiz Roisman
Rua Visconde de Pirajá 156; 8º andar.
Ipanema, Rio de Janeiro,
RJ. CEP 22410-000
E-mail: drluizroisman@yahoo.com.br

Instituição de realização do trabalho:
Orbit Ophtalmo Learning.

Fonte de auxílio à pesquisa:
trabalho não financiado.

Conflitos de interesse:
não há conflitos de interesses.



Copyright ©2025

RESUMO

A tomografia de coerência óptica é uma técnica de imagem amplamente utilizada no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com degeneração macular relacionada à idade, sendo crucial para a diferenciação entre as formas seca e exsudativa da doença. O reconhecimento e a interpretação dos diversos biomarcadores de degeneração macular relacionada à idade na tomografia de coerência óptica desempenham papéis fundamentais na identificação de sinais de atividade, cronicidade, evolução da doença e, principalmente, no monitoramento da resposta ao tratamento e ao prognóstico. Conhecer os biomarcadores permite que o oftalmologista otimize sua conduta, oferecendo a melhor orientação e o tratamento mais apropriado ao seu paciente. Dessa forma, este artigo tem como objetivo apresentar e destacar a relevância dos mais importantes biomarcadores presentes nas formas seca e exsudativa da degeneração macular relacionada à idade.

ABSTRACT

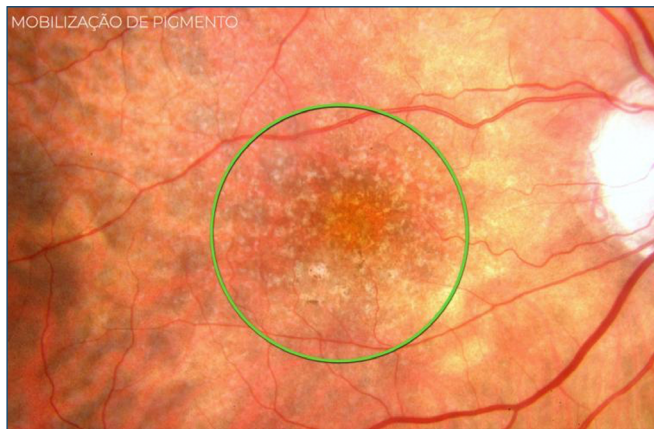
Optical coherence tomography is an imaging technique widely used in the diagnosis and monitoring of patients with age-related macular degeneration, being crucial for differentiating between the dry and exudative forms of the disease. The recognition and interpretation of various age-related macular degeneration biomarkers in optical coherence tomography play a key role in identifying signs of activity, chronicity, disease progression, and, most importantly, in monitoring the response to treatment and prognosis. Understanding the biomarkers enables the ophthalmologist to optimize their approach, providing the best guidance and treatment to the patient. Therefore, this article aims to present and highlight the relevance of the most important biomarkers present in both the dry and exudative forms of age-related macular degeneration.

INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma condição prevalente, de desenvolvimento gradual e início tardio, que globalmente representa uma das principais causas de cegueira irreversível em pessoas idosas.⁽¹⁻⁹⁾

A DMRI é uma doença multifatorial, na qual diversos fatores de risco interagem para seu desenvolvimento. A idade avançada é o principal fator de risco,^(10,11) enquanto a etnia caucasiana e o sexo feminino também desempenham papéis importantes.^(12,13) Fatores genéticos têm impacto significativo, sendo que indivíduos com histórico familiar apresentam risco três vezes maior de desenvolver a doença.⁽¹⁴⁾ Entre os fatores modificáveis, o tabagismo, a obesidade e o acúmulo de gordura abdominal aumentam o risco de desenvolvimento da doença.^(15,16) Por outro lado, a suplementação com vitaminas e a prática de atividades físicas oferecem proteção contra ela.^(17,18)

Os achados clínicos e o padrão de progressão da DMRI podem ser classificados em três estágios distintos: inicial, intermediário e avançado.⁽¹⁹⁾ A DMRI em seu estágio inicial é caracterizada pela presença de drusas de tamanho médio (variando de 63 μm a 125 μm), sem alterações pigmentares. Já na forma intermediária, observam-se drusas grandes (maiores que 125 μm) (Figura 1), com ou sem alterações pigmentares, ou, ainda, drusas médias associadas à presença de anomalias pigmentares^(19,20) (Figura 2).

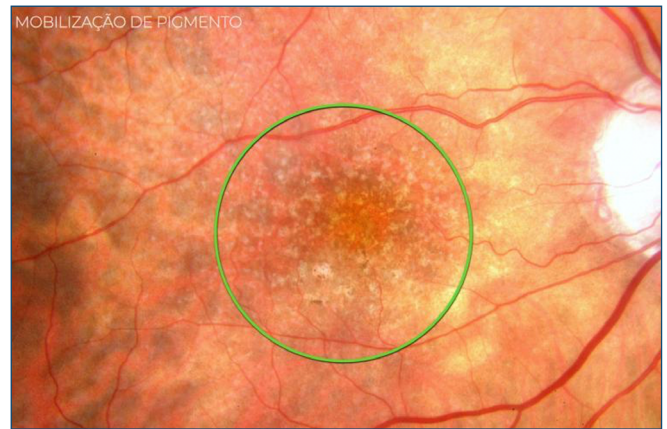


Fonte: cortesia do Dr. Ricardo Leitão Guerra.

Figura 1. Retinografia destacando drusas dos diferentes tamanhos.

A forma avançada pode ser dividida em dois tipos: a forma seca ou atrófica, que é a mais prevalente, correspondendo a 85 a 90% dos casos, e a forma neovascular ou exsudativa, menos frequente (10 a 15%), mas responsável por mais de 80% dos casos de perda de visão grave.⁽²¹⁾

A tomografia de coerência óptica (OCT) é um exame fundamental para diagnóstico e acompanhamento da



Fonte: cortesia do Dr. Ricardo Leitão Guerra.

Figura 2. Retinografia destacando alteração de pigmento na região macular associado à drusas.

DMRI, tanto da forma seca quanto exsudativa, devendo ser sempre complementada por um detalhado mapeamento de retina. Os recentes avanços dessa tecnologia, incluindo a melhoria na qualidade do sinal, o aumento da resolução de imagens, a maior rapidez na aquisição e a implementação da tecnologia de rastreamento ocular (*eye tracking*), estabeleceram a OCT como exame de referência nessa doença.⁽²²⁾

FISIOPATOLOGIA DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE NEOVASCULAR

As diversas mudanças nos componentes da retina, como redução no número de fotorreceptores, acúmulo de lipofusina no epitélio pigmentado (EPR), espessamento da membrana de Bruch e afinamento da coriocapilar, são alterações fisiológicas do envelhecimento que se intensificam significativamente em paciente com DMRI.^(23,24)

Uma das principais alterações histológicas da doença é o espessamento da membrana de Bruch e o surgimento de depósitos, como as drusas. Essas alterações comprometem o transporte de oxigênio e nutrientes entre a coriocapilar e a retina, criando um ambiente favorável à formação de neovasos. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é o principal envolvido na formação desses novos vasos, que crescem, na maioria das vezes, da coriocapilar em direção à retina e podem levar a extravasamento de fluido e sangramento. No entanto, esses vasos "anormais" também podem se originar da retina. Com o tempo, essa rede neovascular é seguida de proliferação de fibroblastos com subsequente formação de tecido fibroso e cicatrização, resultando em perda de visão irreversível, se não tratada.^(23,24)

Na fundoscopia é possível identificar uma elevação da retina com coloração acinzentada, indicativa de hiperplasia do EPR em resposta ao complexo neovascular, sendo mais comum em pacientes jovens. Em indivíduos mais idosos, é mais frequente observar fluido sub-retiniano ou intrarretiniano, hemorragia sub-retiniana e/ou depósitos lipídicos. Além disso, o descolamento do EPR (DEP) pode ser sinal de neovascularização, mesmo na ausência de fluido sub-retiniano.

BIOMARCADORES DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA PARA A DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE EXSUDATIVA

A forma exsudativa caracterizada pela presença da membrana neovascular sub-retiniana (MNVSR) pode ser identificada e classificada pela OCT.

A MNVRS tipo 1, forma mais comum do paciente com DMRI, é caracterizada pela presença de neovasos, originados da coriocapilar, que se localizam entre a membrana de Bruch e o EPR (espaço sub-EPR). Na OCT, essa condição é frequentemente associada ao DEP, que pode ser classificado em diferentes padrões.^(25,26)

Descolamento do Epitélio Pigmentado da Retina

Representa elevações do EPR em formato de cúpula, superfície lisa e bordas demarcadas. Pode ser avascular, exibindo conteúdo homogêneo de baixa refletividade, com a membrana de Bruch visível como uma fina linha hiperrefletiva em sua face externa. Em casos vasculares, observam-se pequenas coleções de material sólido no interior do DEP, correspondendo à proliferação fibrovascular, frequentemente associadas à presença de líquido intrarretiniano ou sub-retiniano adjacente⁽²⁷⁾ (Figura 3).

Descolamento fibrovascular do Epitélio Pigmentado da Retina

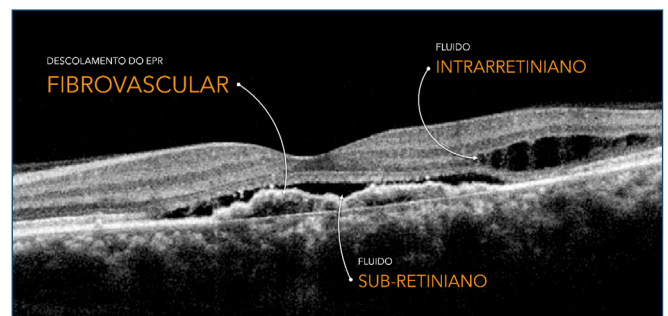
É uma elevação irregular do EPR, causada pelo crescimento de vasos sanguíneos neovasculares entre a membrana de Bruch e o EPR.⁽²⁸⁾ Essas lesões variam em forma, refletividade e bordas, dependendo da presença de fluido e/ou hemorragia. Em geral, são mais baixas e irregulares do que os DEPs serosos e hemorrágicos. Sua estrutura interna é heterogênea, com camadas de material de refletividade média separadas por áreas hiporreflexivas (Figura 4). Nos casos crônicos, apresentam aparência multilaminada, conhecida como “sinal da cebola”, devido à deposição de cristais de colesterol.⁽²⁹⁾



Fonte: arquivo dos autores.

EPR: epitélio pigmentado.

Figura 3. Descolamento seroso do epitélio pigmentado da retina.



Fonte: arquivo dos autores.

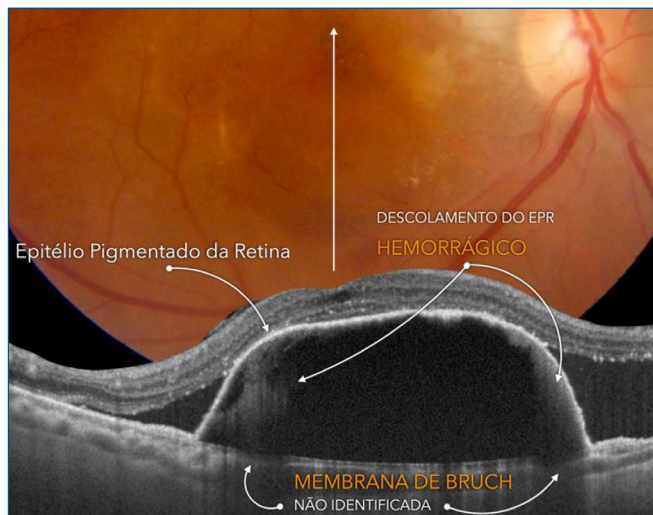
Figura 4. Descolamento fibrovascular do epitélio pigmentado da retina. É possível notar a heterogeneidade da refletividade interna.

Descolamento hemorrágico do Epitélio Pigmentado da Retina

Apresenta formato semelhante ao dos DEPs serosos, mas com bordas geralmente mais inclinadas. Além disso, a membrana de Bruch geralmente não é visível sob o DEP hemorrágico (Figura 5), devido ao sombreamento abaixo do EPR. Eles surgem a partir de sangramentos originados do complexo neovascular localizado no espaço sub-EPR ou devido a rupturas do EPR.⁽³⁰⁾

Double-layer sign

Caracterizado por duas linhas hiperrefletivas: a superior, que representa o EPR, e a inferior, que corresponde à membrana de Bruch. O espaço entre elas indica o complexo neovascular em desenvolvimento (Figura 6). Esse

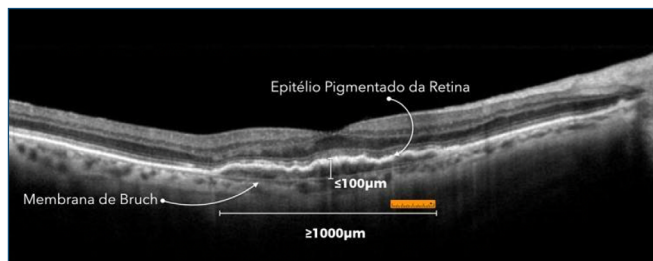


Fonte: arquivo dos autores.

EPR: epitélio pigmentado da retina.

Figura 5. Descolamento hemorrágico do epitélio pigmentado da retina. Não é possível visualizar a membrana de Bruch devido ao bloqueio do sinal pelo sangue.

sinal é um marcador precoce da MNVRS tipo 1, permitindo sua detecção nas fases iniciais, antes do surgimento de exsudação.⁽³¹⁾



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 6. *Double layer sign*. Presença de elevação do epitélio pigmentado da retina com refletividade heterogênea, sem sinais de exsudação. Quando apresenta altura $\geq 100 \mu\text{m}$ e largura $\geq 1.000 \mu\text{m}$, é denominado elevação irregular superficial do epitélio pigmentado.

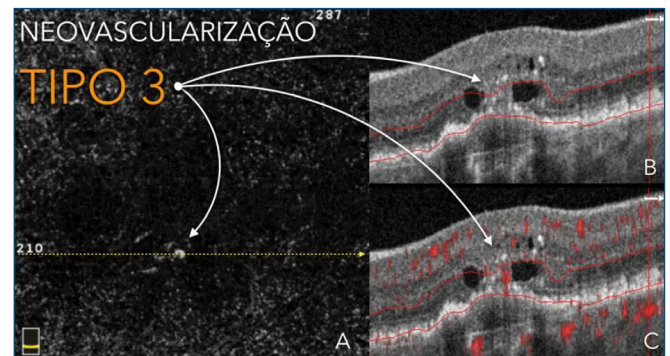
Elevação irregular superficial do epitélio pigmentado

Corresponde à elevação plana do EPR com alta probabilidade de indicar uma neovascularização não exsudativa, assim como o “double-layer-sign”. Porém a elevação irregular superficial do epitélio pigmentado (SIRE, do inglês *shallow irregular RPE elevation*) apresenta critérios específicos: comprimento superior a $1.000 \mu\text{m}$, altura geralmente inferior a $100 \mu\text{m}$, irregularidade do EPR e refletividade interna heterogênea (Figura 6). Essas características ajudam a diferenciar DEPs com maior chance de envolver neovascularização subclínica de outros, como os DEPs drusenoides ou serosos avasculares.⁽³²⁾

A MNVRS tipo 2, embora menos frequente do que a neovascularização tipo 1, também pode ser observada em pacientes com DMRI. Caracteriza-se pela formação de uma banda ou placa hiperreflexiva no espaço sub-retiniano (entre a retina neurosensorial e o EPR), frequentemente acompanhada de fluido sub-retiniano e/ou intrarretiniano.

Condições que causam defeitos adquiridos no complexo EPR-membrana de Bruch reduzem a resistência para o crescimento de neovasos, permitindo que eles se expandam para o espaço sub-retiniano. Alguns exemplos são: estrias angioides, *lacquer cracks* (em miopia patológica), coriorretinites, tumores de coróide, traumas e anomalias do disco óptico.

Na MNVRS tipo 3, diferente dos tipos 1 e 2, os neovasos crescem a partir do plexo capilar profundo da retina em direção à retina externa, podendo estender até a coróide e formar anastomoses coriorretinianas (Figura 7). Focos de hemorragia intrarretiniana, localizados fora da área avascular foveal, associados ao DEP com áreas cistoides adjacentes, são os principais achados dessa condição.⁽³³⁾



Fonte: arquivo dos autores.

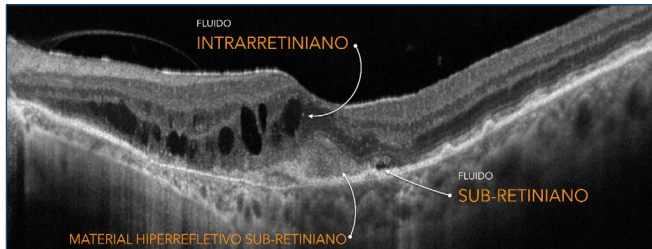
Figura 7. Membrana neovascular do tipo 3. (A) Angiograma en face 3×3 com presença de fluxo. (B) Tomografia de coerência óptica B-scan evidenciando cisto intrarretiniano e neovascularização tipo 3 como material hiperrefletivo intrarretiniano em contato com o epitélio pigmentado (anastomose coriorretiniana). (C) Tomografia de coerência óptica B-scan com sinal de decorrelação sobreposto destacando o fluxo positivo na região da neovascularização.

SINAIS DE ATIVIDADE DAS MEMBRANAS NEOVASCULARES

Fluidos sub-retiniano e intrarretiniano

São considerados os principais parâmetros da OCT para avaliar a atividade da doença e guiar o tratamento. O fluido sub-retiniano aparece como espaços hiporrefletivos localizados entre o EPR e a retina (Figuras 4 e 8). Quando

associado a sangue e/ou fibrina, o aspecto torna-se mais heterogêneo e hiperrefletivo.⁽³⁴⁾ A fisiopatologia envolve o aumento da permeabilidade vascular mediada pelo VEGF, a redução da capacidade de drenagem do EPR e a disrupção do complexo fotorreceptores-membrana limitante externa.^(25,35)



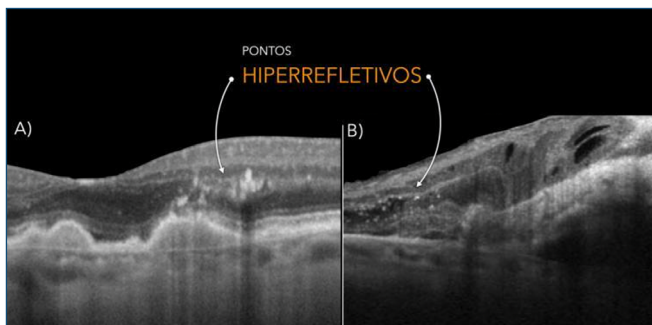
Fonte: arquivo dos autores.

Figura 8. Membrana neovascular do tipo 2 com material hiperrefletivo sub-retiniano. Presença de líquido intra e sub-retiniano.

No caso da neovascularização intrarretiniana, o fluido intrarretiniano inicialmente causa espaços cistoides hiporrefletivos na camada nuclear externa, evoluindo para as camadas nuclear e plexiforme externas da retina, e até camadas internas, quando em maior quantidade.⁽³⁶⁾

Focos hiperrefletivos

Localizam-se principalmente nas camadas plexiforme externa e nuclear externa e representam migração de células do EPR (Figura 9A), lipídios ou exsudatos duros (Figura 9B). Eles estão relacionados com o extravasamento vascular crônico.⁽²⁵⁾



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 9. Pontos hiperrefletivos. (A) Migração de células do epitélio pigmentado da retina em direção a retina interna. (B) Prováveis lipídios ou exsudatos duros.

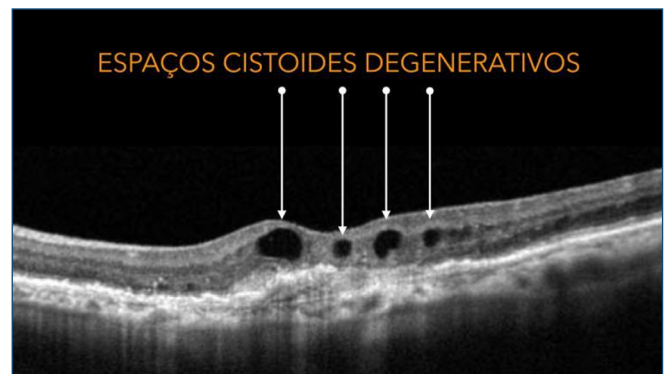
Material hiperrefletivo sub-retiniano

Na OCT, aparece como uma área homogênea de refletividade aumentada (Figura 8) e é hipoautofluorescente na autofluorescência. Ele resulta da exsudação de vários

componentes séricos, como fibrina, células inflamatórias ou sangue.⁽²⁵⁾ Esse achado está relacionado a piores resultados visuais e fibrose.⁽³⁷⁾ O reaparecimento do material hiperrefletivo sub-retiniano pode indicar recorrência da atividade neovascular.⁽³⁸⁾

É importante diferenciar os sinais de atividade da presença algumas alterações como:

- Degeneração cistoide: ocorre por falência da bomba do EPR e perda de tecido intrarretiniano, estando presente em casos crônicos. É caracterizada pela persistência de cistos sem vazamento, que não respondem ao tratamento com agentes anti-VEGF (Figura 10).⁽³⁹⁾



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 10. Degeneração cistoide. Repare que os espaços hiporrefletivos não causam aumento da espessura retiniana ou alteração do contorno foveal.

- Tubulações de retina externa: presentes nos pacientes com DMRI neovascular ou atrófica avançada, correspondem ao rearranjo dos fotorreceptores em resposta à injúria local. Na OCT transversal, apresentam-se como espaços hiporrefletivos de forma redonda ou oval, com bordas hiperrefletivas, localizadas na camada nuclear externa (Figura 11). Na imagem em face, nota-se a formação de canais sub-retinianos.⁽³⁹⁾

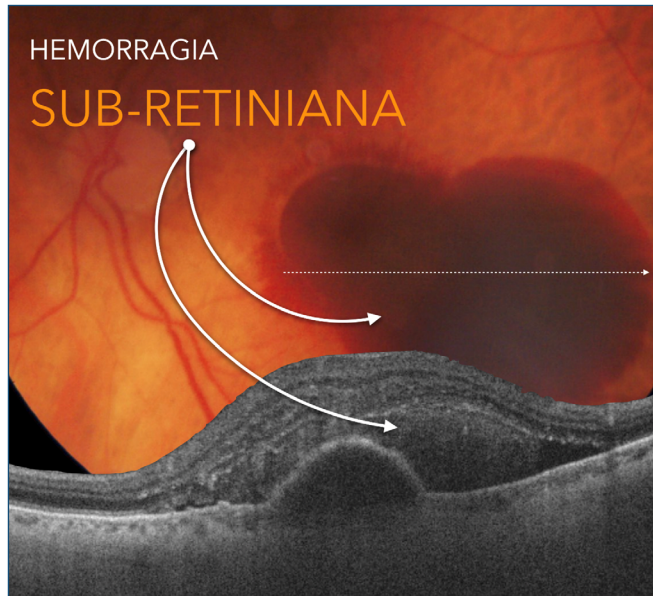


Fonte: arquivo dos autores.

Figura 11. Tubulação da retina externa.

Outras alterações que interferem no prognóstico do paciente com DMRI exsudativa:

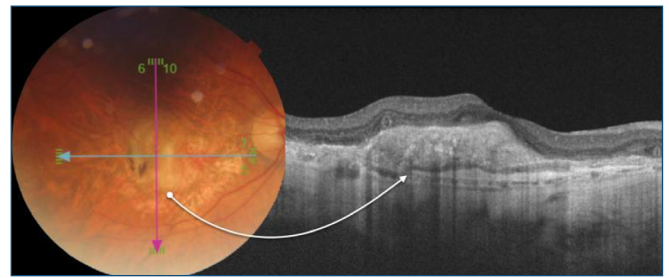
- Hemorragia: na OCT, a hemorragia aparece como um material denso e hiperrefletivo, podendo estar localizada nos espaços sub-EPR, sub-retiniano (Figura 12), intrarretiniano e, ocasionalmente, pré-retiniano. Sua presença representa que houve extravasamento de sangue do complexo neovascular.⁽²⁵⁾



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 12. Hemorragia sub-retiniana (retinografia). Note o material hiperrefletivo localizado entre a retina neurosensorial e o epitélio pigmentado da retina.

- Fibrose: é a formação de tecido rico em colágeno, que pode depositar em diversas camadas da retina, no espaço sub-retiniano, no EPR ou no espaço sub-EPR (Figura 13). É composta de colágeno tipo 4, fibroblastos, miofibroblastos, células do EPR e tecido neovascular.⁽⁴⁰⁾ Os complexos neovasculares jovens e ativos têm predominância vascular e são visíveis na OCT como lesões mal definidas, com refletividade média a alta. Com o tempo, o componente vascular é substituído por tecido fibrótico, formando a cicatriz disciforme, uma lesão de alta refletividade associada à atrofia dos fotorreceptores e perda visual irreversível.⁽⁴¹⁾
- *Prechoroidal cleft*: descrito pela primeira vez em 2014, corresponde à presença de um espaço hiporrefletivo encontrado entre a membrana de Bruch e o material hiperrefletivo aderido ao EPR, dentro de DEPs (Figura 14). Sua origem é atribuída a um possível acúmulo do fluido gerado pelo tecido fibrovascular. Inicialmente denominado simplesmente “*cleft*”, foi posteriormente

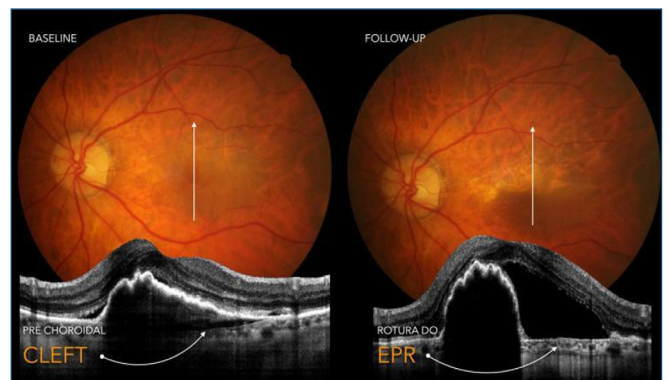


Fonte: arquivo dos autores.

Figura 13. Fibrose sub-retiniano / cicatriz disciforme. A seta branca destaca lesão de alta refletividade associada à atrofia dos fotorreceptores.

caracterizado em DEP fibrovascular crônico, definido como *prechoroidal cleft*.^(42,43) A presença desse biomarcador está associada a pior prognóstico visual a longo prazo, DEPs elevados e maior risco de rotura do EPR.⁽⁴⁴⁾

- Rotura do EPR: na OCT, apresenta-se como a perda de continuidade do EPR em grandes DEPs. A rotura causa o encolhimento ou dobras do EPR com aumento do sinal dos vasos coroideanos na área afetada, devido à ausência do EPR. Com a evolução, a rotura é substituída por atrofia (Figura 14) ou cicatriz disciforme. A presença de fatores como elevada altura do DEP e irregularidade de superfícies aumenta o risco de ruptura.⁽⁴⁵⁾



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 14. Baseline: presença de descolamento do epitélio pigmentado com sinal de mau prognóstico do biomarcador *pre choroidal cleft*. Follow-up: evolução para rotura do epitélio pigmentado com hipertransmissão do sinal para coróide.

FISIOPATOLOGIA DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE ATRÓFICA

A forma avançada da DMRI seca manifesta-se com atrofia geográfica, uma condição caracterizada por lesões bem definidas na mácula, envolvendo a perda progressiva de fotorreceptores. Os mecanismos fisiopatológicos da

DMRI atrófica ainda são pouco compreendidos, com discussões sobre a origem do dano retiniano, se nos fotorreceptores, no EPR ou na coriocapilar.⁽⁴⁶⁾

A doença tem sido associada a um processo imunológico envolvendo a desregulação da cadeia alternativa do complemento, principalmente na via do C3 e C4.^(47,48)

Inicialmente, as lesões atroficas afetam a periferia da fóvea, mas, com a progressão da doença, expandem-se para o centro da fóvea, resultando em perda gradual da visão.⁽²²⁾

Na fundoscopia, as lesões de atrofia geográfica são caracterizadas por áreas de hipopigmentação do EPR, com bordas bem delimitadas, permitindo a visualização detalhada dos vasos da coróide subjacentes.

A OCT estrutural é considerada a melhor ferramenta de imagem para o diagnóstico precoce e o monitoramento detalhado de lesões subclínicas da DMRI atrófica, permitindo a visualização precisa das alterações retinianas, incluindo integridade das camadas da retina, ajudando na avaliação da progressão da doença.

CLASSIFICAÇÃO DA DEGENERACÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE ATRÓFICA

O *Classification of Atrophy Meeting* (CAM) propôs uma atualização no esquema de classificação clínica da DMRI com base na OCT, amplamente utilizada em estudos clínicos atuais. Esse modelo permite uma descrição detalhada dos estágios de progressão da doença, identificando biomarcadores prognósticos e pacientes em maior risco. O CAM introduziu quatro novos biomarcadores para a progressão da forma atrófica da DMRI: atrofia incompleta da retina externa (iORA), atrofia completa da retina externa (cORA), atrofia incompleta do EPR e retina externa (iRORA), e atrofia completa do EPR e retina externa (cRORA) (Figura 15).⁽⁴⁹⁾

Na evolução da DMRI intermediária para a forma avançada de atrofia geográfica, as alterações observadas na OCT surgem antes das lesões clinicamente detectáveis.

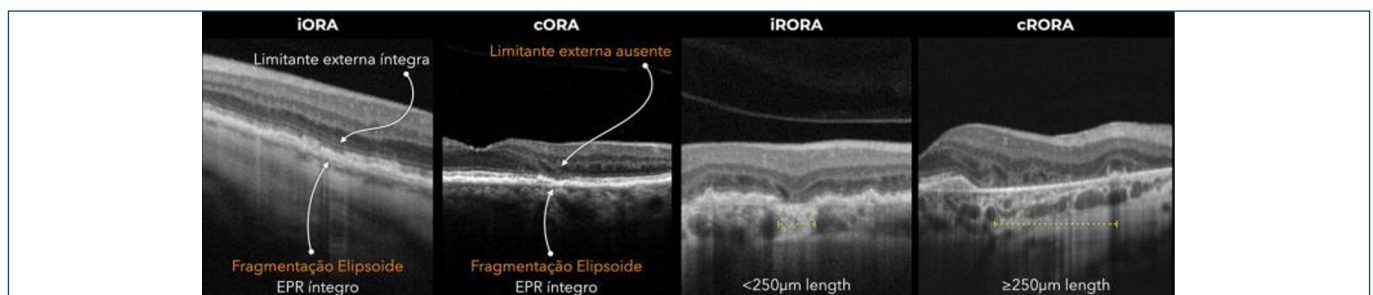
iRORA e cRORA são utilizados, na maioria dos estudos clínicos recentes, como biomarcadores precoces de dano tecidual retiniano:

- iRORA: são caracterizadas pela presença simultânea de certos achados na OCT. Estes incluem: degeneração das camadas nuclear interna e plexiforme externa da retina, com afinamento dessas camadas, lesão hiperrefletiva em cunha na camada de Henle, e possíveis alterações na membrana limitante externa ou na zona elipsoide; atenuação ou interrupção do EPR, com ou sem depósitos persistentes na membrana basal laminar; e sinal de hipotransmissão da coróide, geralmente abaixo de 250 μm na OCT transversal. Quando nem todos os três critérios estão presentes, os pacientes são considerados de alto risco para o desenvolvimento de iRORA.⁽⁵⁰⁾
- cRORA: são identificadas pela presença de três achados na OCT: degeneração dos fotorreceptores na área afetada; evidenciada por perda da zona de interdigitação, desaparecimento da zona elipsoide, destruição da membrana limitante externa e redução da espessura da camada nuclear externa; atenuação ou interrupção do EPR, com diâmetro de 250 μm ou mais na OCT transversal; e sinal de hipertransmissão da coróide de 250 μm ou mais na OCT transversal.⁽⁴⁹⁾

BIOMARCADORES DE MAIOR RISCO DE PROGRESSÃO DA DEGERANERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE ATRÓFICA

A presença de determinados biomarcadores identificados por meio da OCT está associada a um maior risco de progressão da DMRI intermediária para forma avançada de atrofia geográfica.⁽⁵¹⁾

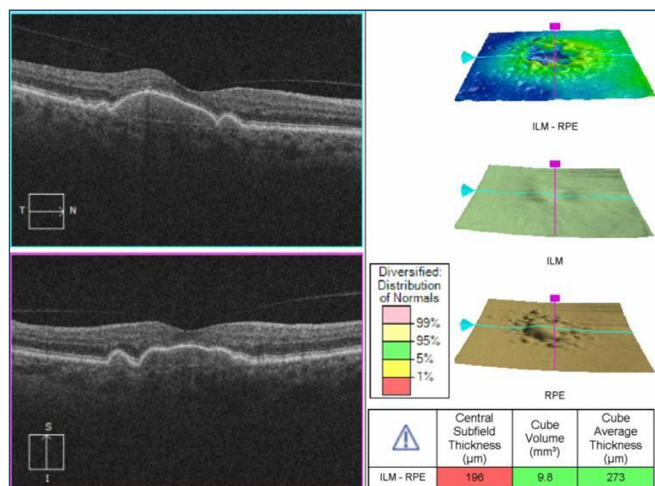
- Volume de drusas moles confluentes na OCT: os dados do estudo *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) indicam que a presença de drusas moles grandes e



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 15. *Classification of Atrophy Meeting* para atrofia do epitélio pigmentado e retina externa na degeneração macular relacionada à idade.

confluentes, com alterações no EPR, está associada a maior risco de evolução para atrofia geográfica (Figura 16). Estudos recentes utilizando OCT também correlacionaram o volume dessas drusas com a progressão da atrofia geográfica.⁽⁵²⁻⁵⁵⁾



Fonte: arquivo dos autores.

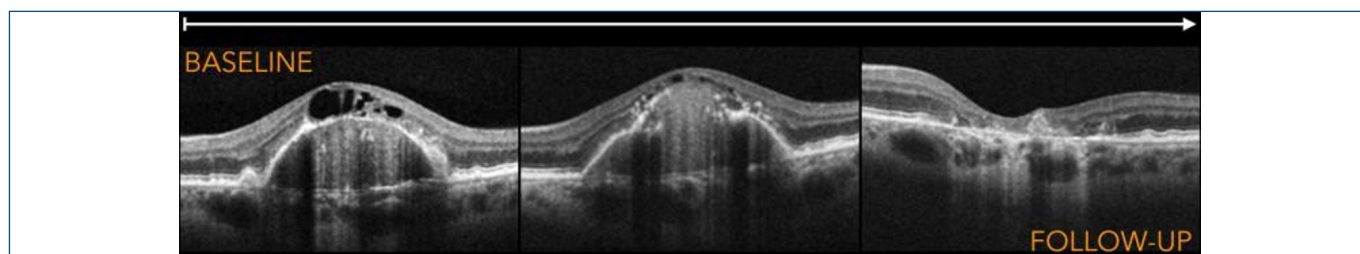
ILM: membrana limitante interna; RPE: epitélio pigmentado da retina

Figura 16. Medição automática do volume de drusas.

- Drusas de refletividade interna heterogênea: o AREDS2 e outros estudos clínicos analisaram como a refletividade tomográfica das drusas está associada à progressão da DMRI atrófica. As drusas, compostas de lipídios, carboidratos e proteínas, apresentam padrões variados de refletividade interna na OCT. Tipos diferentes de drusas, com variados padrões de refletividade, estão ligados a um maior risco de avanço para atrofia geográfica. A presença dessas subestruturas com refletividade interna variada foi associada a um maior risco de progressão para atrofia geográfica (Figura 17), tanto no estágio intermediário da DMRI quanto no aumento mais rápido da área de atrofia.⁽⁵⁶⁾ Além disso, estágios terminais das drusas podem incluir cristais de colesterol ou fibrose avascular, ambos

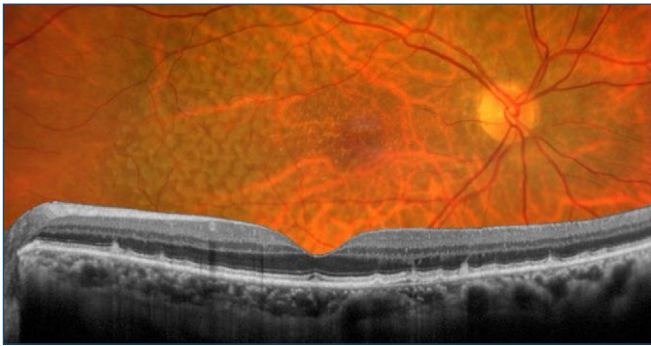
visíveis como linhas hiperrefletivas próximas à membrana de Bruch.⁽⁵⁷⁾

- Focos retinianos hiperrefletivos: estudos longitudinais indicam que os focos hiperrefletivos na retina estão relacionados a um aumento do risco de progressão da DMRI intermediária para atrofia geográfica.⁽⁵⁶⁾ Esses focos têm sido associados à ativação e à migração de células do EPR para a retina neurosensorial (Figura 9A),⁽⁵⁸⁾ embora também possam envolver outros tipos celulares. Isso torna a interpretação clínica desses achados complexa, sendo necessário considerar a análise multimodal de imagens e o histórico clínico do paciente. Além disso, esses focos podem estar ligados a depósitos de macrófagos, células microgliais, exsudatos proteicos ou lipídios.⁽⁵⁹⁾
- Pseudodrusas reticulares: as pseudodrusas reticulares, também conhecidas como depósitos sub-retinianos drusenoides, são visualizadas na OCT como pequenas lesões entre o EPR e a retina neurosensorial (Figura 18). Inicialmente, esses depósitos estão localizados entre o EPR e a junção dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores. Com o tempo, evoluem para pequenos depósitos elevados que ultrapassam os limites dos fotorreceptores.^(60,61) Esses depósitos podem se estender por toda a região macular e até as áreas nasais do nervo óptico e o polo posterior. Histologicamente, estão associadas à degeneração dos fotorreceptores e à dismorfia do EPR e contêm material denso, colesterol não esterificado e depósitos inflamatórios.^(57,60) Embora estejam relacionadas ao espessamento da membrana de Bruch e a alterações na circulação coroidiana, a fisiopatologia das pseudodrusas reticulares ainda não é totalmente compreendida.⁽⁶²⁾
- Outros biomarcadores prognósticos: o DEP drusenóide e o espessamento do EPR, além de alterações na zona elipsoide, estão relacionados à evolução da DMRI intermediária para suas formas mais



Fonte: arquivo dos autores.

Figura 17. Descolamento drusenóide do epitélio pigmentado evoluindo para atrofia completa da retina externa e epitélio pigmentado.



Fonte: cortesia do Dr. Ricardo Leitão Guerra.

Figura 18. Retinografia colorida evidenciando pseudodrusas retinianas com padrão reticular. OCT demonstrando o acúmulo de material hiperrefletivo apiculado acima do EPR. Este padrão está associado a maior risco de progressão para formas avançadas de DMRI.

avançadas, incluindo tanto a forma atrófica quanto a neovascular.⁽⁶³⁾

Lesões hiporrefletivas em forma de cunha na camada de fibras de Henle surgem como um biomarcador precoce para a atrofia geográfica (Figura 15), geralmente nas bordas da lesão.^(64,65)

O aumento da refletividade nas camadas de fibras de Henle e nuclear externa, possivelmente por gliose, indica maior risco de expansão da atrofia. Além disso, alterações, como a interrupção da membrana limitante externa e a diminuição da refletividade na zona elipsoide, podem prever a direção da progressão da atrofia (Figura 15).⁽⁶⁶⁾

COMENTÁRIOS FINAIS

A tomografia de coerência óptica tem se consolidado como ferramenta essencial no diagnóstico e no acompanhamento da degeneração macular relacionada à idade, sendo capaz de fornecer informações detalhadas sobre os diferentes estágios da doença, desde suas formas intermediárias até as avançadas. O conhecimento dos biomarcadores observados na tomografia de coerência óptica é crucial para a identificação precoce de sinais de progressão, como a transição da degeneração macular relacionada à idade intermediária para a forma avançada de atrofia geográfica e neovascularização. As alterações observadas nas imagens de tomografia de coerência óptica, como o iRORA, cRORA, e outras evidências de degeneração nas camadas retinianas, ou sinais de atividade de membranas neovasculares, são fundamentais para um prognóstico mais preciso e uma abordagem terapêutica mais eficaz.

A identificação precoce de alterações, como os tipos de drusas e seus padrões de refletividade, bem como os focos hiperrefletivos, desempenha papel decisivo no acompanhamento da evolução da doença e no planejamento

de estratégias de tratamento personalizadas. Esses biomarcadores não apenas contribuem para a compreensão dos mecanismos patológicos da DMRI, mas também ajudam a otimizar o tratamento, permitindo intervenções mais rápidas e eficazes.

Além disso, a utilização da tomografia de coerência óptica na detecção precoce das lesões subclínicas, como as alterações nas camadas retinianas e na coróide, propicia um monitoramento contínuo e detalhado, oferecendo uma visão mais abrangente da dinâmica da doença e proporcionando aos oftalmologistas a capacidade de ajustar as abordagens terapêuticas de acordo com a evolução de cada paciente. Essa abordagem personalizada é essencial para melhorar os desfechos visuais e proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

Em suma, os biomarcadores de tomografia de coerência óptica estão desempenhando papel cada vez mais significativo na abordagem da degeneração macular relacionada à idade, destacando-se como um recurso valioso na detecção precoce, no acompanhamento da progressão e na avaliação de resposta terapêutica. O avanço contínuo das tecnologias de imagem, como a tomografia de coerência óptica, associada ao crescente entendimento dos biomarcadores da doença, representa um marco importante para o futuro do manejo da degeneração macular relacionada à idade, oferecendo aos oftalmologistas ferramentas mais precisas e eficientes para o acompanhamento e o tratamento dessa condição devastadora.

REFERÊNCIAS

1. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Javier Nieto F, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):750-8.
2. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):486-95.
3. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1288-97.
4. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614-8.
5. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-72.
6. Cypel MC, Salomao SR, Dantas PE, Lottenberg CL, Kasahara N, Ramos LR, et al. Vision status, ophthalmic assessment, and quality of life in the very old. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(3):159-64.
7. Salomao SR, Cinoto RW, Berezovsky A, Araujo-Filho A, Mitsuhiro MR, Mendieta L, et al. Prevalence and causes of vision impairment and blindness in older adults in Brazil: the Sao Paulo Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15(3):167-75.
8. Salomao SR, Mitsuhiro MR, Belfort Jr R. Visual impairment and blindness: an overview of prevalence and causes in Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2009;81(3):539-49.
9. Oguido AP, Casella AM, Matsuo T, Ramos Filho EH, Berbel R, Silva RM. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants

- and their descendants living in Londrina (PR), Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):375-80.
10. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunders LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(Suppl):335-610.
 11. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(6):847-52.
 12. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7-21.
 13. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med*. 1991;325(20):1412-7.
 14. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(2):199-206.
 15. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*. 1996;276(14):1141-6.
 16. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):785-92.
 17. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-36. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2008;126(9):1251.
 18. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15. Erratum in: *JAMA*. 2013;310(2):208.
 19. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
 20. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-91.
 21. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1640-2.
 22. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369-90.
 23. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(3):329-39.
 24. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(5):324-41.
 25. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-36. Erratum in: *Ophthalmology*. 2020;127(10):1434-5.
 26. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal pigment epithelial detachment. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(3):227-43.
 27. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):504-10.
 28. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):644-52.
 29. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):389-414.
 30. Shi Y, Motulsky EH, Goldhardt R, Zohar Y, Thulliez M, Feuer W, et al. Predictive value of the OCT double-layer sign for identifying subclinical neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(3):211-9.
 31. Narita C, Wu Z, Rosenfeld PJ, Yang J, Lyu C, Caruso E, et al. Structural OCT signs suggestive of subclinical nonexudative macular neovascularization in eyes with large drusen. *Ophthalmology*. 2020;127(5):637-47.
 32. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). *Retina*. 1990;10(1):1-8.
 33. Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, Wang M, Dustin L, Walsh AC, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2206-14.
 34. Kashani AH, Keane PA, Dustin L, Walsh AC, Sadda SR. Quantitative subanalysis of cystoid spaces and outer nuclear layer using optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3366-73.
 35. Ahlers C, Golbaz I, Einwallner E, Dunavölgyi R, Malamos P, Stock G, et al. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3417-24.
 36. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(12):1596-602. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2012;130(7):856.
 37. Ores R, Puche N, Querques G, Blanco-Garavito R, Merle B, Coscas G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2):354-61.
 38. Casalino G, Stevenson MR, Bandello F, Chakravarthy U. Tomographic biomarkers predicting progression to fibrosis in treated neovascular age-related macular degeneration: a multimodal imaging study. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(5):451-61.
 39. Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(7):1281-8.
 40. Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, Heussen FM, Ongchin SC, Walsh AC, et al. Comparison of the optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in pathological myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1081-5.
 41. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear. *Retina*. 2000;20(1):37-40.
 42. Mukai R, Sato T, Kishi S. A hyporeflective space between hyperreflective materials in pigment epithelial detachment and Bruch's membrane in neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:159.
 43. Rahimy E, Freund KB, Larsen M, Spaide RF, Costa RA, Hoang Q, et al. Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(7):1289-95.
 44. Kim JM, Kang SW, Son DY, Bae K. Risk factors and clinical significance of prechorioid cleft in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2017;37(11):2047-55.
 45. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1242-57.
 46. Müller PL, Pfau M, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Holz FG. Optical coherence tomography-angiography in geographic atrophy. *Ophthalmologica*. 2021;244(1):42-50.
 47. Heier JS, Pieramici D, Chakravarthy U, Patel SS, Gupta S, Lotery A, et al.; Chroma and Spectri Study Investigators. Visual function decline resulting from geographic atrophy: results from the chroma and spectri phase 3 trials. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(7):673-88.
 48. Ramo K, Cashman SM, Kumar-Singh R. Evaluation of adenovirus-delivered human CD59 as a potential therapy for AMD in a model of human membrane attack complex formation on murine RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):4126-36.

49. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4):537-48.
50. Guymer RH, Rosenfeld PJ, Curcio CA, Holz FG, Staurengi G, Freund KB, et al. Incomplete retinal pigment epithelial and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration: classification of atrophy meeting report 4. *Ophthalmology*. 2020;127(3):394-409.
51. Berlin A, Messinger J, Ferrara D, Freund KB, Curcio CA. Optical coherence tomography features relevant to neovascular AMD management and non-neovascular AMD progression: Clinicopathologic correlation. *Retin Cases Brief Rep*. 2023;17(4S):S41-6.
52. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(5):668-81.
53. Gregori G, Wang F, Rosenfeld PJ, Yehoshua Z, Gregori NZ, Lujan BJ, et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in nonexudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1373-9.
54. Diniz B, Rodger DC, Chavali VR, MacKay T, Lee SY, Stambolian D, et al. Drusen and RPE atrophy automated quantification by optical coherence tomography in an elderly population. *Eye (Lond)*. 2015;29(2):300. Erratum for: *Eye (Lond)*. 2015;29(2):272-9.
55. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, Rosenfeld PJ, Feuer WJ, Gregori G, et al. Drusen volume as a predictor of disease progression in patients with late age-related macular degeneration in the fellow eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):1839-46.
56. Veerappan M, El-Hage-Sleiman AM, Tai V, Chiu SJ, Winter KP, Stinnett SS, et al.; Age-related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Optical coherence tomography reflective drusen substructures predict progression to geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2554-70.
57. Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, Sloan KR, Ferrara D, Curcio CA, et al. Clinicopathologic correlation of aneurysmal type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(2):99-111.
58. Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Activated retinal pigment epithelium, an optical coherence tomography biomarker for progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO211-BIO226.
59. Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S, Dolz-Marco R, Sakurada Y, Gal-Or O, Scuderi G. Significance of hyperreflective foci as an optical coherence tomography biomarker in retinal diseases: characterization and clinical implications. *J Ophthalmol*. 2021;2021:6096017.
60. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010;117(2):303-12.e1.
61. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1775-81.
62. Borooah S, Papastavrou V, Lando L, Han J, Lin JH, Ayyagari R, et al. Reticular pseudodrusen in late-onset retinal degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(10):1043-51.
63. Ferrara D, Silver RE, Louzada RN, Novais EA, Collins GK, Seddon JM. Optical coherence tomography features preceding the onset of advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3519-29.
64. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC, et al. Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2415-22.
65. Wu Z, Luu CD, Hodgson LAB, Caruso E, Tindill N, Aung KZ, et al. Prospective longitudinal evaluation of nascent geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(6):568-75.
66. Li M, Huisinck C, Messinger J, Dolz-Marco R, Ferrara D, Freund KB, Curcio CA. Histology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2018;38(10):1937-53.