



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

RICARDO LUZ LEITÃO GUERRA

**ANGIOTOMOGRAFIA DA RETINA NA DOENÇA FALCIFORME – UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador

2021

RICARDO LUZ LEITÃO GUERRA

**ANGIOTOMOGRAFIA DA RETINA NA DOENÇA FALCIFORME – UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cristina Salles

Salvador

2021

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

G934 Guerra, Ricardo Luz Leitão

Angiotomografia da retina na doença falciforme – uma revisão sistemática.
/Ricardo Luz Leitão Guerra. – 2020.
81f.: 30cm.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cristina Salles

Mestre em Tecnologias em Saúde.

Inclui bibliografia

1. Doença falciforme. 2. Anemia falciforme. 3. Angiotomografia da retina. 4. OCTA.
5. Maculopatia. 6. Retinopatia. I. Salles, Cristina. II. Angiotomografia da retina na doença
falciforme – uma revisão sistemática.

CDU: 616.15

RICARDO LUZ LEITÃO GUERRA

**“ANGIOTOMOGRAFIA DA RETINA NA DOENÇA FALCIFORME:
uma revisão sistemática”**

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Tecnologias em Saúde.

Salvador, 02 de outubro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Ferrari Marback
Doutor em Medicina (Oftalmologia)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Eduardo Amorim Novais
Doutor em Medicina (Oftalmologia)
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Matos
Doutor em Ortopedia e Traumatologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



Dedico esta dissertação às minhas amadas filhas, Stella e Nina, como exemplo de que esforço e dedicação são o caminho para atingirmos nossos objetivos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Alberto e Lílian, por todo amor, carinho e pelo esforço para proporcionarem a melhor versão dos seus filhos.

À minha esposa, Tanie, companheira de vida e maior incentivadora desta jornada acadêmica. Sem você, nada disso seria possível!

Ao meu irmão, Cezar, pelo suporte nos momentos que precisei me ausentar e por todas as palavras e ações de apoio, que tornaram esta jornada muito mais feliz.

Aos meus compadres, Peu e Mari, e a minha afilhada Letícia, pelo apoio e compreensão com os momentos de ausência.

Aos meus sogros, Marcus e Ivane, e meus cunhados, Vico e Marcela, por sempre acreditarem e apoiarem este sonho.

Ao meu padrinho, Adolfo Guerra, pelos ensinamentos, palavras de incentivo e, principalmente, pelo exemplo de profissional.

À minha prima, Manuela Guerra, que nunca duvidou!

À minha orientadora, Cristina Salles, e toda a sua família, pelo tempo dedicado e por me ensinar a ética e responsabilidade envolvidas no processo das pesquisas científicas.

Ao amigo Prof. Roberto Marback, meu grande exemplo no ensino da Oftalmologia.

À Grazi, Dirlene e todos os funcionários da Clínica de Olhos Leitão Guerra.

Ao Prof. Marcos Almeida e a todo o departamento de pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Retinopatia Falciforme (RF) é descrita como alterações vasculares na retina, que surgem em decorrência da doença falciforme (DF). Nesta condição, hemácias falcêmicas causam complicações vaso-oclusivas que podem ocorrer na retina periférica ou na mácula – área responsável pela visão central e de detalhes. A angiografia fluoresceínica é um exame invasivo que se mantém por mais de quatro décadas, como o método padrão ouro para o estudo das doenças vasculares da retina. Entretanto, novas tecnologias para exame da retina têm o potencial para mudar este cenário. A angiotomografia da retina (OCTA, do inglês *optical coherence tomography angiography*) é um exame não invasivo que utiliza a tomografia de coerência óptica (interferometria óptica) para estudar a estrutura vascular da retina. O início da aplicação da OCTA em pesquisas sobre RF tem apresentado resultados promissores. **OBJETIVO:** Avaliar os principais achados do exame de OCTA em pacientes com DF e determinar a prevalência da Maculopatia Falciforme (MF) utilizando a OCTA como método para o diagnóstico. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática para a qual foi utilizado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Os termos utilizados para a busca estavam relacionados à população analisada ("sickle cell" OR "sickle cell disease" OR "sickle cell anemia" OR "sickle cell retinopathy" OR "sickle" OR "sickle cell maculopathy") e à intervenção realizada: ("optical coherence tomography angiography" OR "optical coherence tomography angiography octa" OR "oct a" OR "oct angiography"). Foram pesquisadas bases de dados (MEDLINE/ PubMed, The Cochrane Library, BVS, BRAVS library e ONE network) e realizada uma busca manual de referências, no período de 01 de Janeiro de 2015 até 30 de Junho de 2018. Incluíram-se estudos que utilizaram a OCTA para avaliar a mácula de pacientes com DF, escritos em inglês, português e espanhol. **RESULTADOS:** Dos 86 estudos reunidos, 11 atingiram os critérios de inclusão (6 estudos transversais e 5 relatos de caso). As amostras variaram de um a 46 participantes (n total = 128), com média de idade de 30,3 anos. A prevalência da MF foi de 45,3%. A perda de fluxo no plexo capilar superficial (PCS) e no plexo capilar profundo (PCP), aumento e irregularidade da zona avascular da fóvea (ZAF), aumento da tortuosidade vascular e aumento do diâmetro vascular são os principais resultados localizados no exame e, a região temporal da mácula apresenta a maior predisposição ao aparecimento dos achados, enquanto o PCP é a estrutura com maior área de acometimento. **CONCLUSÃO:** As principais descobertas angiotomográficas da retina de pacientes com RF foram: Perda de fluxo no PCS e no PCP, aumento e irregularidade da ZAF, aumento da tortuosidade vascular e do diâmetro vascular. A prevalência da MF, encontrada na presente revisão sistemática, foi de 45,3% na população com DF.

Palavras-chave: Doença falciforme. Anemia falciforme. Angiotomografia da retina. OCTA. Maculopatia. Retinopatia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sick cell retinopathy (SCR) is described as vascular changes in the retina, which arise as a result of sickle cell disease (SCD). In this condition, sickle cell reductions cause vaso-occlusive complications that can occur in the peripheral retina or in the macula - the responsible area for central and detail vision. Fluorescein angiography is an invasive examination that has continued for more than four decades, as the gold standard method for the study of retinal vascular diseases. However, new technologies for examining the retina have the potential to change this scenario. Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a non-invasive exam that uses optical interferometry to study the vascular structure of the retina. The beginning of the application of OCTA in SCR research has shown promising results. **PURPOSE:** To evaluate the main OCTA findings of the retina in patients with SCD and to determine the prevalence of sickle cell maculopathy using OCTA as the diagnostic test. **METHODS:** A systematic review was performed using the PRISMA protocol (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*). The terms used to search were related to the analyzed population ("sickle cell" OR "sickle cell disease" OR "sickle cell anemia" OR "sickle cell retinopathy" OR "sickle" OR "sickle cell maculopathy") and to the exam ("optical coherence tomography angiography" OR "optical coherence tomography angiography octa" OR "oct a" OR "oct angiography"). The databases searched were: MEDLINE/ PubMed, The Cochrane Library, BVS, BRAVS library and ONE network, from January the 1st of 2015 to June the 30th of 2018. Manual reference search of the selected articles was also performed. The studies that used the OCTA to evaluate the macula in patients with SCD that were published in English, Portuguese and Spanish were included. **RESULTS:** Of 86 studies, 11 met the inclusion criteria (6 cross-sectional studies and 5 case reports). Samples ranged from one to 46 participants (n = 128) and the mean age was 30,3 years old. The prevalence of sickle cell maculopathy (SCM) was 45.3%. The flow loss in the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP), increase and irregularity of the fovea avascular zone (FAZ), increase in vascular tortuosity, and increase in vascular diameter were the main OCTA findings. The temporal region of the macula had the greatest predisposition to exhibit these findings and the DCP is the site with larger area of impairment. **CONCLUSION:** The main OCTA findings of the retina in patients with SCD were: Flow loss in SCP and DCP, FAZ increase and irregularity, vascular tortuosity and vascular diameter increase. The prevalence of SCM found in this review was 45.3% in the SCD population.

Keywords: Sickle Cell Disease. Sickle Cell Anemia. Optical Coherence Tomography Angiography. OCTA. Maculopathy. Retinopathy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Características relevantes das principais estruturas que compõem o olho.	15
Figura 2 - Marcos anatômicos do olho.	16
Figura 3 - Histologia da retina.....	17
Figura 4 - Variações histológicas da retina na região da mácula	18
Figura 5 - Principais marcos anatômicos regionais da retina normal.....	19
Figura 6 - Regiões da retina representadas em uma retinografia de campo ultra amplo.....	19
Figura 7 - Estruturas da retina no polo posterior representadas em uma retinografia.....	20
Figura 8 - Marcos anatômicos da mácula.	21
Figura 9 - Representação por gravura das hemácias normal e falcêmica e o mecanismo de vaso-oclusão	22
Figura 10 - Representação esquemática da área de circulação terminal no polo posterior	24
Figura 11 - Disposição dos plexos capilares da retina	25
Figura 12 - Achados clínicos em pacientes com retinopatia falciforme. A) Tortuosidade vascular. B) Oclusões arteriais periféricas. Setas apontam as terminações vasculares e os asteriscos sinalizam área isquêmica. C) Hemorragia em <i>Salmon patch</i> . D) <i>Black-sunburst</i> . E) Anastomoses arteriovenosas periféricas, vistas ao exame de angiofluoresceinografia. Setas apontam o local das anastomoses e asteriscos a região isquêmica. F) <i>Sea-fan</i> . G) Hemorragia vítrea com sinais de cronicidade. H) Descolamento tracional da retina na região macular. Setas apontam tração antero-posterior e asteriscos a área descolada.	28
Figura 13 - Pequena dilatação sacular na região da mácula, destacada pela seta amarela.....	29
Figura 14 - Áreas pálidas na região da mácula, secundário à oclusão arterial.	30
Figura 15 - Angiofluoresceinografia da retina de indivíduo com retinopatia falciforme. Nota-se segmento de arteríola dilatado e hipofluorescente (seta verde) e, dilatação e tortuosidade vascular (seta amarela)	32
Figura 16 - Angiofluoresceinografia da retina de indivíduo com retinopatia falciforme. Nota-se ponto hiperfluorescente semelhante a microaneurisma (seta verde) e, zona avascular patológica causando alargamento e irregularidade da zona avascular da fóvea (seta amarela)	33
Figura 17 - Tomografia de coerência óptica da mácula de paciente com doença falciforme.	34
Figura 18 - Tomografia de coerência óptica da mácula de paciente com doença falciforme.	35
Figura 19 - Diferentes apresentações da análise qualitativa do exame de angiotomografia da retina, realizado em indivíduo com doença falciforme. A) Mapa em escala de cinzas. B) Mapa em escala de cinzas invertido c) Mapa em escala de cinzas invertido sobreposto com mapa de densidade vascular.	35
Figura 20 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação clínica da retinopatia falciforme.....	26
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos.	41
Tabela 3 - Conformidade metodológica dos estudos observacionais com as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)	41
Tabela 4 - Características da população estudada	47
Tabela 5 - Prevalência da maculopatia falciforme	49
Tabela 6 - Principais achados angiotomográficos em indivíduos com maculopatia falciforme	51
Tabela 7 - Densidade vascular média (%) por região anatômica	53
Tabela 8 - Medidas da área de fluxo e de ausência de fluxo (mm ²)	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGF	Angiografia Fluoresceínica
AV	Acuidade visual
BRAVS	<i>Brazilian Retina and Vitreous Society</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CV	Campo visual
DECs	Descritores em Ciências da Saúde
DF	Doença falciforme
DVM	Densidade vascular média
EPR	Epitélio pigmentado da retina
HbA	Hemoglobina normal
HbC	Hemoglobina C
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina falcêmica
HbSC	Forma heterozigótica da doença falciforme (doença SC)
HbSS	Forma homozigótica da doença falciforme (anemia falciforme)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MF	Maculopatia falciforme
MLE	Membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna
NO	Óxido nítrico
OCTA	Angiotomografia da retina
PAMM	Maculopatia média paracentral aguda
PCP	Plexo capilar profundo
PCS	Plexo capilar superficial
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RNS	Retina neurosensorial
RF	Retinopatia falciforme
SD-OCT	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TSC	Teste de sensibilidade ao contraste
TVC	Teste de visão de cores
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
ZAF	Zona avascular da fóvea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Primário	13
2.2	Objetivo secundário	13
3	REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1	Considerações iniciais sobre o olho humano	14
3.2	A Doença Falciforme e o acometimento do olho	21
3.3	Fisiopatologia	23
3.4	Sinais e sintomas	26
3.5	Alterações periféricas	27
3.6	Maculopatia falciforme	29
3.7	Avaliação funcional da maculopatia falciforme	30
3.8	Avaliação anatômica da maculopatia falciforme	31
3.8.1	Angiografia fluoresceínica.....	31
3.8.2	Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral.....	33
3.8.3	Angiotomografia da retina (OCTA)	35
4	MÉTODOS	37
4.1	Características dos estudos para a revisão	37
4.2	Estratégia de busca	37
4.3	Identificação e seleção dos estudos	38
4.4	Extração dos dados	38
4.5	Análise da qualidade dos estudos	39
4.6	Análise e padronização dos resultados obtidos	39
5	RESULTADOS	40
5.1	Identificação e seleção dos estudos	40
5.2	Características gerais dos estudos selecionados	41
5.3	Características da população estudada	47
5.4	Prevalência da maculopatia falciforme	49
5.5	Angiotomografia - Avaliação qualitativa	50
5.6	Angiotomografia - Avaliação quantitativa	52
6	DISCUSSÃO	55
6.1	OCTA - Achados qualitativos	55
6.2	OCTA - Achados quantitativos	55
6.3	Prevalência	57
6.4	Limitações do estudo	58
6.5	Considerações finais	59
7	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXOS	67

1 INTRODUÇÃO

A Retinopatia Falciforme (RF) é descrita como alterações vasculares na retina que surgem em decorrência da Doença Falciforme (DF).¹ Nesta condição, hemácias falcêmicas causam complicações vaso-oclusivas que podem ocorrer na retina periférica² ou na mácula – área responsável pela visão central e de detalhes³.

O estadiamento clínico para a RF foi proposto por Goldberg em 1971⁴. De acordo com esta classificação, a RF pode ser dividida em cinco estágios por ordem cronológica de aparecimento, desde oclusões arteriolares assintomáticas até o descolamento tracional da retina com perda definitiva da visão.⁴ Naquela época, o estudo se concentrou nas alterações periféricas da retina e não houve descrição da isquemia macular com consequente Maculopatia Falciforme (MF).⁴ O diagnóstico da MF pode ser feito através da avaliação clínica do fundo de olho, ou utilizando exames de imagem como a Angiografia Fluoresceínica (AGF) e a Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral (SD-OCT, do inglês *spectral-domain optical coherence tomography*).⁵

A AGF é um exame invasivo, que utiliza um fluoróforo injetado intravenoso (Fluoresceína Sódica) e uma câmera, para estudo da circulação retiniana.^{6,7} A AGF é o método padrão ouro para estudo das doenças vasculares da retina há mais de quatro décadas⁸ e seus achados em pacientes com RF estão bem descritos na literatura desde 1976⁹. Este exame fornece um conjunto de imagens bidimensionais¹⁰ e, apesar da retina ser uma estrutura quase transparente, achados comparativos sugerem que a rede capilar profunda não é bem documentada pela AGF.⁶

O advento e acesso às novas tecnologias para exame da retina, como a SD-OCT, elevou a acurácia do diagnóstico e o entendimento sobre diversas doenças oculares¹¹ e, nos últimos anos, reacendeu o interesse pelo estudo da região macular em pacientes com doença falciforme.¹²

A Angiotomografia da Retina (OCTA, do inglês *optical coherence tomography angiography*) é um exame não invasivo que utiliza a tomografia de coerência óptica (Interferometria Óptica) para estudar a estrutura vascular da retina.¹⁰ A OCTA permite análise qualitativa e quantitativa da estrutura vascular da retina na região macular em poucos segundos.¹⁰ Além de

não utilizar contraste, a OCTA permite analisar separadamente a estrutura vascular das diferentes camadas histológicas da retina.¹⁰

O crescente interesse pelo estudo da MF falciforme, ocorrido após a descrição dos primeiros achados à SD-OCT¹², e o início da aplicação da OCTA em pesquisas, bem como os resultados promissores apresentados¹³, motivaram a realização deste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar os principais achados angiotomográficos da retina de pacientes com doença falciforme.

2.2 Objetivo secundário

Estudar a prevalência da maculopatia falciforme, utilizando a angiotomografia como método diagnóstico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Considerações iniciais sobre o olho humano

O olho é um órgão complexo, responsável por iniciar o processo da visão, através da captura de imagens que serão transmitidas pelo nervo óptico e interpretadas no córtex visual.¹⁴ O processo de transformação da energia luminosa em impulso elétrico é denominada fototransdução.¹⁵

A função óptica do olho é desencadeada por duas lentes naturais, a córnea e o cristalino, e a fototransdução é realizada na retina.^{14,15} Denomina-se segmento anterior, a região anatômica compreendida entre o ápice da córnea e a cápsula posterior do cristalino. As estruturas localizadas posteriormente à cápsula posterior do cristalino compõem o segmento posterior.¹⁴

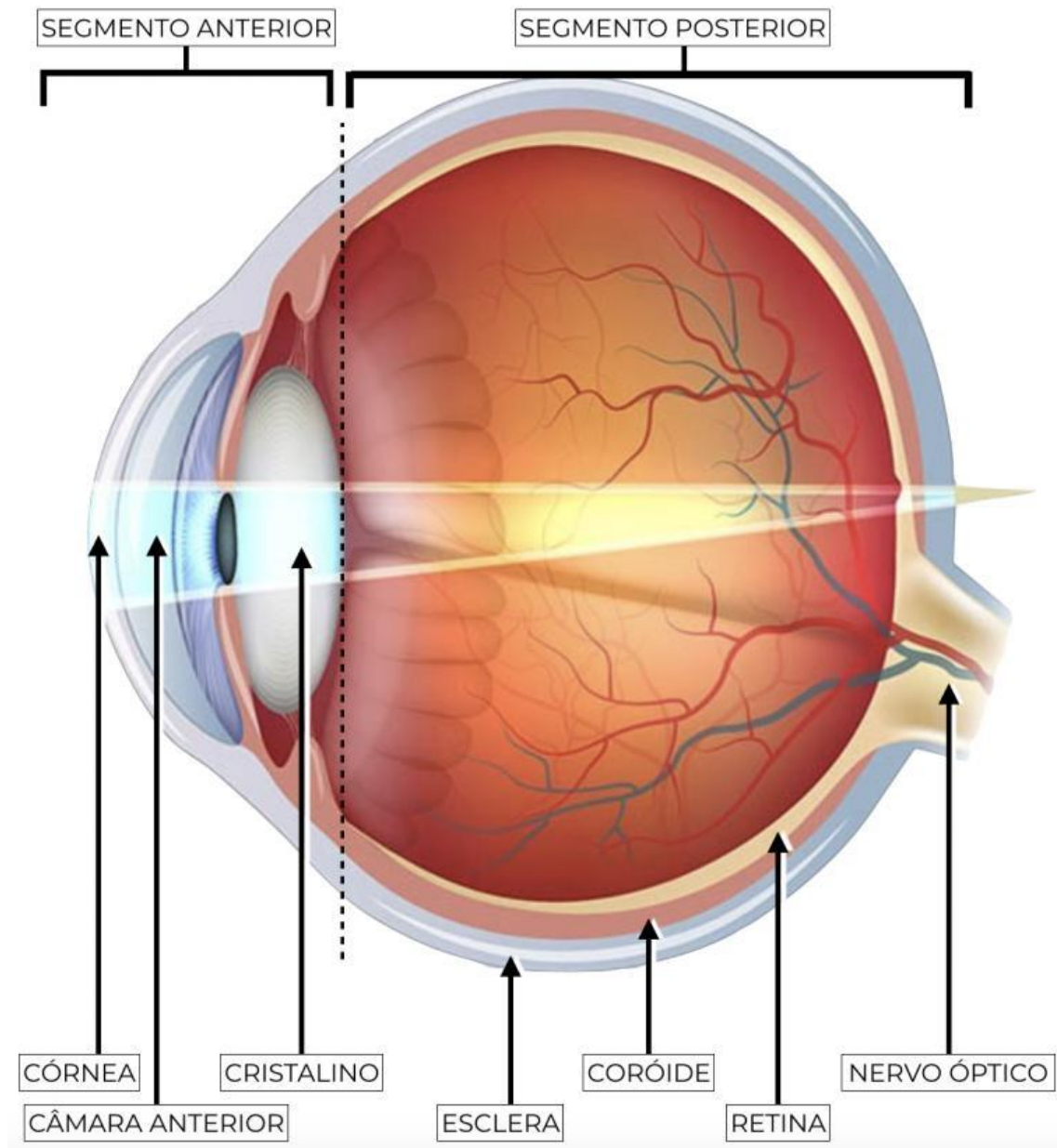
As características relevantes das principais estruturas que compõem o olho apresentam-se listadas na Figura 1 e ilustradas na Figura 2.

Figura 1 - Características relevantes das principais estruturas que compõem o olho.¹⁴

Estrutura	Características relevantes
Conjuntiva	Membrana mucosa, transparente e muito vascularizada, que recobre a porção externa da esclera e a face interna das pálpebras.
Esclera	Camada densa e fibrosa, de coloração branca e que reveste aproximadamente 5/6 do globo ocular.
Córnea	Região mais anterior do globo ocular, transparente e que corresponde a 1/6 do revestimento do globo. É o principal meio refrativo do olho, sendo responsável por 2/3 do poder refrativo do olho.
Câmara anterior	Câmara localizada entre a face posterior da córnea e a face anterior da íris. É preenchida por um líquido claro, o Humor Aquoso.
Íris	Diafragma que se encontra anterior ao cristalino, composto principalmente por fibras musculares, apresenta pigmentos em níveis variáveis (que determinam a cor do olho).
Pupila	Abertura central da íris.
Cristalino	Estrutura em formato lenticular, biconvexa, transparente, localizada atrás da íris e pupila. Responsável por 1/3 do poder refrativo do olho.
Retina	Complexa estrutura multicelular, responsável pela fototransdução. Suas características encontram-se descritas detalhadamente nesta seção.
Nervo ótico	Composto pelo agrupamento das fibras nervosas provenientes da retina. Transmite a informação gerada na retina para o córtex visual.
Coróide	Camada vascular localizada entre a Esclera e a Retina. Proporciona o suprimento sanguíneo ao epitélio pigmentado da retina e à porção externa da retina neurosensorial.

Fonte: Acervo pessoal

Figura 2 - Marcos anatômicos do olho.



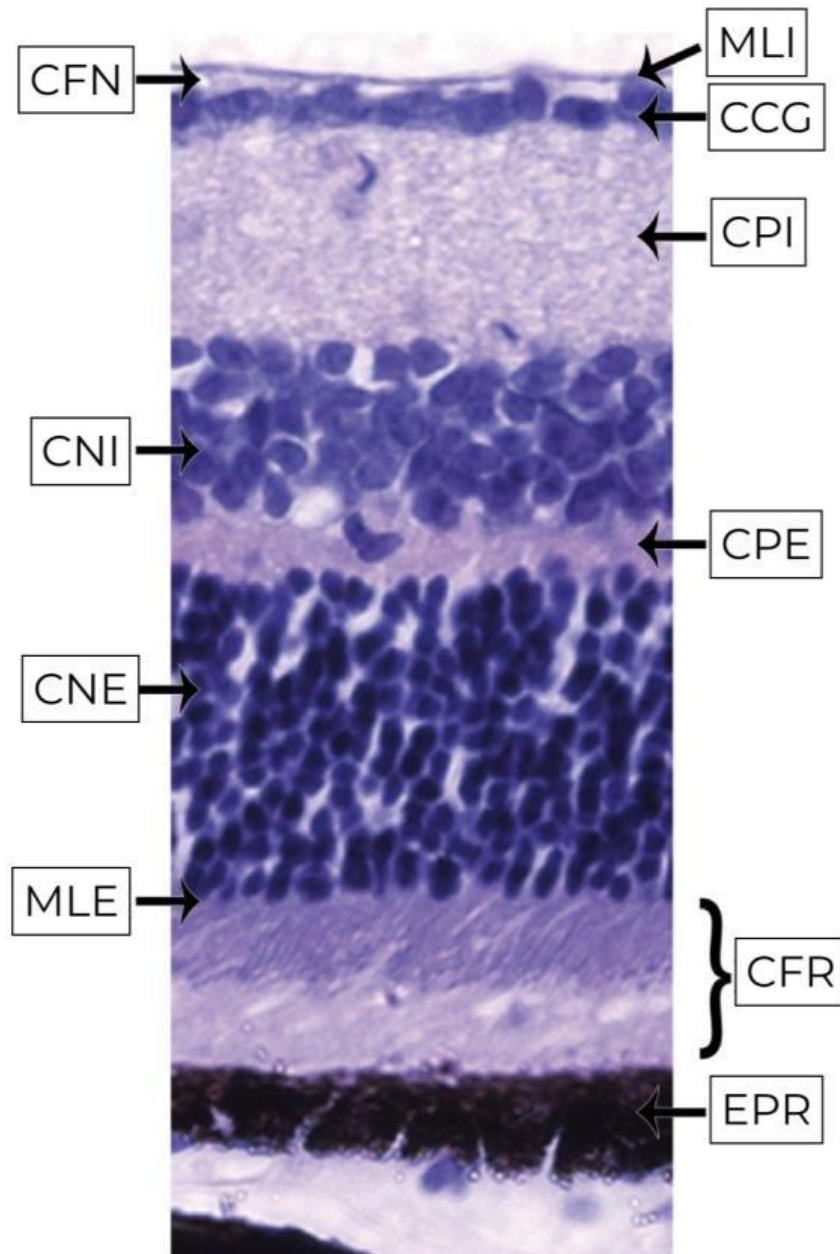
Fonte: <https://www.vissum.com/enfermedades-de-los-ojos/hipermetropia-2/>.

A retina é uma camada multicelular complexa, localizada na porção mais interna do olho e, como já mencionado, é a estrutura responsável pela fototransdução.¹⁴

A maior parte da retina é composta por dez camadas histológicas, sendo a mais externa o Epitélio Pigmentado da Retina (EPR) e a mais interna a Membrana Limitante Interna (MLI).¹⁴ Variações na disposição destas camadas ocorrem em diferentes regiões da retina, sobretudo

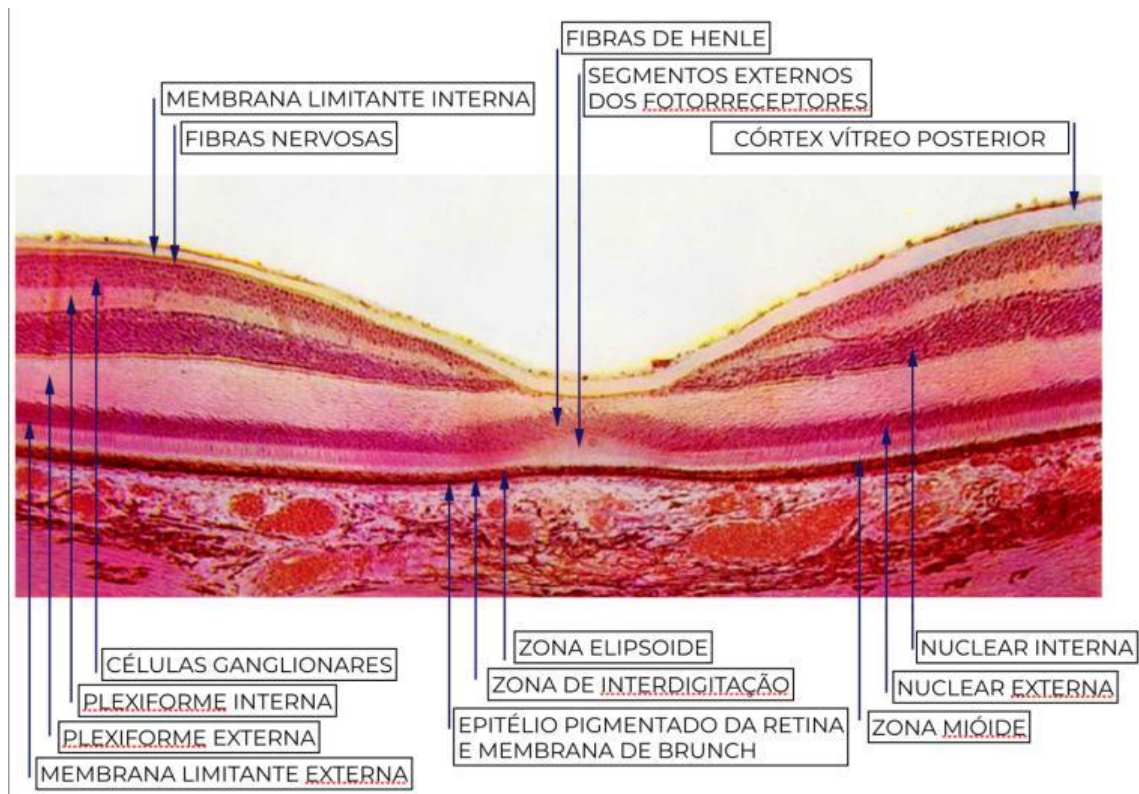
na mácula.¹⁴ A organização das dez camadas histológicas da retina é apresentada na Figura 3 e, as particularidades da região macular, na Figura 4.¹⁴ As camadas da retina podem ser subdivididas em dois grupos, de acordo com a origem embrionária e função: a Retina Neurosensorial (RNS), que compreende às nove camadas mais internas da retina, e o EPR.¹⁴

Figura 3 - Histologia da retina



MLI - MEMBRANA LIMITANTE INTERNA	CPE - CAMADA PLEXIFORME EXTERNA
CFN - CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS	CNE - CAMADA NUCLEAR EXTERNA
CCG - CAMADA DE CÉLULAS GANGLIONARES	MLE - MEMBRANA LIMITANTE EXTERNA
CPI - CAMADA PLEXIFORME INTERNA	CFR - CAMADA DE FOTORRECEPTORES
CNI - CAMADA NUCLEAR INTERNA	EPR - EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA

Figura 4 - Variações histológicas da retina na região da mácula



Fonte: <https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/66833/>.

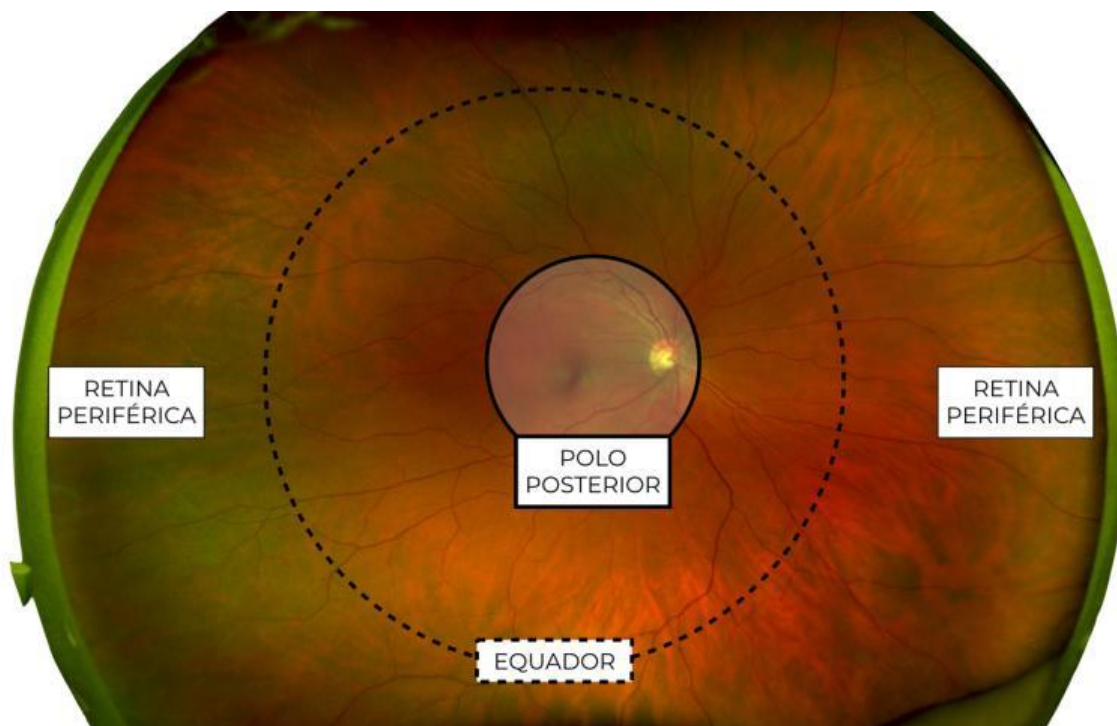
A RNS, por sua vez, é subdividida em retina interna, estruturas compreendidas entre a MLI e a Membrana Limitante Externa (MLE), e retina externa, estruturas posteriores à MLE.¹⁴ Esta subdivisão tem importância significativa no entendimento do suporte nutricional destas estruturas.¹⁴ A retina externa recebe nutrientes provenientes da circulação da coroide, enquanto a retina interna é nutrida por ramos da artéria central da retina (ramo da artéria oftálmica).^{14,16} A descrição detalhada do arcabouço vascular da retina encontra-se na seção 3.3.

A Figura 5 apresenta os principais marcos anatômicos regionais da retina normal, ilustrados nas Figuras 6, 7 e 8.¹⁴

Figura 5 - Principais marcos anatômicos regionais da retina normal

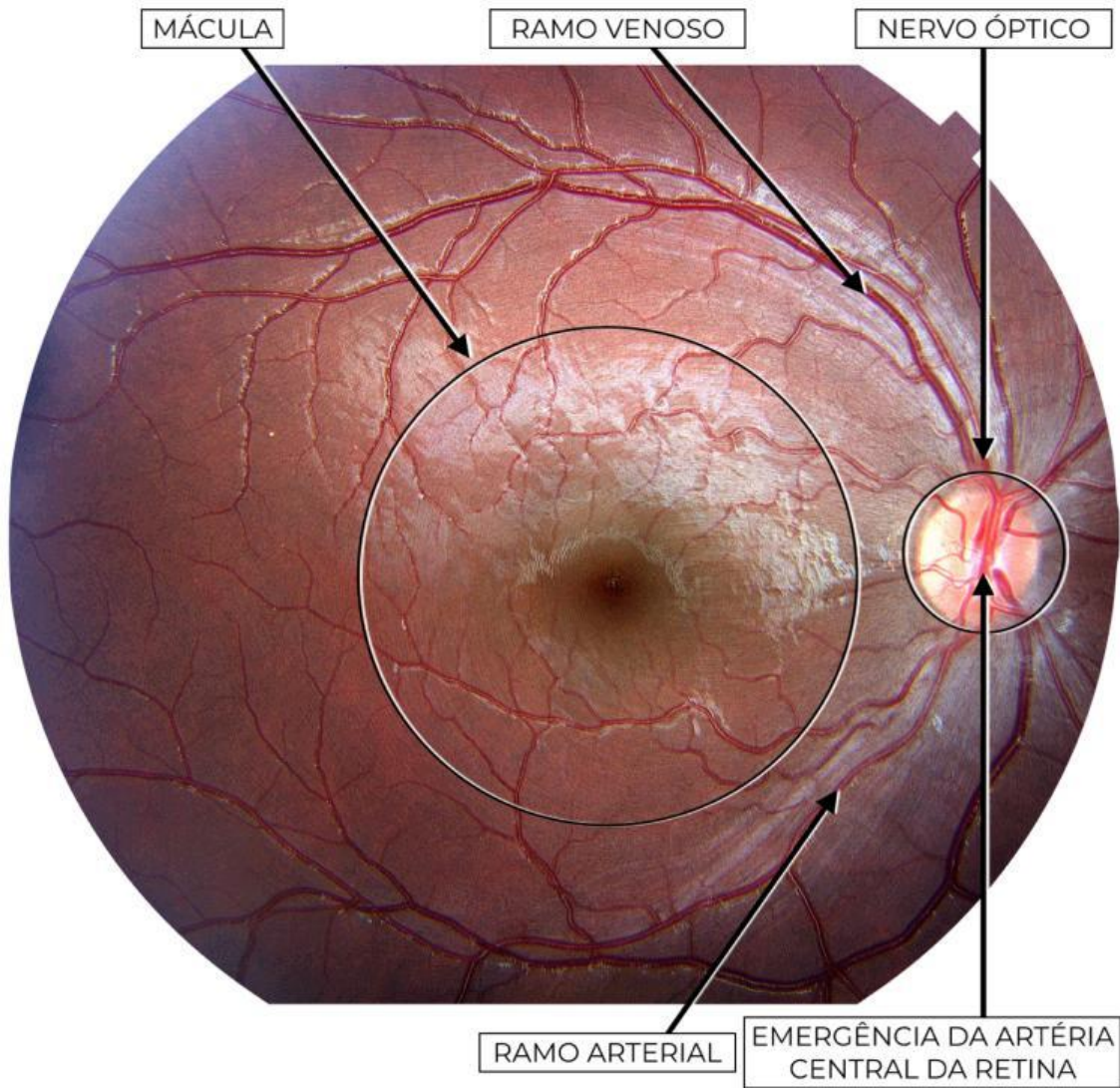
Marco anatômico	Características relevantes
Polo posterior	Região central da retina, compreendida entre as arcadas vasculares temporais. É onde está localizada a mácula.
Equador	Região correspondente à "metade" do globo ocular.
Periferia	Região delimitada posteriormente pelo equador do globo e anteriormente pela ora serrata (marco anatômico do final da retina).
Mácula	Área de aproximadamente 5,5mm de diâmetro, localizada no centro das arcadas vasculares temporais, no polo posterior.
Fóvea	Área localizada no centro da mácula, medindo aproximadamente 1,5mm de diâmetro
Parafóvea	Área concêntrica e adjacente à fóvea, medindo 0,5mm de diâmetro.
Perifóvea	Área de 1,5mm de diâmetro adjacente à parafóvea.

Fonte: ¹⁴

Figura 6 - Regiões da retina representadas em uma retinografia de campo ultra amplo

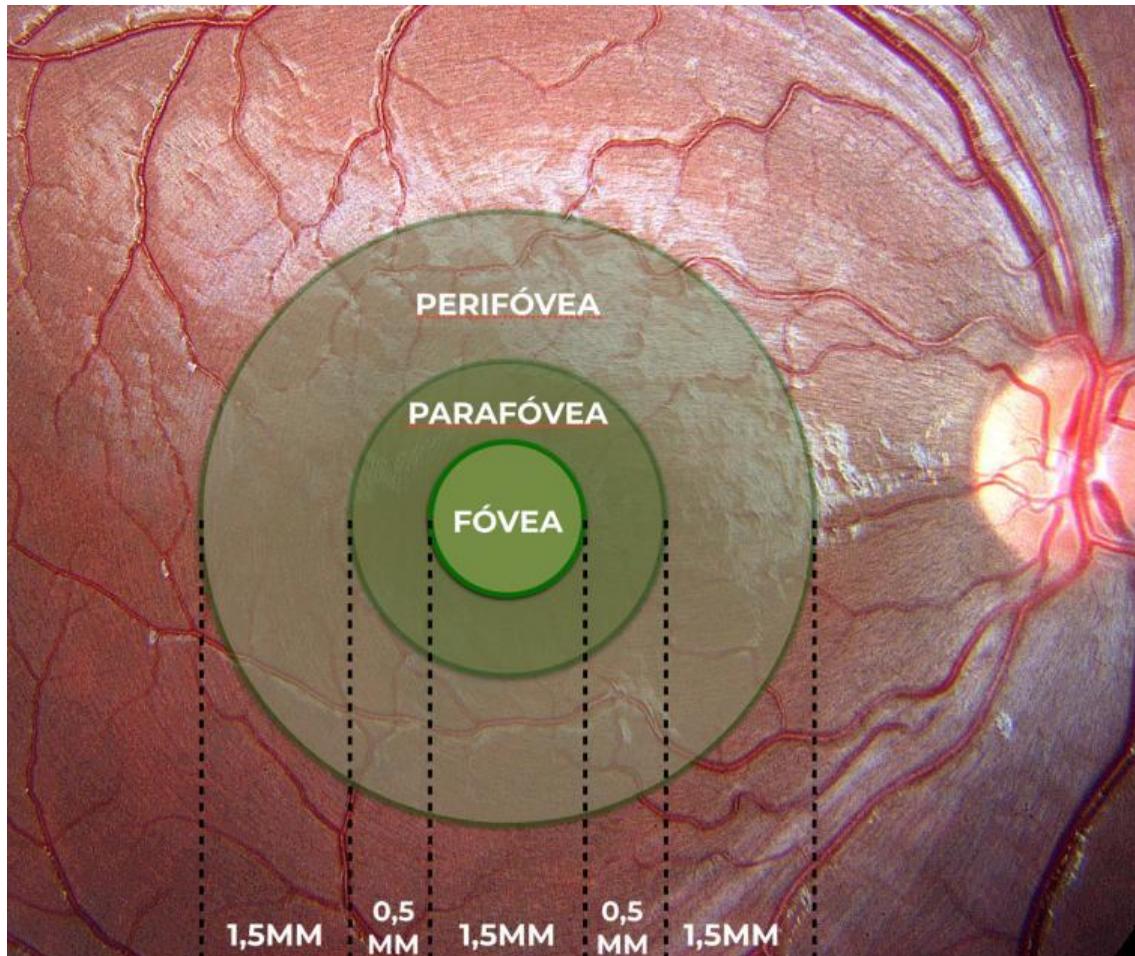
Fonte: <https://www.nhcj.nikon.com/products/california/garalley/28.html> .

Figura 7 - Estruturas da retina no polo posterior representadas em uma retinografia



Fonte: Acervo pessoal

Figura 8 - Marcos anatômicos da mácula.



Fonte: Acervo pessoal.

3.2 A Doença Falciforme e o acometimento do olho

A DF é uma hemoglobinopatia que ocorre devido a uma mutação na cadeia beta, transformando a Hemoglobina Normal (HbA), em Hemoglobina Falciforme (HbS).¹⁷ Existem diferentes genótipos de DF, como a forma homozigótica (HbSS), também conhecida como anemia falciforme e formas heterozigóticas caracterizadas pela combinação de HbS com outra hemoglobina patológica - hemoglobina C (HbC), talassemia ou outras variantes raras.¹⁷

Denomina-se traço falciforme a combinação da HbS e da HbA e, apesar das controvérsias, há longa data é considerada uma condição benigna e não é considerada doença falciforme.^{18,19}

Sob condições de hipóxia, a hemoglobina patológica promove a transformação do formato da hemácia, da sua forma normal (disco bicôncavo) em para uma forma patológica (rígida e menos flexível) semelhante a uma foice, sendo então chamada de falciforme - Figura 9.¹⁷

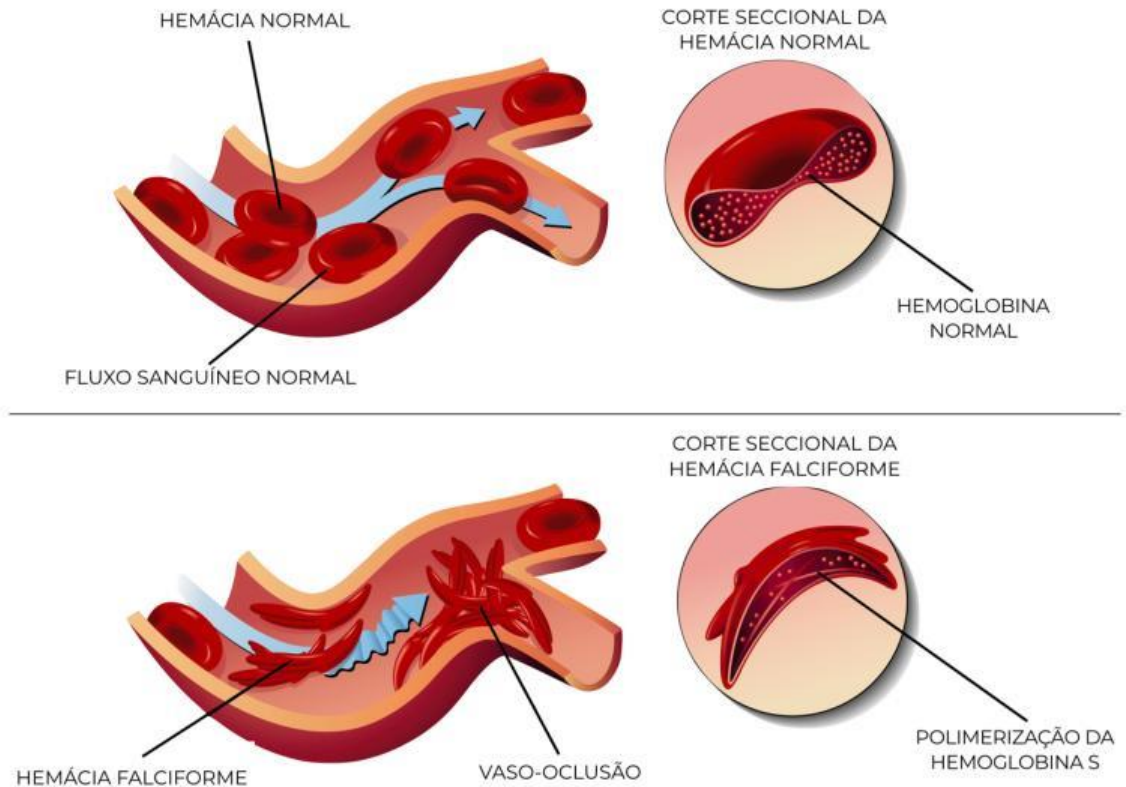


Figura 9 - Representação por gravura das hemácias normal e falcêmica e o mecanismo de vaso-oclusão

Fonte: <https://retinapro.com.br/blog/anemia-falciforme-pode-causar-doenca-na-retina/>.

Esta alteração estrutural da hemácia predispõe a ocorrência de oclusões dos vasos capilares, seguidas [oclusões] de isquemia, hipóxia e necrose tecidual (Figura 9).²⁰ Alterações clínicas variam de acordo com a área acometida e podem incluir crises algicas agudas, acidente vascular cerebral isquêmico e anemia hemolítica.²⁰

No olho, os eventos vaso-oclusivos podem ocorrer em estruturas do segmento anterior e posterior.⁵ No segmento anterior, são descritas alterações na conjuntiva (vasos em formato de vírgula), íris (atrofias setoriais) e câmara anterior (hifema).⁵

A RF é a principal alteração do segmento posterior e importante causa de comprometimento da função visual.¹⁷ Nesta condição, as repetidas oclusões vasculares nos capilares da retina resultam em isquemia e na liberação de diferentes mediadores celulares.¹⁷ A RF geralmente é

assintomática até o acometimento significativo da mácula (área da retina responsável pela visão de detalhes) ou das complicações secundárias à forma proliferativa (estágio avançado do acometimento da retina periférica).¹⁷

3.3 Fisiopatologia

i. Vaso-oclusão e anemia hemolítica

A HbS resulta da mutação que altera o sexto aminoácido da cadeia β -globina, modificando o ácido glutâmico para a valina.²¹ Essa mutação produz um composto hidrofóbico no tetrâmero da HbS, quando desoxigenada, que resulta na ligação entre as cadeias β de duas moléculas de hemoglobina, implicando em um núcleo de polímero.²¹

O eritrócito, preenchido com este polímero, modifica sua forma arredondada e bicôncava, reduzindo a flexibilidade e promovendo o estresse celular físico e oxidativo.²¹ A gravidade da doença pode ser mensurada pela taxa e extensão da polimerização da HbS (que é proporcional à duração da desoxigenação), concentração de HbS e presença de hemoglobina fetal (HbF).²¹

Dois processos fisiopatológicos estão envolvidos nas manifestações clínicas da doença: vaso-oclusão e anemia hemolítica.²¹ A interação dinâmica entre o eritrócito e o endotélio, desencadeada por mediadores inflamatórios, resulta no aprisionamento de eritrócitos e leucócitos na microcirculação, levando à vaso-oclusão. O mecanismo de anemia hemolítica é mais controverso e um papel importante é atribuído à hemólise intravascular, levando à hemoglobina livre na circulação.²¹ A hemoglobina circulante livre diminui a biodisponibilidade do Óxido Nítrico (NO) e leva à resistência e disfunção do NO das células endoteliais²¹.

Estudando modelos de roedores, foi demonstrado que a vaso-oclusão na retina ocorre devido ao aprisionamento de eritrócitos no genótipo HbSS, mas não no HbSC, sugerindo que fatores não mecânicos podem estar envolvidos.²² Citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral- α), moléculas de adesão de células endoteliais (molécula de adesão celular vascular-1, molécula de adesão celular intercelular-1 e as selectinas) e leucócitos, também desempenham um papel nos eventos de vaso-oclusão.²¹⁻²³

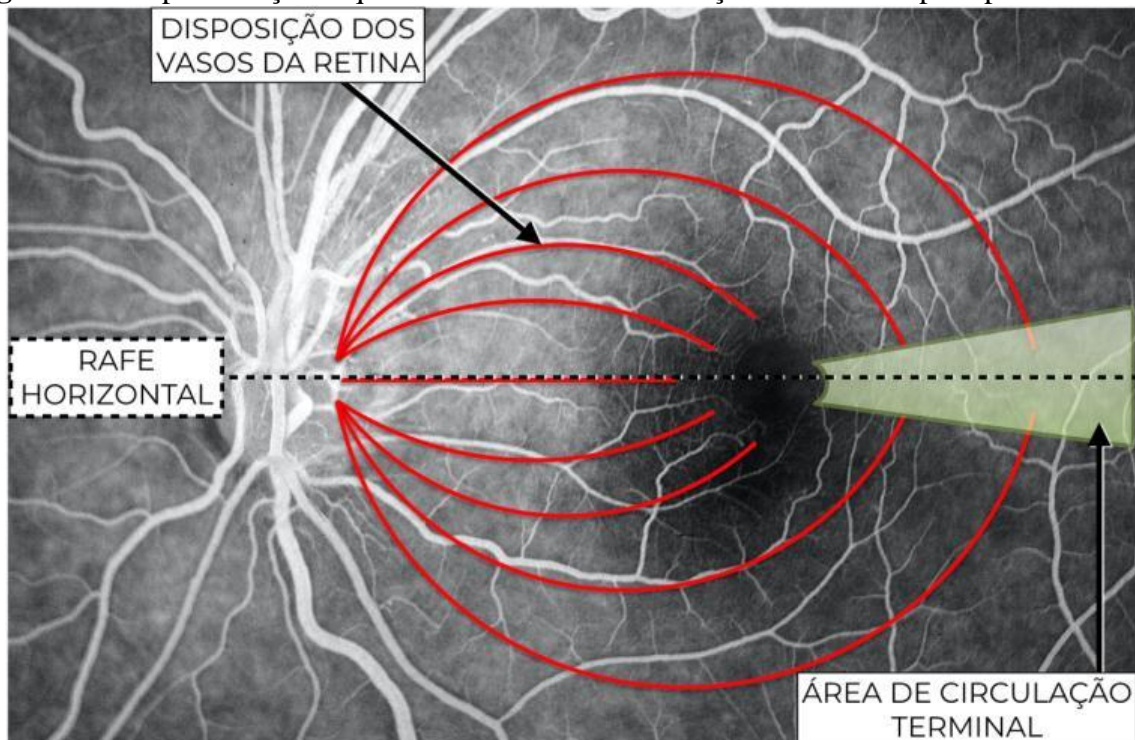
ii. Arcabouço vascular da retina

A microcirculação da retina apresenta particularidades anatômicas que predis põem às alterações vaso-oclusivas da DF.²⁴ A rede vascular tem origem na artéria central da retina, ramifica-se nutrindo a retina interna e termina [saída do olho] através da veia central da retina.²⁵ Esse sistema fechado tem três pontos considerados como circulação terminal: a extrema periferia, a rafe mediana e o plexo capilar profundo.^{16,26,27}

Conforme a rede vascular se ramifica, os capilares tornam-se cada vez mais finos e, conseqüentemente, predispostos à oclusão.²⁵ Por esse motivo, as alterações vasculares da retina acometem principalmente a extrema periferia.⁵

A região conhecida como rafe horizontal divide o olho em dois hemisférios: superior e inferior.²⁷ Os ramos vasculares e fibras nervosas da retina respeitam essa divisão e, em situação normal, os hemisférios não se comunicam, tornando essa região uma área de circulação terminal (Figura 10), também propensa a oclusões, assim como ocorre na extrema periferia da retina.²⁷

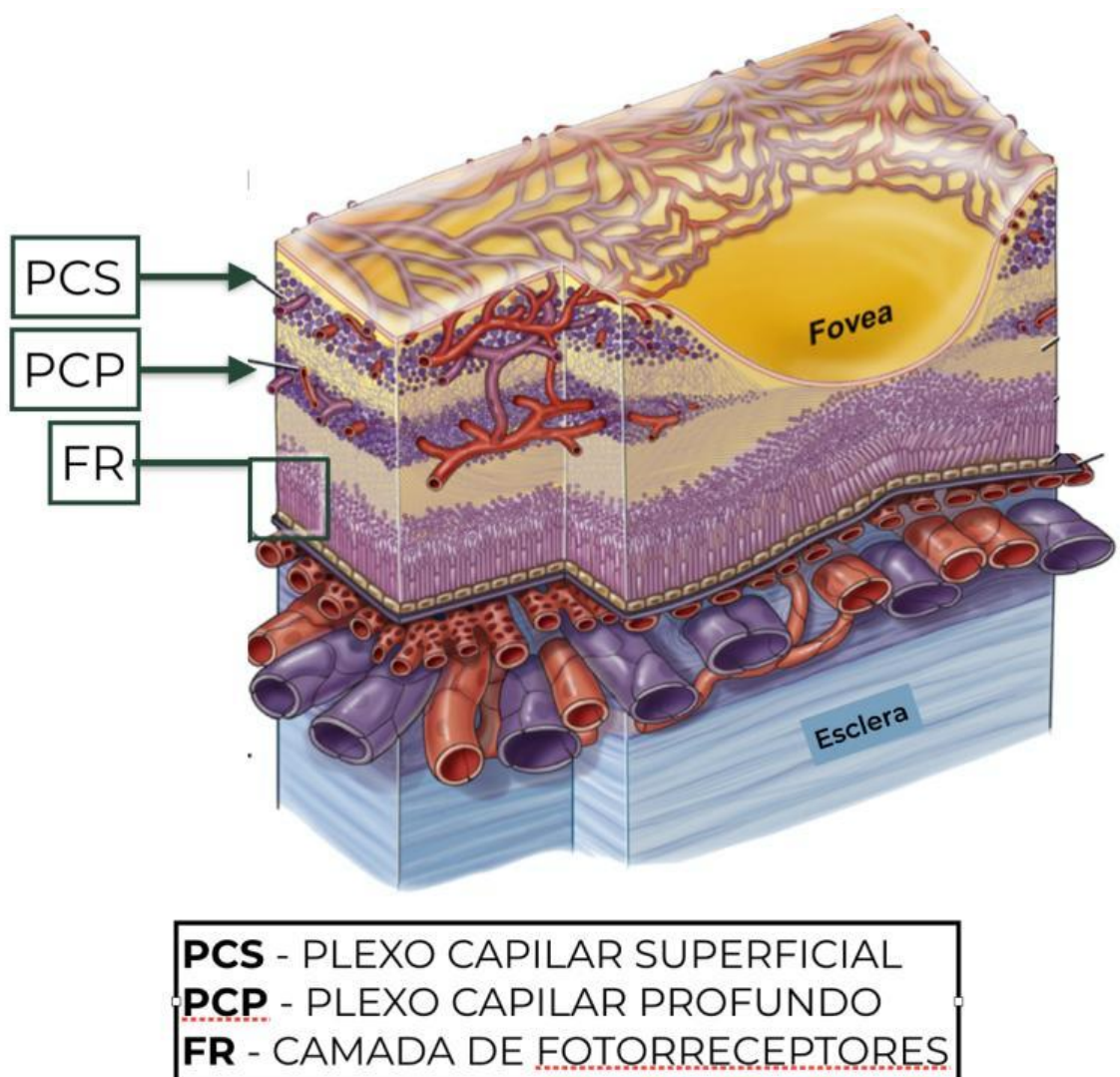
Figura 10 - Representação esquemática da área de circulação terminal no polo posterior



Fonte: Acervo pessoal.

Por fim, a circulação intrarretiniana é subdividida em dois plexos capilares, o superficial, que é formado a partir dos ramos da artéria central da retina, e o plexo capilar profundo formado a partir de capilares verticalmente orientados originários do plexo capilar superficial.²⁷ Além de tratar-se de área considerada como circulação terminal, o plexo capilar profundo está adjacente à camada de fotorreceptores, área de alto consumo de oxigênio (Figura 10). Estas características predispoem à maior ocorrência de eventos vaso-oclusivos.²⁷

Figura 11 - Disposição dos plexos capilares da retina



Fonte: <https://www.semanticscholar.org/paper/Connexin43-as-a-novel-therapeutic-target-in-macular-Guo/367e27dbd8a5351b3f2ffb57da54bc5b9f5b6125> .

Com a vaso-oclusão e consequente isquemia da retina, mediadores pró-angiogênicos são liberados no olho.^{22,28-30} O aumento da quantidade e expressão dessas moléculas leva à proliferação fibrovascular, além do plano da retina, em direção à cavidade vítrea.^{28,30}

iii. Proliferação fibrovascular

A progressão para a forma proliferativa da RF parece estar relacionada tanto ao Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) como ao fator de crescimento de fibroblastos.^{22,30} Outros mediadores angiogênicos relacionados são fator derivado do epitélio pigmentar, angiopoietinas plasmáticas e fator von Willebrand.²²

A angiopoietina-like 4 é um fator angiogênico regulado por hipóxia e foi recentemente demonstrada sua expressão em amostras do humor aquoso e do humor vítreo de pacientes com RF proliferativa, em células endoteliais vasculares revestindo lesões neovasculares (*sea-fans*) e em regiões de retina isquêmica.²⁸

Apesar das fortes sugestões de que o estado pró-angiogênico desempenha um papel na doença proliferativa, a maneira exata como ele ocorre ainda precisa ser elucidada.^{22,31}

3.4 Sinais e sintomas

A RF é assintomática e cursa com boa visão até as fases avançadas da doença.⁵ Diferentes achados clínicos da periferia da retina são descritos em indivíduos com DF e seguem uma ordem cronológica de aparecimento e gravidade.⁵ Por meio dessas observações, Goldberg propôs a classificação da RF, que tem sido a mais utilizada e tida como padrão-ouro até os dias atuais (Tabela 1).^{4,5,8} Essa classificação estuda a parte periférica da retina, subdivide a doença em 5 graus e não inclui os achados da região da mácula.^{8,27}

Tabela 1 - Classificação clínica da retinopatia falciforme.

Grau 1	Oclusão arterial periférica
Grau 2	Anastomose arteriovenosa periférica
Grau 3	Neovascularização periférica
Grau 4	Hemorragia vítrea
Grau 5	Descolamento de retina

Fonte: Goldberg⁸

As vaso-oclusões na mácula resultam em isquemia e, a depender da extensão e localização da área acometida, pode resultar em comprometimento da acuidade visual (capacidade de identificar o contorno e a forma dos objetos).⁵

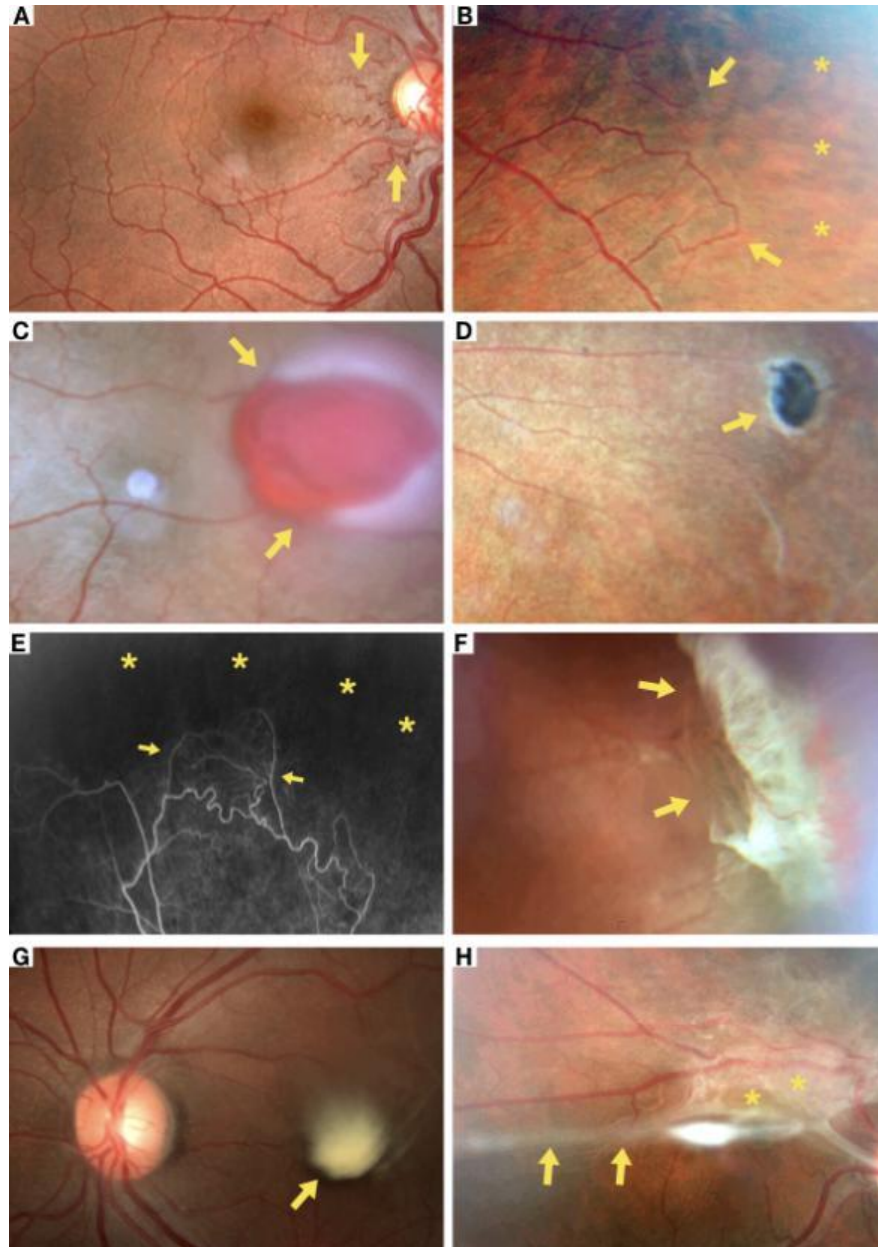
3.5 Alterações periféricas

Com base nos achados descritos na classificação de Goldberg, a RF ainda pode ser subdividida em Proliferativa, quando há formação de neovasos (graus 3, 4 e 5), e Não Proliferativa (graus 1 e 2).⁸ Essa observação é extremamente importante e é utilizada para guiar o tratamento, uma vez que as complicações graves relacionadas à doença ocorrem em decorrência da forma proliferativa da RF.^{22,32}

Os principais achados periféricos da RF são⁵:

1. Aumento da tortuosidade vascular: modificação no trajeto dos vasos arteriais e venoso da retina (Figura 12A).
2. Oclusões arteriais periféricas: resultado das oclusões dos capilares periféricos. São considerados o primeiro grau da classificação de Goldberg (Figura 12B).
3. Hemorragia em *salmon-patch*: hemorragia intrarretiniana bem delimitada. Ocorre como resultado do rompimento de arteríola adjacente a local de vaso-oclusão (Figura 12C).
4. Pontos iridescentes: pontos branco-amarelados em região onde apresentava hemorragia em *salmon-patch*. Representa resultado da degradação do sangue no espaço intrarretiniano;
5. *Black-sunburst*: área plana, hiperpigmentada e com formato arredondado ou estrelado. Representa área de hiperplasia focal do epitélio pigmentado da retina, em resposta à ocorrência de evento isquêmico (Figura 12D).
6. Anastomoses arteriovenosas periféricas: reorganização vascular, após eventos isquêmicos. Representa o grau 2 da classificação de Goldberg (Figura 12E).
7. *Sea-Fan*: proliferação fibrovascular da retina, em direção à cavidade vítrea. Representa o grau 3 da classificação de Goldberg, primeiro estágio da forma proliferativa (Figura 12F).
8. Hemorragia vítrea: presença de sangue na cavidade vítrea. É uma complicação da forma proliferativa e é causada pela ruptura de um neovaso (Figura 12G).
9. Descolamento de retina: grave complicação da forma proliferativa, com potencial de levar à cegueira. Ocorre pela contração da proliferação fibrovascular tracionando ou causando rupturas na retina (Figura 12H).

Figura 12 - Achados clínicos em pacientes com retinopatia falciforme. A) Tortuosidade vascular. B) Oclusões arteriais periféricas. Setas apontam as terminações vasculares e os asteriscos sinalizam área isquêmica. C) Hemorragia em *Salmon patch*. D) *Black-sunburst*. E) Anastomoses arteriovenosas periféricas, vistas ao exame de angiofluoresceinografia. Setas apontam o local das anastomoses e asteriscos a região isquêmica. F) *Sea-fan*. G) Hemorragia vítrea com sinais de cronicidade. H) Descolamento tracional da retina na região macular. Setas apontam tração antero-posterior e asteriscos a área descolada.



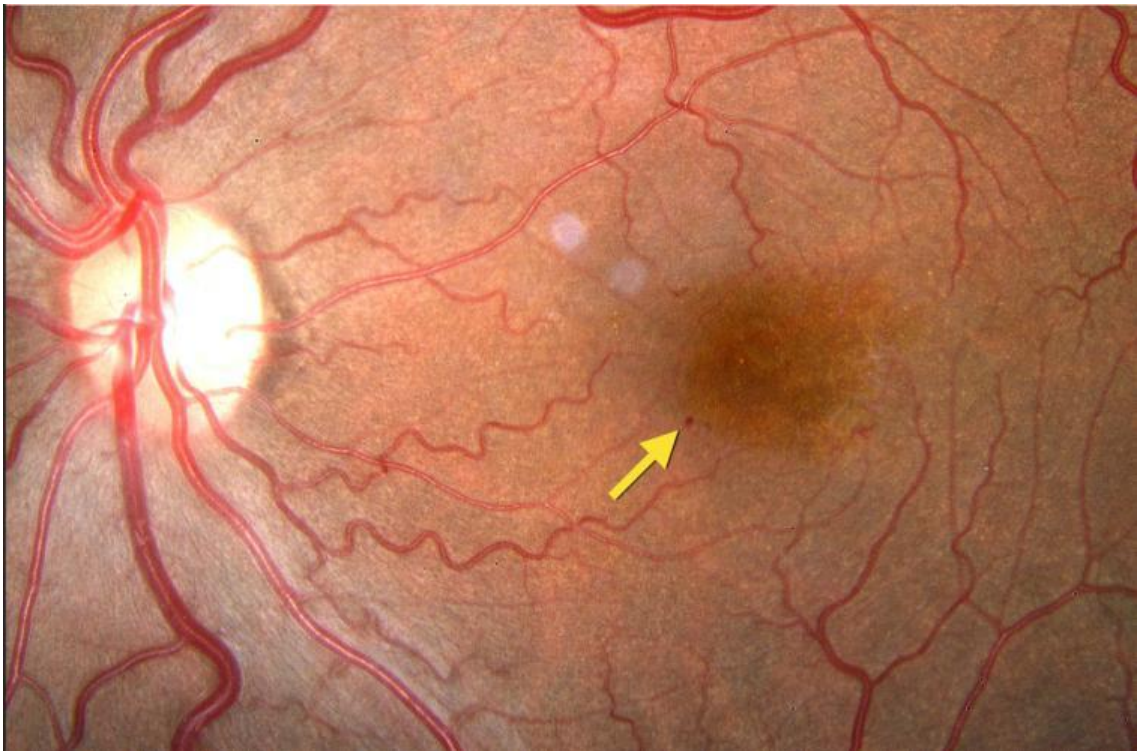
Fonte: Acervo pessoal.

3.6 Maculopatia falciforme

Além dos achados periféricos, eventos vaso-oclusivos também podem ocorrer na região central da retina.^{26,33} Os principais achados clínicos nesta região são:

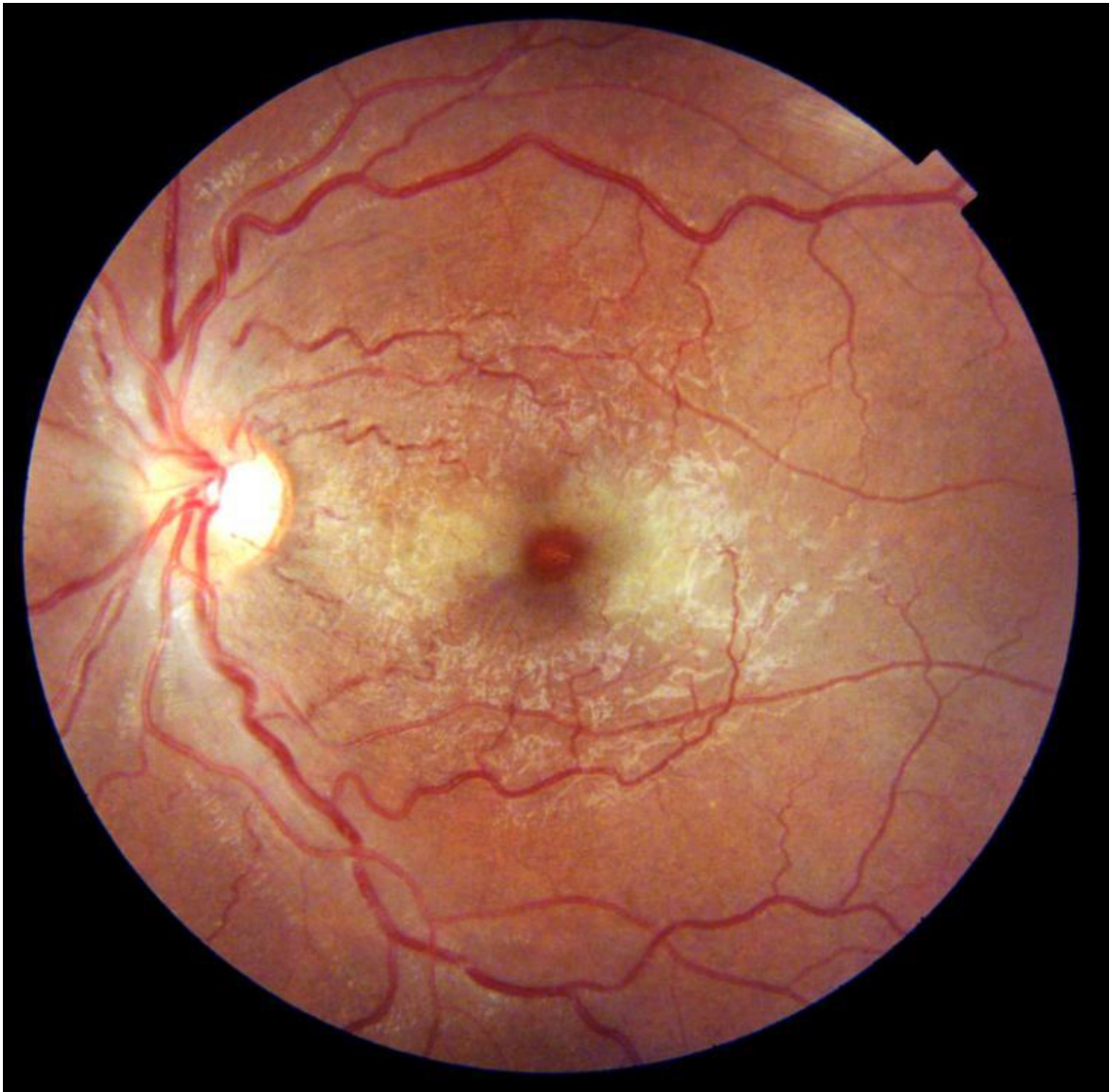
1. Microaneurismas³⁴: Pequenas dilatações saculares dos capilares da retina. Apresentam-se clinicamente como pequenos pontos vermelhos que, na RF localizam-se adjacentes a áreas de vaso-oclusão (Figura 13).
2. Áreas pálidas na retina³⁵: Ocorrem como resultado de oclusão dos ramos arteriais que nutrem determinada parte da retina. A depender do local de vaso-oclusão, podem acometer histologicamente as camadas médias e/ou as mais internas da retina (Figura 14).
3. Sinal da depressão macular⁵: definido como área de depressão oval na região macular, como consequência da atrofia focal do tecido da retina.⁵

Figura 13 - Pequena dilatação sacular na região da mácula, destacada pela seta amarela



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 14 - Áreas pálidas na região da mácula, secundário à oclusão arterial.



Fonte: Acervo pessoal

3.7 Avaliação funcional da maculopatia falciforme

A Acuidade Visual (AV) não corresponde diretamente ao comprometimento macular na MF e é possível que a AV apresente valores normais mesmo na ocorrência de microangiopatia macular, até que esta acometa área significativa da mácula.³³ Portanto, este teste não é considerado um método sensível para a triagem da MF.³³

Outros métodos de avaliação da função visual, como o Teste de Sensibilidade ao Contraste (TSC), o Teste de Visão de Cores (TVC) e o exame de Campo Visual (CV) foram avaliados em pacientes com DF.^{12,36-38}

Tanto o TSC quanto o TVC apresentam resultados alterados em indivíduos com DF, mesmo naqueles com AV normal.^{12,37,38} Em uma pequena casuística, o TSC e TVC foram mais afetados em pacientes que apresentam maiores áreas de acometimento macular.¹² A maior sensibilidade do TSC, quando comparada à medida da AV, resultou na escolha desse método ferramenta para avaliar a função visual em estudo envolvendo DF.³⁹

Escotomas paracentrais são o principal defeito do CV encontrado em pacientes com DF, assintomáticos e com medida normal da AV.^{12,36} Tanto o estudo dos 12 graus quanto o dos 30 graus centrais são capazes de detectar os escotomas e, um claro paralelo entre as lesões anatômicas e comprometimento funcional foi observado.^{12,40,41}

3.8 Avaliação anatômica da maculopatia falciforme

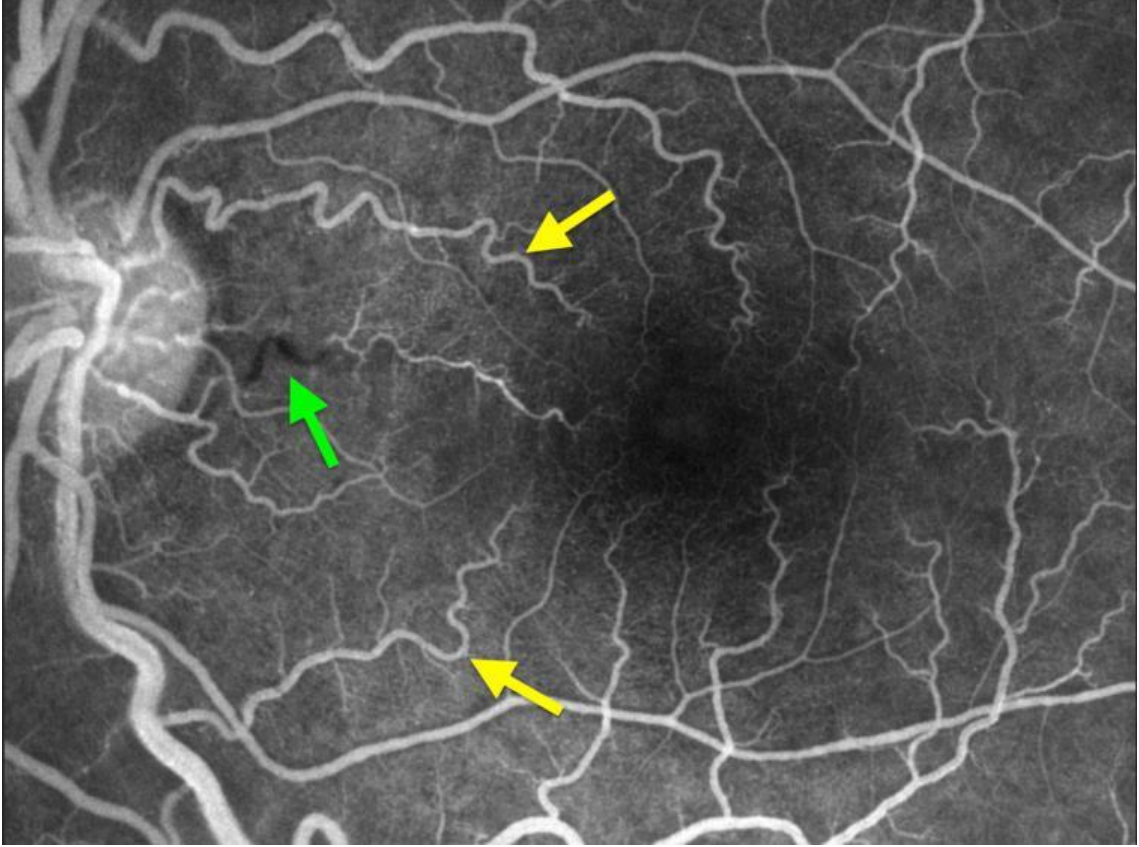
3.8.1 Angiografia fluoresceínica

A AGF tem sido o teste padrão ouro para avaliar as doenças vasculares da retina por mais de cinco décadas. A importância da aplicação deste teste na DF, bem como os principais achados do exame, encontram-se amplamente descritos na literatura, desde 1971.^{8,9,42}

A AGF é um exame invasivo, que utiliza um fluoróforo injetado intravenoso (fluoresceína sódica) e uma câmera (retinógrafo) para estudo da circulação retiniana.^{6,7} Os efeitos adversos da fluoresceína intravenosa são incomuns e variam desde náusea e prurido, até anafilaxia.⁷ Evento adverso grave resultando em óbito é descrito na literatura com frequência de um caso para cada 222.000 exames realizados.⁴³

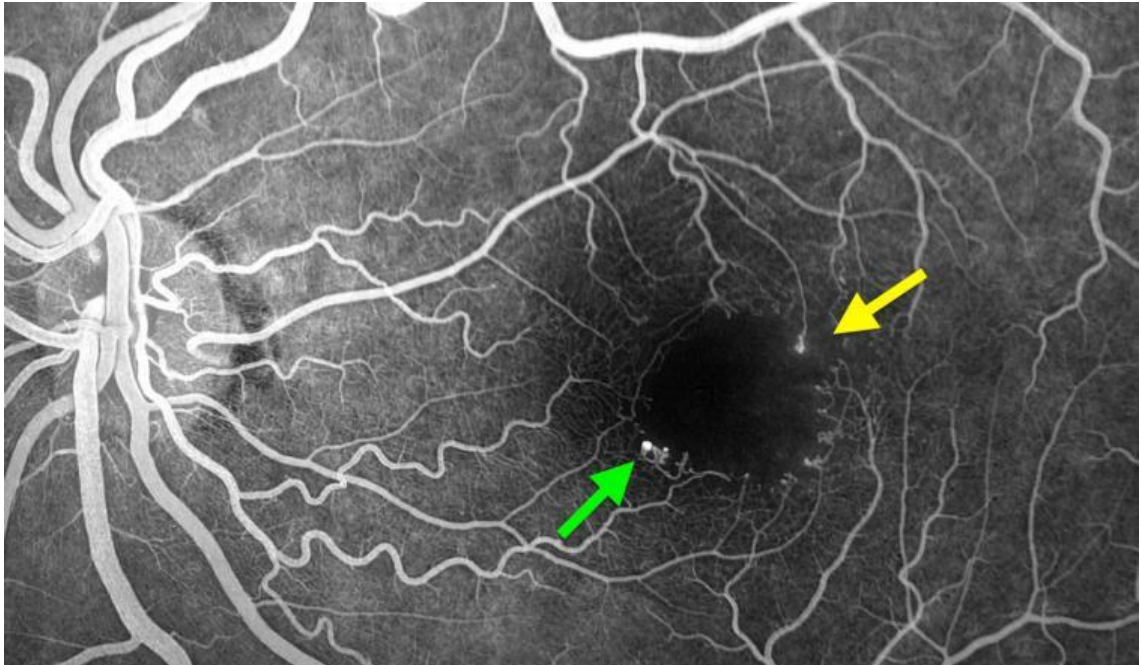
Os principais achados da AGF na MF são: Segmentos de arteríolas dilatados e hipofluorescentes, dilatação e tortuosidade vascular (Figura 15), pontos hiperfluorescentes semelhantes a microaneurismas, zonas avasculares patológicas e, alargamento e irregularidades da Zona Avascular da Fóvea (ZAF) (Figura 16).^{9,44}

Figura 15 - Angiofluoresceinografia da retina de indivíduo com retinopatia falciforme. Nota-se segmento de arteríola dilatado e hipofluorescente (seta verde) e, dilatação e tortuosidade vascular (seta amarela)



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 16 - Angiofluoresceinografia da retina de indivíduo com retinopatia falciforme. Nota-se ponto hiperfluorescente semelhante a microaneurisma (seta verde) e, zona avascular patológica causando alargamento e irregularidade da zona avascular da fóvea (seta amarela)



Fonte: Acervo pessoal.

O desenvolvimento de novas tecnologias como a retinografia de alta qualidade, a oftalmoscopia por varredura a laser e a tecnologia de óptica adaptativa melhoraram significativamente a qualidade da imagem, permitindo uma melhor visualização das alterações vasculares da retina.^{1,7,45,46} Entretanto, mesmo aplicando estas tecnologias na realização da AGF, achados comparativos sugerem que o plexo capilar profundo não é bem visualizado na AGF.⁶

3.8.2 Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral

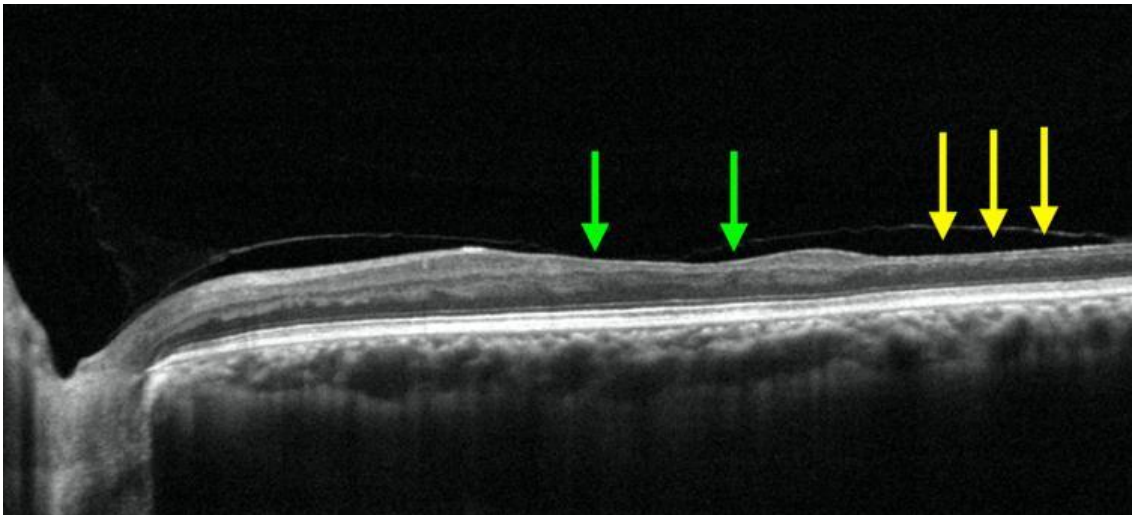
A Tomografia de Coerência Óptica é uma técnica de imagem não invasiva, que utiliza a interferometria óptica para a captura de imagens transversais de alta resolução, permitindo o estudo qualitativo e quantitativo da retina.⁴⁷

A evolução desta tecnologia, após a introdução do método conhecido SD-OCT, melhorou tanto a velocidade de varredura, quanto a resolução das imagens obtidas, apresentando maiores detalhes da estrutura retiniana e permitindo a correlação a nível histológico.⁴⁸ Por este motivo, a SD-OCT é considerada uma biópsia *in-vivo*.⁴⁸

A captura de cortes transversais em sequência, seguidos [cortes transversais] de reconstrução tridimensional da mácula, permite ao exame, uma análise quantitativa de espessura e volume da retina, com alta reprodutibilidade.⁴⁰

A aplicação da SD-OCT, para estudar a mácula na DF, permite a identificação do alargamento da depressão foveal (*macular splaying*) e de áreas de redução da espessura da retina (Figura 17), sobretudo na região temporal, mesmo em pacientes assintomáticos e sem doença periférica.^{40,49,50} A redução da espessura da retina pode envolver camadas histológicas diferentes e o espessamento do epitélio pigmentado da retina também pode ser encontrado.⁵¹

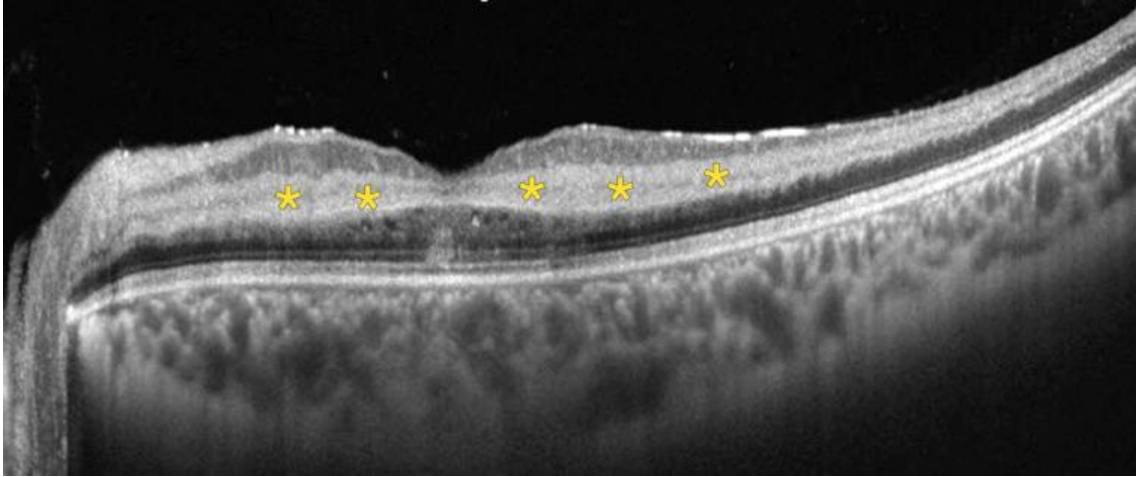
Figura 17 - Tomografia de coerência óptica da mácula de paciente com doença falciforme.



Nota-se alargamento da depressão foveal (setas verdes) e redução da espessura da retina nasal (setas amarelas).
Fonte: Acervo pessoal.

Na fase aguda da MF é possível encontrar, no exame de SD-OCT, um achado descrito como Maculopatia Média Paracentral Aguda (PAMM, do inglês *paracentral acute middle maculopathy*).⁵² Trata-se de uma banda hiper-refletiva acometendo as camadas médias da retina neurosensorial, área correspondente ao plexo capilar profundo (Figura 18).^{53,54} Após algumas semanas, nota-se a redução da espessura destas camadas e, acredita-se que a PAMM precede o afinamento temporal na DF.^{35,53,54}

Figura 18 - Tomografia de coerência óptica da mácula de paciente com doença falciforme.

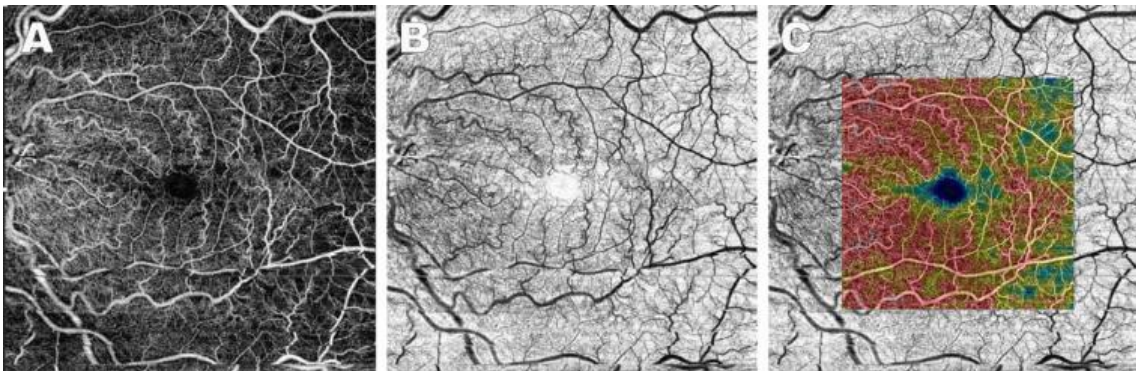


Nota-se Maculopatia Média Paracentral Aguda (asterisco amarelo).
Fonte: Acervo pessoal.

3.8.3 Angiotomografia da retina (OCTA)

O desenvolvimento da OCTA acrescentou a possibilidade de avaliar a estrutura vascular da retina de forma não invasiva e reprodutível.¹⁰ A análise, através da OCTA, permite as avaliações qualitativa e quantitativa da estrutura vascular da retina na região macular, em diferentes formas de apresentação do exame (Figura 19), sendo possível analisar separadamente as características vasculares das diferentes camadas histológicas da retina.¹⁰

Figura 19 - Diferentes apresentações da análise qualitativa do exame de angiotomografia da retina, realizado em indivíduo com doença falciforme. A) Mapa em escala de cinzas. B) Mapa em escala de cinzas invertido c) Mapa em escala de cinzas invertido sobreposto com mapa de densidade vascular.



Fonte: Acervo pessoal.

A OCTA tem a vantagem de permitir a visualização adequada das anormalidades vasculares nas doenças da retina, que seriam de difícil visualização utilizando a AGF devido a vazamento, represamento (“*pooling*”) ou impregnação do tecido pelo corante.⁵⁵ Em contraste, a incapacidade de detectar vazamento é uma limitação da OCTA.⁷

A aplicação da OCTA na DF tem apresentado destaque desde os primeiros relatos, publicados em 2015^{13,56}, e estudos posteriores têm aplicado a OCTA como ferramenta para estudo da maculopatia falciforme, com resultados promissores.^{2,16,57-61} A popularização destas novas tecnologias, bem como a aplicação, tanto da SD-OCT, quanto da OCTA tem demonstrado que a MF é mais frequente do que se sabia.^{2,13,57,58,62}

4 MÉTODOS

4.1 Características dos estudos para a revisão

Foram considerados como aptos para preencher os critérios de inclusão, os estudos dos tipos: Ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos, estudos observacionais, relatos de caso e séries de casos, resumos publicados em revistas científicas, cartas ao editor e publicações em anais de conferências.

Os participantes foram pessoas de qualquer gênero ou idade, com o diagnóstico de doença falciforme, que tenham realizado o exame de OCTA. O desfecho primário foi os principais achados da retina, identificados através da OCTA, e o secundário foi a prevalência da maculopatia falciforme identificada através deste método.

Os critérios para exclusão foram: Estudos que não apresentassem resultados estratificados da população analisada (indivíduos com doença falciforme); estudos nos quais não estivessem descritos os resultados da intervenção realizada (OCTA) ou não apresentassem estas informações descritas de forma clara, impossibilitando a análise.

4.2 Estratégia de busca

As buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/ PubMed, *The Cochrane Library*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), BRAVS library (*Brazilian Retina and Vitreous Society*) e ONE network (*American Academy of Ophthalmology*) foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores.

A revisão sistemática não se restringiu às publicações em inglês, pois também foram incluídos estudos escritos em português e espanhol. Foi utilizado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁶³ como guia para a revisão sistemática. Os termos usados para a busca estavam relacionados à população analisada ("sickle cell" OR "sickle cell disease" OR "sickle cell anemia" OR "sickle cell retinopathy" OR "sickle" OR "sickle cell maculopathy") e à intervenção realizada: ("optical coherence tomography angiography" OR "optical coherence tomography angiography octa" OR "oct a" OR "oct

angiography"). Por fim, referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

4.3 Identificação e seleção dos estudos

Um dupla de avaliadores, independentes, fizeram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Prosseguiu-se com a leitura dos artigos, separadamente, pelos mesmos avaliadores que fizeram a seleção, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os avaliadores foram resolvidas por discussão e diálogo e, no caso de persistência da discordância, um terceiro avaliador foi acionado.

4.4 Extração dos dados

Dois avaliadores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido. Um terceiro avaliador, independente, revisou os dados extraídos.

Sobre os estudos incluídos, foram extraídos os seguintes dados: data de publicação, origem geográfica, título, desenho do estudo, presença de grupo controle, outras intervenções realizadas, supervisão e financiamento.

Registraram-se dados sobre os participantes de cada trabalho, número de participantes, número de olhos estudados, gênero, idade média, tipo de doença falciforme (genótipo) e classificação da doença (Goldberg⁸ e presença ou não de lesão proliferativa⁵⁷), além do número de participantes e média de idade do grupo controle.

As características da avaliação incluíram: aparelho utilizado, fabricante, local de fabricação, tamanho da área estudada, *software* utilizado para análise dos resultados, critério utilizado para diagnóstico, prevalência da maculopatia falciforme (geral e subdividida por sexo, idade, genótipo e classificação do estágio da retinopatia), principais aspectos qualitativos e suas respectivas frequências, aspectos quantitativos dos resultados e seus valores médios, localização dos achados, em relação ao centro da mácula (fóvea, parafóvea e perifóvea),

topografia dos achados em quadrantes (temporal, superior, inferior e nasal) e localização anatômica dos achados, de acordo com os plexos capilares (superficial ou profundo).

4.5 Análise da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi avaliada, segundo as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).⁶⁴

4.6 Análise e padronização dos resultados obtidos

Os dados coletados foram padronizados e subdivididos por dois avaliadores, de forma independente, e revisados por um terceiro avaliador. A classificação da RF, proposta por Goldberg⁸ foi utilizada para subdividir a RF nas formas proliferativa e não proliferativa. Esta padronização seguiu a metodologia utilizada no estudo de Han et al.⁵⁷

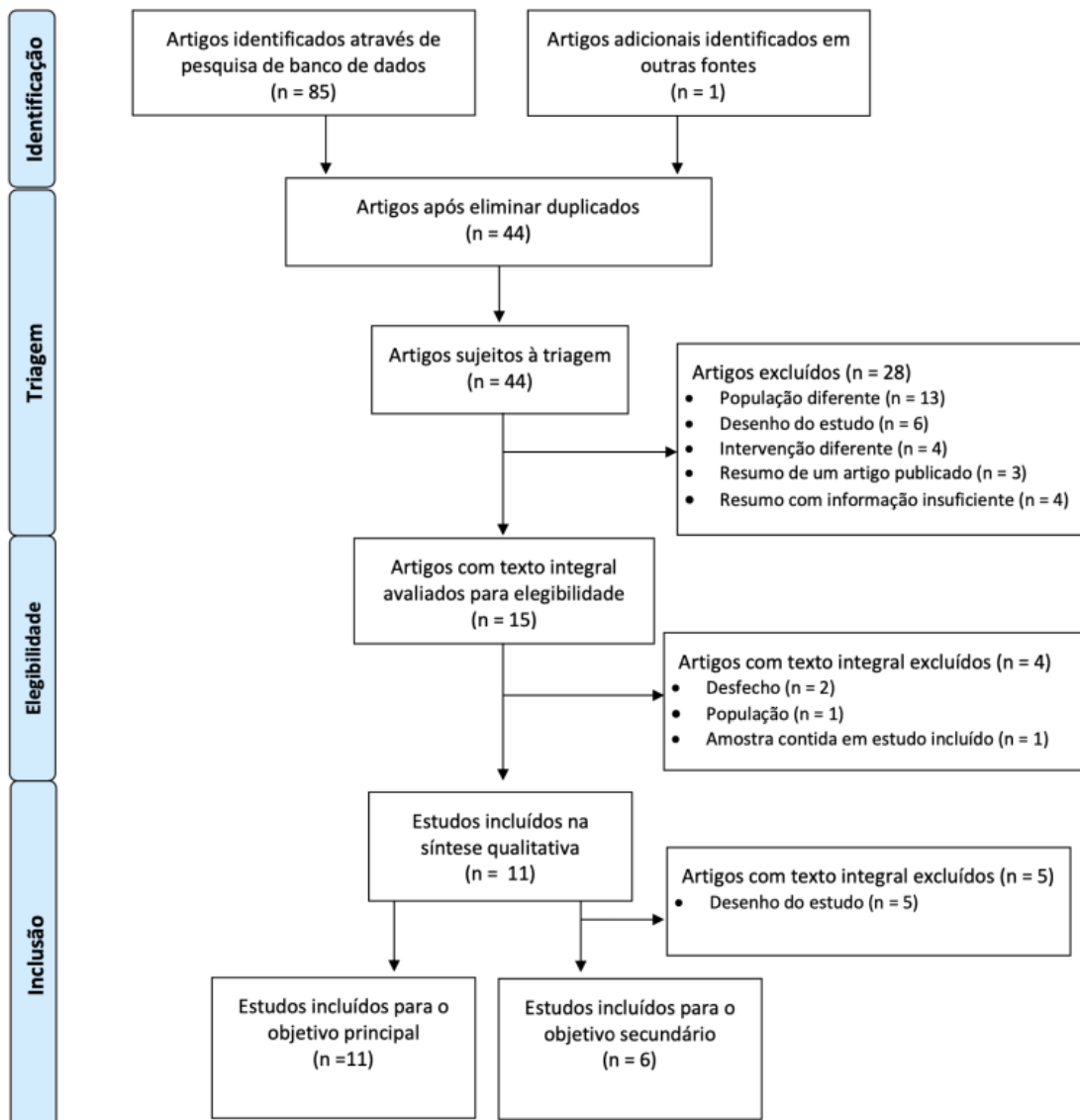
Para estudo de prevalência, foi considerado como maculopatia, quaisquer alterações vasculares presentes na região da mácula anatômica (6mm de diâmetro, com o centro localizado na região da fóvea) identificada por meio da OCTA⁶⁵. Para esta análise, foram excluídos os relatos de casos. Todos os artigos foram considerados para determinar os principais achados do exame.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Das 86 referências reunidas pela estratégia de busca, 15 textos completos foram obtidos para leitura. Destes, dois estudos foram excluídos por avaliarem um desfecho diferente do estudado, um por não limitar-se à população estudada e o outro por ter a amostra contida em um artigo já incluído (Figura 20). Finalmente, 11 artigos atingiram os critérios de inclusão propostos para a revisão sistemática. Destes, cinco foram excluídos da análise da prevalência devido ao desenho do estudo (relato de caso).

Figura 20 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos



5.2 Características gerais dos estudos selecionados

As características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão relatadas na Tabela 2. As amostras variaram de um a 46 participantes (n total = 128), um estudo não divulgou a média de idade dos participantes, os demais apresentaram média de idade de 30,3 anos. Um estudo avaliou exclusivamente crianças e adolescentes ⁶².

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos.

Referência	País	Ano	Tamanho da amostra n (olhos)	Idade (média/anos)	Desenho do estudo	Grupo controle	Aparelho de OCTA utilizado
Han et al (57)	EUA	2017	46 (82)	35,5	Corte transversal	Não	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Han et al (16)	EUA	2017	19 (36)	30,8	Corte transversal	Não	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Alam et al (59)	EUA	2017	18 (32)	40	Corte transversal	Sim	AngioVue (OPTOVUE, Fremont, CA, USA)
Pahl et al (62)	EUA	2017	16 (32)	14,9	Corte transversal	Sim	Cirrus HD-OCT 5000 with Angioplex OCT Angiography
Falavarjani et al (2)	EUA	2016	10 (18)	36,8	Corte transversal	Não	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Minvielle et al (58)	França	2016	09 (18)	41	Corte transversal	Sim	AngioVue, RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Martin et al (12)	França	2017	3 (6)	NA	Relato de caso	Não	Optovue RTVue XR100 Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Sambhav et al (41)	EUA	2017	3 (3)	19	Relato de caso	Não	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Jung et al (67)	EUA	2018	2 (2)	33,5	Relato de caso	Não	OCTA, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA Investigational prototype, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA
Grover et al (66)	EUA	2016	1 (1)	19	Relato de caso	Sim	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA
Sanfilippo et al (56)	EUA	2015	1 (2)	33	Relato de caso	Não	AngioVue, RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, California, USA

OCTA, Angiotomografia da retina; ND, Não está disponível.

Fonte: Acervo pessoal

Quatro estudos utilizaram grupo controle ^{58,59,62,66}. A conformidade dos estudos observacionais com as recomendações do STROBE foi avaliada e está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Conformidade metodológica dos estudos observacionais com as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Item	Número	Recomendação	Han et al 2017 ⁽⁵⁷⁾	Han et al 2017 ⁽¹⁶⁾	Alam et al 2017 ⁽⁵⁹⁾	Pahl et al 2017 ⁽⁶²⁾	Falavarjani et al 2016 ⁽²⁾	Minvielle et al 2016 ⁽⁵⁸⁾
Título e resumo	1	(a) Indicar o desenho do estudo com um termo comumente usado no título ou no resumo.	+	+	-	+	+	+
		(b) Fornecer no resumo uma síntese informativa e equilibrada do que foi feito e o que foi encontrado.	+	+	-	+	+	+
Introdução								
Contexto/ Justificativa	2	Explicar o conhecimento científico e os fundamentos para a investigação relatada.	+	+	+	+	+	+
Objetivos	3	Declarar objetivos específicos, inclusive quaisquer hipóteses pré-especificadas.	+	+	+	+	+	+
Métodos								
Desenho do estudo	4	Apresentar elementos-chave do projeto de estudo no início do trabalho.	+	+	-	+	+	+
Contexto	5	Descrever o cenário, os locais e as datas relevantes, inclusive os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados.	-	-	-	+	+	+
Participantes	6	Fornecer os critérios de elegibilidade e as fontes, bem como os métodos de seleção dos participantes.	+	+	-	+	+	+
Variáveis	7	Definir claramente todos os desfechos, exposições, preditores, possíveis fatores de confusão e modificadores de efeitos. Fornecer critérios de diagnóstico, se aplicável.	+	+	+	+	+	+

Tabela 3 - Conformidade metodológica dos estudos observacionais com as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Continuação)

Item	Número	Recomendação	Han et al 2017 ⁽⁵⁷⁾	Han et al 2017 ⁽¹⁶⁾	Alam et al 2017 ⁽⁵⁹⁾	Pahl et al 2017 ⁽⁶²⁾	Falavarjani et al 2016 ⁽²⁾	Minvielle et al 2016 ⁽⁵⁸⁾
Fonte de dados/ Mensuração	8	Para cada variável de interesse, fornecer fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (medição).	+	+	+	+	+	+
		Descrever a comparabilidade dos métodos de avaliação, se houver mais de um grupo.	+	+	+	+	+	+
Viés	9	Descrever quaisquer esforços para abordar potenciais fontes de viés.	-	+	-	+	+	-
Tamanho do estudo	10	Explicar como o tamanho do estudo foi definido.	-	-	-	-	-	-
Variáveis quantitativas	11	Explicar como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descrever quais agrupamentos foram escolhidos e por quê.	+	+	+	+	+	+
		(a) Descrever todos os métodos estatísticos, inclusive aqueles usados para controlar fatores de confusão.	+	+	+	-	+	+
Métodos estatísticos	12	(b) Descrever quaisquer métodos usados para analisar subgrupos e interações.	+	+	+	-	+	+
		(c) Explicar como os dados faltantes foram abordados (“dados faltantes”).	+	+	+	-	+	+
		(d) Se aplicável, descrever os métodos analíticos, levando em conta a estratégia de amostragem.	+	+	+	-	+	+
		(e) Descrever quaisquer análises de sensibilidade.	+	+	+	-	+	+

Tabela 3 - Conformidade metodológica dos estudos observacionais com as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Continuação)

Item	Número	Recomendação	Han et al 2017 ⁽⁵⁷⁾	Han et al 2017 ⁽¹⁶⁾	Alam et al 2017 ⁽⁵⁹⁾	Pahl et al 2017 ⁽⁶²⁾	Falavarjani et al 2016 ⁽²⁾	Minvielle et al 2016 ⁽⁵⁸⁾
Resultados								
Participantes	13	(a) Informar números de indivíduos em cada estágio do estudo; por exemplo, números potencialmente elegíveis, avaliados para elegibilidade, elegíveis confirmados, incluídos no estudo, que concluíram o seguimento e analisados	+	+	+	+	+	+
		(b) Fornecer motivos para a não participação em cada etapa.	+	+	+	+	+	+
		(c) Considerar o uso de diagrama de fluxo	-	-	-	-	-	-
Dados descritivos	14	(a) Fornecer características dos participantes do estudo (por exemplo, características demográficas, clínicas, sociais) e informações sobre exposições e potenciais fatores de confusão.	+	+	-	+	+	+
		(b) Indicar o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.	+	+	-	+	+	+
Desfecho	15	Relatar números de eventos de desfecho ou medidas de resumo.	+	+	+	+	+	+

Tabela 3 - Conformidade metodológica dos estudos observacionais com as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Continuação)

Item	Número	Recomendação	Han et al 2017 ⁽⁵⁷⁾	Han et al 2017 ⁽¹⁶⁾	Alam et al 2017 ⁽⁵⁹⁾	Pahl et al 2017 ⁽⁶²⁾	Falavarjani et al 2016 ⁽²⁾	Minvielle et al 2016 ⁽⁵⁸⁾
Resultados principais	16	(a) Fornecer estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas para fatores de confusão e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança de 95%).	+	+	+	+	+	+
		Deixar claro quais fatores de confusão foram ajustados e por que eles foram incluídos.	+	+	+	+	+	+
		(b) Relatar os limites das categorias quando as variáveis contínuas foram categorizadas.	+	+	+	+	+	+
Outras análises	17	(c) Se relevante, considerar traduzir as estimativas de risco relativo em risco absoluto por um período de tempo significativo.	+	+	+	+	+	+
		Relatar outras análises feitas (por exemplo, análises de subgrupos e interações) e análises de sensibilidade.	+	+	+	+	+	+
Discussão								
Resultados principais	18	Resumir os resultados-chave com referência aos objetivos do estudo.	+	+	+	+	+	+
Limitações	19	Discutir as limitações do estudo, levar em consideração as fontes de viés ou imprecisão em potencial. Discutir tanto a direção como a magnitude de qualquer viés em potencial.	+	+	-	+	+	+
Interpretação	20	Fornecer uma interpretação geral cautelosa dos resultados considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.	+	+	-	+	+	+

Tabela 3 - Conformidade metodológica dos estudos observacionais com as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Continuação)

Item	Número	Recomendação	Han et al 2017 ⁽⁵⁷⁾	Han et al 2017 ⁽¹⁶⁾	Alam et al 2017 ⁽⁵⁹⁾	Pahl et al 2017 ⁽⁶²⁾	Falavarjani et al 2016 ⁽²⁾	Minvielle et al 2016 ⁽⁵⁸⁾
Generalização	21	Discutir a generalização (validade externa) dos resultados do estudo.	+	+	-	+	+	+
Outras informações								
Financiamento	22	Divulgar a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo e, se aplicável, para o estudo original sobre o qual o presente artigo se baseia.	+	+	+	-	-	-
Total:			19/22	20/22	12/22	19/22	20/22	19/22

5.3 Características da população estudada

As principais características da população estudada estão disponíveis na Tabela 3. A quantidade de olhos estudados variou de um a 82 (n total = 232). Quatro estudos avaliaram apenas indivíduos do sexo masculino^{12,56,66,67} e um estudo não detalhou a proporção de gêneros na amostra estudada⁵⁹. O restante incluiu indivíduos de ambos os gêneros, sendo 3 estudos com maioria de homens^{2,41,58} e 3 de mulheres^{16,57,59} - Tabela 4.

Tabela 4 - Características da população estudada

Referência	Amostra n olhos		Idade (média / anos)	Gênero		Genótipo				Classificação da RF (Goldberg)						Classificação da RF (NP/ P)			Grupo controle n (olhos)
				Masculino n (%)	Feminino n (%)	SS n (%)	SC n (%)	SThal n (%)	AS n (%)	Ausente n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	Grau 5 n (%)	Ausente n (%)	NP n (%)	P n (%)	
Han et al (57)	46	82	35,5	18 (39,1)	28 (60,9)	27 (58,7)	14 (30,4)	4 (8,7)	1 (2,2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0
Han et al (16)	19	36	30,8	9 (47,4)	10 (52,6)	14 (73,7)	4 (21,1)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	23 (63,9)	8 (22,2)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	27 (75)	9 (25)	0
Alam et al (59)	18	32	40	7 (38,9)	11 (61,1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	13 (ND)
Pahl et al (62)	16	32	14,9	ND	ND	10 (62,5)	5 (31,3)	1 (6,3)	0 (0)	22 (68,8)	0 (0)	10 (31,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (68,8)	10 (31,3)	0 (0)	5 (ND)
Falavarjani et al (2)	10	18	36,8	7 (70)	3 (30)	6 (60)	3 (30)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	4 (22,2)	8 (44,4)	6 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (66,7)	6 (33,0)	0
Minvielle et al (58)	9	18	41	5 (55,6)	4 (44,4)	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (33,3)	8 (44,4)	4 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (77,8)	4 (22,2)	5 (9)
Martin et al (12)	3	6	ND	3 (100)	0	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	3 (50)	0 (0)	0
Sambhav et al (41)	3	3	19	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0
Jung et al (67)	2	2	33,5	2 (100)	0	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0
Grover et al (66)	1	1	19	1 (100)	0	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (1)
Sanfilippo et al (56)	1	2	33	1 (100)	0	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0
Total	128	232	30,4	55 (49,1)	57 (50,9)	71 (64,5)	31 (28,2)	7 (6,4)	1 (0,9)	25 (21,7)	15 (13,0)	54 (47)	20 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	25 (21,7)	69 (60)	21 (18,3)	24 (ND)

ND, Não está disponível; RF, Retinopatia falciforme; NP, não proliferativa; P, Proliferativa

Fonte: Acervo pessoal

No estudo de Alam et al⁵⁹, a amostra não foi classificada de acordo com o genótipo. Apenas a pesquisa conduzida por Minvielle et al apresentou pequena maioria (um participante a mais) de indivíduos com doença SC⁵⁸, enquanto os demais apresentaram maioria de pessoas com doença SS. Dos 110 participantes dos estudos que descreveram o genótipo, 71 (64,5%) apresentavam genótipo SS, 31 (28,2%) doença SC, 7 (6,1%) S-Talassemia, e 1 (0,9%) traço falciforme.

A classificação da retinopatia, conforme proposto por Goldberg et al⁸, não foi descrita em três artigos^{41,57,59}. Dos 115 olhos incluídos nos estudos que descreveram o grau de retinopatia falciforme, 25 (21,7%) não apresentavam sinais de retinopatia, 69 (60%) apresentavam retinopatia não proliferativa e 21 (18,3%) apresentavam a forma proliferativa da doença.

5.4 Prevalência da maculopatia falciforme

A prevalência da maculopatia na doença falciforme, bem como os resultados subdivididos por genótipo e classificação da retinopatia, estão disponíveis na Tabela 6. Foram incluídos seis estudos na análise e a quantidade de olhos estudados variou de 18 a 82 (n total = 216). A prevalência da maculopatia falciforme foi de 37,8% no estudo com maior número de participantes⁵⁷, de 20% em estudo restrito a população abaixo de 18 anos e que apresenta a menor média de idade⁶² e de 100% no estudo que apresenta a maior média de idade⁵⁸. Dois estudos não apresentaram dados disponíveis para comparação^{16,59}.

Tabela 5 - Prevalência da maculopatia falciforme

Referência	Amostra (olhos)	Geral n (%)	Genótipo			Classificação da RF	
			SS n (%)	SC n (%)	Sthal n (%)	NP n (%)	P n (%)
Han et al (57)	82	31 (37,8)	20 (40)	10 (41,7)	1 (16,7)	18 (32,1)	14 (53,8)
Han et al (16)	36	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Alam et al (59)	32	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pahl et al (62)	30	6 (20)	ND	ND	ND	ND	ND
Falavarjani et al (2)	18	12 (66,7)	ND	ND	ND	ND	ND
Minvielle et al (58)	18	18 (100)	10 (100)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	14 (100)
Total	216	67 (45,3)	30 (61,2)	18 (36,7)	1 (2,1)	22 (44)	28 (56)

ND, não está disponível; RF, retinopatia falciforme; NP, não proliferativa; P, proliferativa

Fonte: Acervo pessoal

Do total de olhos estudados em pesquisas com dados disponíveis (n = 148), 67 olhos (45,3%) apresentaram maculopatia. Dois estudos exibiram resultados estratificados por genótipo e por classificação da retinopatia^{57,58}. Um estudo⁵⁷, ao mostrar as frequências, expõe incoerência de resultados. Ao apresentar os resultados estratificados por classificação da retinopatia, a soma dos casos identificados é maior que o total de olhos acometidos descrito no artigo.

5.5 Angiotomografia - Avaliação qualitativa

Os principais achados qualitativos encontrados em pacientes com doença falciforme foram: áreas de não perfusão no Plexo Capilar Superficial (PCS) e no Plexo Capilar Profundo (PCP), irregularidade da ZAF, o aumento da ZAF, da tortuosidade vascular e do diâmetro vascular.

A região temporal foi a área mais acometida em todos os estudos avaliados. A relação dos achados, frequências e artigos encontram-se listados na Tabela 7. Um estudo⁵⁹ não apresentou os resultados em forma de frequência.

Tabela 6 - Principais achados angiotomográficos em indivíduos com maculopatia falciforme

Achado ao OCTA	Referência	Amostra (olhos)	Frequência n (%)
Área de ausência de fluxo no PC superficial			
	Pahl et al (62)	30	6 (20)
	Falavarjani et al (2)	18	10 (55,6)
	Minvielle et al (58)	18	13 (72,2)
	Sambhav et al (41)	3	3 (100)
	Jung et al (67)	2	2 (100)
	Grover et al (66)	1	1 (100)
	Sanfilippo et al (56)	1	1 (100)
Área de ausência de fluxo no PC profundo			
	Pahl et al (62)	30	6 (20)
	Falavarjani et al (2)	18	10 (55,6)
	Minvielle et al (58)	18	5 (27,8)
	Martin et al (12)	6	6 (100)
	Sambhav et al (41)	3	3 (100)
	Jung et al (67)	2	2 (100)
	Grover et al (66)	1	1 (100)
	Sanfilippo et al (56)	1	1 (100)
Irregularidade da ZAF			
	Falavarjani et al (2)	18	6 (33,3)
	Minvielle et al (58)	18	15 (83,3)
	Alam et al (59)	32	ND
Aumento da ZAF			
	Minvielle et al (58)	18	18 (100)
	Alam et al (59)	32	ND
Aumento da tortuosidade vascular			
	Alam et al (59)	32	ND
Aumento do diâmetro vascular			
	Alam et al (59)	32	ND

OCTA, Angiotomografia da retina; PC, plexo capilar; ZAF, Zona avascular da fóvea; ND, Não está disponível

Fonte: Acervo pessoal

A presença de áreas de não perfusão no PCS foi a alteração com maior frequência (36 olhos) e área de não perfusão no PCP foi o achado descrito na maior quantidade de estudos (8 estudos).

5.6 Angiotomografia - Avaliação quantitativa

Os valores da Densidade Vascular Média (DVM) nos PCS e PCP, subdivididos por região anatômica, genótipo e classificação da retinopatia, encontram-se listados na Tabela 7. Apenas um estudo⁵⁸ realizou comparação da DVM com grupo controle e observou redução da densidade vascular na região da parafóvea em pacientes com doença falciforme. Dois estudos apresentaram uma análise completa de subgrupos^{16,57}. Pacientes com genótipo SS apresentaram maior valor de DVM do que pacientes com genótipo SC em todas as regiões anatômicas maculares, exceto na parafóvea, tanto no PCS quanto no PCP.

Tabela 7 - Densidade vascular média (%) por região anatômica

Local anatômico	Referência	Geral	Genótipo			Retinopatia		Grupo controle
			SS	SC	Sthal	NP	P	
PC superficial								
3mmx3mm								
	Han et al (57)	50,52	51,15	49,5	ND	51,02	49,23	ND
	Han et al (16)	51,7	52,1	50,6	52,2	52,2	50,4	ND
Fóvea								
	Han et al (57)	27,81	27,51	28,43	ND	27,95	27,87	ND
	Han et al (16)	27,5	27,1	29,3	25,3	27,7	26,8	ND
Parafóvea								
	Han et al (57)	52,64	53,39	51,44	ND	53,22	51,09	ND
	Han et al (16)	54	54,4	52,6	54,4	54,5	52,6	ND
	Falavarjani et al (2)	54,5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Minvielle et al (58)	41,5	ND	ND	ND	ND	ND	58
Temporal								
	Han et al (57)	51,27	52,28	49,34	ND	52,22	48,87	ND
	Han et al (16)	53	53,4	51,4	53,3	53,8	50,6	ND
Superior								
	Han et al (57)	53,43	53,99	52,86	ND	53,73	52,47	ND
	Han et al (16)	55,2	55,4	54,1	56,1	55,3	54,8	ND
Nasal								
	Han et al (57)	52,16	53,01	50,57	ND	52,85	49,91	ND
	Han et al (16)	53,3	53,6	52,3	53,3	53,8	51,7	ND
Inferior								
	Han et al (57)	53,69	54,26	52,97	ND	54,07	53,07	ND
	Han et al (16)	54,7	55,3	52,7	54,8	55,2	53,2	ND
PC profundo								
3mmx3mm								
	Han et al (57)	54,36	55,05	52,41	ND	55,21	52,19	ND
	Han et al (16)	54,9	55,5	53,2	53,3	55,6	52,8	ND
Fóvea								
	Han et al (57)	26,45	26,05	27,52	ND	26,29	27,14	ND
	Han et al (16)	25,2	24,9	26,5	23,5	25,4	24,5	ND
Parafóvea								
	Han et al (57)	57,22	58,05	54,91	ND	58,24	54,52	ND
	Han et al (16)	58,1	58,8	55,9	56,1	59	55,5	ND
	Falavarjani et al (2)	58,3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Minvielle et al (58)	36,5	ND	ND	ND	ND	ND	54
Temporal								
	Han et al (57)	56,02	56,95	53,38	ND	57,3	52,69	ND
	Han et al (16)	57,5	58	55,9	56,3	58,5	54,3	ND
Superior								
	Han et al (57)	57,73	58,47	55,94	ND	58,75	55,08	ND
	Han et al (16)	59	59,8	57,1	55,4	59,8	56,4	ND
Nasal								
	Han et al (57)	56,9	58	54,14	ND	57,97	53,63	ND
	Han et al (16)	57,4	57,9	56,3	55,3	58,2	56,4	ND
Inferior								
	Han et al (57)	58,22	58,78	56,16	ND	58,93	56,66	ND
	Han et al (16)	58,6	59,5	55,8	54,8	59,3	56,5	ND

PC, Plexo capilar; NP, Não proliferativa; P, Proliferativa; ND, Não está disponível

Em relação à classificação da RF, a doença proliferativa apresentou menores taxas de DVM do que a doença não proliferativa, com exceção do PCP foveal.

A parafovea foi a região mais estudada, com os valores de DVM variando de 41,5% a 54,5% (grupo controle = 58%) no PCS e de 36,5% a 58,6% (grupo controle = 54%) no PCP.

As áreas de fluxo e de ausência de fluxo (mm²) no PCS e PCP, subdivididas por genótipo e classificação de retinopatia, estão listadas na Tabela 8. Dois estudos^{58,59} realizaram comparação com um grupo controle e relataram aumento na área de ausência de fluxo nos indivíduos com DF. Um menor aumento também foi observado na área de ausência de fluxo no PCS⁵⁷⁻⁵⁹. Apenas um estudo⁵⁷ apresentou os resultados subdivididos por genótipo e classificação da retinopatia. O genótipo SC e a presença de doença proliferativa apresentaram maior área de ausência de fluxo.

Tabela 8 - Medidas da área de fluxo e de ausência de fluxo (mm²)

Referência	Geral	Genótipo		Retinopatia		Controle
		SS	SC	NP	P	
PC superficial						
Área de ausência de fluxo						
Han et al (57)	0,367	0,353	0,427	0,34	0,427	ND
Alam et al (59)	0,35	ND	ND	ND	ND	0,23
Minvielle et al (58)	0,482	ND	ND	ND	ND	0,246
Área de fluxo						
Han et al (16)	1,345	1,366	1,317	1,363	1,31	ND
PC profundo						
Área de ausência de fluxo						
Han et al (57)	0,462	0,426	0,568	0,41	0,575	ND
Alam et al (59)	0,38	ND	ND	ND	ND	0,35
Minvielle et al (58)	0,54	ND	ND	ND	ND	0,251
Área de fluxo						
Han et al (16)	1,359	1,397	1,29	1,389	1,3	ND

PC, Plexo capilar; NP, Não proliferativa; P, Proliferativa; ND, Não está disponível

Fonte: Acervo pessoal

Um estudo⁵⁹ não apresentou os valores médios da área de perda de fluxo no PCS e PCP separadamente. Neste estudo, a comparação com o grupo controle revelou um aumento de 16,56% na tortuosidade vascular, um aumento de 29,4% no diâmetro vascular, uma redução de 2,49% no índice de perímetro vascular, um aumento de 52% da ZAF no PCS, 53% de aumento da ZAF no PCP e um aumento de até 36% na irregularidade do ZAF.⁵⁹

6 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática realizada com 11 estudos, envolvendo uma amostra de 232 olhos de 128 pacientes, encontrou-se a prevalência da maculopatia e os principais achados do exame de OCTA, na população portadora de doença falciforme. Dos estudos, seis foram do tipo corte transversal e 5 relatos de casos, nove foram conduzidos nos Estados Unidos e dois na França. A análise por subgrupos foi limitada devido a ausência de informações em alguns estudos.

6.1 OCTA - Achados qualitativos

A OCTA mostrou-se superior à AGF na detecção de microangiopatia macular em pacientes com DF, mesmo naqueles que não apresentavam sinais de RF.^{58,66} Na presente revisão sistemática, os achados qualitativos da OCTA associados à RF foram os seguintes: Áreas de não perfusão no PCS e PCP, irregularidade e aumento na ZAF, aumento no diâmetro vascular e da tortuosidade vascular. As alterações ocorreram principalmente na área temporal da mácula.

As características anatômicas vasculares da retina devem ser consideradas para se obter uma compreensão da fisiopatologia da RF. Quanto mais distantes da artéria central da retina, os capilares da retina tornam-se mais finos e têm maior predisposição para oclusões²⁶. Oclusões também podem ocorrer nas terminações dos capilares próximos à rafe horizontal (linha de demarcação, no lado temporal da mácula, que separa as fibras nervosas e a rede vascular da retina superior e inferior)²⁶. Esse pode ser o motivo pelo qual a área temporal da mácula ter sido mais afetada nos indivíduos com DF.^{16,26}

6.2 OCTA - Achados quantitativos

O interesse em estudar as características quantitativas do MF remonta aos anos 80³⁶. No entanto, o estudo foi limitado até o advento do SD-OCT.¹² Na presente revisão, os principais achados quantitativos da OCTA foram: redução da densidade vascular, aumento da área de ausência de fluxo, aumento da tortuosidade vascular, aumento do diâmetro vascular, diminuição do índice de perímetro vascular, aumento do tamanho da ZAF e irregularidade da ZAF.

Embora as áreas de ausência de fluxo tenham sido identificadas com maior frequência no PCS do que no PCP, a análise quantitativa indicou maior área de ausência de fluxo no PCP. A razão para o maior envolvimento do PCP ainda não é totalmente compreendida¹⁶. Estudos sugerem que, funcionalmente, o PCP é uma rede capilar anastomótica terminal, alimentada por artérias interconectadas e orientadas verticalmente a partir do PCS, possivelmente explicando o maior envolvimento dessa estrutura¹⁶.

A região temporal da mácula teve o menor valor de DVM, tanto no PCS quanto no PCP, em comparação com as outras regiões. Uma possível causa já foi descrita anteriormente nesta seção e, a maioria dessas áreas de ausência de fluxo corresponde às áreas de afinamento da retina neurosensorial^{13,57,62}.

Em relação à associação dos achados da OCTA com a função visual, foi estabelecida uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento do ZAF com a redução da acuidade visual⁵⁷. Uma correlação topográfica entre áreas de ausência de fluxo com os achados perimétricos também foi descrita^{12,66}. Esses achados sugerem que a OCTA pode vir a ser aplicada como uma maneira objetiva de estimar a deficiência visual, fornecendo informações valiosas, especialmente em pacientes com limitações de comunicação.

O genótipo HbSC, fator de risco conhecido para a forma proliferativa da RF, quando comparado ao genótipo HbSS, entretanto, em relação à maculopatia, a espessura da retina no genótipo HbSS é menor do que no HbSC⁶⁸. Outra associação observada é a correlação direta da gravidade da doença periférica com o acometimento macular.^{41,68} Esta associação foi comprovada tanto através do estadiamento clínico de Goldberg⁶⁸, quanto da associação entre a área de isquemia periférica e densidade vascular mácula⁴¹.

Apenas dois estudos^{16,57} descreveram a DVM para os diferentes genótipos. O genótipo HbSC apresentou valores menores que os demais em todas as regiões anatômicas maculares, com exceção da fóvea, tanto no PCS quanto no PCP.^{16,57} A doença proliferativa também apresentou redução do DVM quando comparada à doença não proliferativa, exceto na fóvea do PCP.^{16,57}

A possibilidade de quantificar a tortuosidade vascular⁶¹ e o reconhecimento das principais características quantitativas da OCTA de pacientes com RF⁵⁹ permitiram a um grupo de

pesquisadores desenvolver um *software* capaz de auxiliar no diagnóstico e classificação da RF⁶⁰. A aplicação de um sistema de *machine learning* e uma máquina com suporte de vetores apresentaram 100% de sensibilidade, especificidade e acurácia para a detecção da RF em seu estudo⁶⁰. Como possíveis aplicações da tecnologia desenvolvida são descritos: o auxílio ao oftalmologista e a aplicação do seu uso na telemedicina.⁶⁰

6.3 Prevalência

A presente revisão sistemática mostrou uma prevalência de 45,3% para MF na população com DF, apresentando variação de 20% (para indivíduos com menos de 18 anos) a 100% (para indivíduos adultos).

O caráter assintomático e a ausência de defeito na função visual, até que ocorra envolvimento substancial da estrutura macular, são fatores limitantes para a detecção da MF por exames funcionais, como o teste de AV^{12,33}, TSC¹² e o TVC³⁷.

As alterações da rede vascular da mácula podem ser identificadas por um oftalmologista durante o exame da retina. A primeira descrição das alterações da rede vascular macular é de 1952⁶⁹. No entanto, existem pequenas anormalidades impossíveis de serem identificadas clinicamente. Esta pode ter sido a razão pela qual Goldberg⁸, em sua mais importante pesquisa sobre RF, e Clarkson et al.⁷⁰, em um estudo de prevalência e história natural, não mencionaram a maculopatia isquêmica em suas amostras naquela época.

A capacidade de AGF na detecção da alteração vascular isquêmica da mácula na DF foi descrita pela primeira vez em 1972⁷¹. Estudos posteriores utilizando AGF relataram uma frequência de MF de 21,5% em pacientes com DF³⁶. A SD-OCT é uma maneira reprodutível e quantitativa para avaliar anormalidades estruturais maculares. Usando a SD-OCT, a frequência de anormalidades maculares em pacientes com DF variou de 44%⁷² a 60%⁵⁰. Em crianças, a SD-OCT mostrou-se mais sensível do que o exame de fundo de olho, e foi capaz de detectar a MF mais cedo^{73,74}.

As altas taxas de maculopatia reveladas pela OCTA podem ser explicadas pela capacidade deste método detectar a falta de perfusão no PCS e PCP, mesmo antes do início da atrofia da retina interna. O envelhecimento é um fator de risco para complicações da DF, como a RF

(tanto na Retinopatia Periférica⁷⁰, quanto na maculopatia⁶⁸). A heterogeneidade das amostras da presente revisão pode estar relacionada à idade ou a possível vício da amostra, já que algumas das pesquisas incluídas foram conduzidas em centros de referência. No entanto, outras causas para esta heterogeneidade, como fatores ambientais e genéticos, não podem ser descartadas.

6.4 Limitações do estudo

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas durante a análise dos resultados. Em relação ao tipo e qualidade das pesquisas, os dados relacionados à prevalência foram extraídos de estudos que não apresentaram este objetivo como principal. Além da maioria dos estudos com amostras de tamanho limitado, nenhum estudo incluído nesta revisão apresentou descrição de como chegou ao tamanho do cálculo amostral.

Apesar de utilizarem em sua maioria o OCTA do mesmo fabricante, as estratégias de captura da imagem e *software* para análise foram diferentes e, em alguns artigos, não estavam disponíveis. Não foi descrito, em nenhum dos estudos que não utilizou grupo controle, quais os valores de referência (intervalo de normalidade) considerados.

A falta de padronização para a apresentação dos resultados nos diferentes estudos incluídos, também foi fator limitante para a presente revisão e, apesar dos cuidados tomados para reduzir este risco de viés, ele deve ser considerado.

A OCTA também apresenta limitações e deve ser indicada e analisada com atenção. Por tratar-se de exame que requer transparência dos meios, catarata e hemorragia vítrea são fatores que podem impedir a realização do exame ou reduzir a qualidade do mesmo.⁷⁵ Artefatos de imagem podem ser gerados, também, pelo método de utilizado para captura da imagem, processamento das informações, movimento do olho, e outras propriedades ou doenças oculares presentes.⁷⁵ Por se tratar de técnica de exame desenvolvida há poucos anos, além das limitações técnicas e do efeito aprendizado na interpretação dos resultados, a terminologia utilizada para se referir às diferentes alterações ainda está em evolução e pode variar entre diferentes autores.

6.5 Considerações finais

Não há dúvida quanto a importância da OCTA nos pacientes com DF. A maior sensibilidade da OCTA, em detectar as alterações vasculares da mácula, mesmo em pacientes assintomáticos e sem achados em outros exames de imagem, fornece informação valiosa para acompanhamento, aconselhamento e, futuramente, formulação de medidas de saúde pública para controle e acompanhamento destes pacientes. A popularização de *softwares* capazes de auxiliar no diagnóstico e classificação da RF, facilitarão a triagem e classificação de pacientes com doença falciforme, com potencial uso na telemedicina.

Os registros da prevalência da doença macular nos pacientes falcêmicos, obtidos por outros métodos diagnósticos, podem subestimar a real importância desta condição e é desaconselhado que a avaliação clínica da função visual (acuidade visual, teste de sensibilidade ao contraste e/ou teste de visão de cores) seja aplicada como única forma para detectar alterações maculares no paciente com DF.

As diferentes subespecialidades médicas envolvidas no acompanhamento e tratamento do indivíduo com DF devem estar atualizadas sobre este novo método de diagnóstico e a alta sensibilidade para detectar a MF. Apesar de estudos sugerindo o efeito protetor de determinados tratamentos^{51,68}, o papel da OCTA no acompanhamento e manejo destes pacientes ainda permanece indefinido.

A OCTA tem potencial para se tornar ferramenta crucial para melhor entendimento da doença falciforme, não apenas relacionada às alterações restritas ao olho. A possibilidade de avaliar “*in vivo*”, as alterações vasculares de forma objetiva e não invasiva, pode tornar a OCTA um importante critério de comparação em estudos de coorte prospectivos e em pesquisas sobre novas medicações ou tratamentos da DF.

7 CONCLUSÃO

Os principais achados angiotomográficos da retina de pacientes com RF, encontrados no presente estudo foram: Perda de fluxo no PCS e no PCP, aumento e irregularidade da ZAF, aumento da tortuosidade vascular e aumento do diâmetro vascular. A região temporal da mácula é a região anatômica que apresenta maior predisposição ao aparecimento dos achados, enquanto o PCP é a camada histológica com maior área de acometimento. O surgimento destas alterações pode ocorrer em indivíduos independentemente de sintomas, genótipo ou classificação da retinopatia. A prevalência da MF, encontrada na presente revisão, foi de 45,3% na população com DF.

REFERÊNCIAS

1. Cho M, Kiss S. Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina*. 2011; 31: 738-747.2.
2. Ghasemi Falavarjani K, Scott AW, Wang K, Han IC, Chen X, Klufas M, Hubschman JP, Schwartz SD, Sadda SR, Sarraf D, Tsui I. Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy. *Retina*. 2016; 36: S111-S117.
3. Brasileiro F, Martins TT, Campos SB, Andrade Neto JL, Bravo-Filho VT, Araújo AS, Arantes TE. Macular and peripapillary spectral domain optical coherence tomography changes in sickle cell retinopathy. *Retina*. 2015; 35:257-263..
4. Goldberg MF. natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. *Arch. Ophthalmol*. 1971; 85: 428-437.
5. Scott AW, Goldberg MF, Luty GA. Hemoglobinopathies. In: Ryan's retina. Eds. Schachat, AP Sadda, SR. Elsevier; 2018; 1203-1218.
6. Spaide RF, Klancnik JM Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(45).
7. Mo S, et al. Imaging foveal microvasculature: optical coherence tomography angiography versus adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci*. 2016; 57. OCT130.
8. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am. J. Ophthalmol*. 1971; 71: 649-665.
9. Asdourian GK, Nagpal KC, Busse B, Goldbaum M, Patriankos D, Rabb MF, Goldberg MF. Macular and perimacular vascular remodeling sickling haemoglobinopathies. *Br. J. Ophthalmol*. 1976; 60: 431-453.
10. DeCarlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int. J. Retin. Vitre*. 2015; 1 (5)..
11. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int. J. Retin. Vitre*. 2016; 2 (25).
12. Martin GC, Dénier C, Zambrowski O, Grévent D, Bruère L, Brousse V, de Montalembert M, Brémond-Gignac D, Robert MP. Visual function in asymptomatic patients with homozygous sickle cell disease and temporal macular atrophy. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135:1100.
13. Han IC, Tadarati M, Scott AW. Macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomographic angiography in patients with sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133: 1337..
14. Newell FW. *Ophthalmology: principles and concepts*. 1996; (Mosby).

15. Oyamada MK. Fototransdução: ativação, inativação e adaptação. 2015. [acesso em 07 fev 2020]. Disponível em: <https://www.biologia.bio.br/curso/1%20per%C3%ADodo%20Faciplac/Artigo%20Fototransdu%20a%20ativa%20inativa%20e%20adapta%20.pdf...>
16. Han IC, Linz MO, Liu TYA, Zhang AY, Tian J, Scott AW. Correlation of ultra-widefield fluorescein angiography and OCT angiography in sickle cell retinopathy. *Ophthalmol. Retin.* 2018; 2: 599-605.
17. Feroze KB, Azevedo AM. Retinopathy, Hemoglobinopathies. StatPearls. 2018; (StatPearls Publishing).
18. Kotila TR. Sickle cell trait: a benign state? *Acta Haematol.* 2016; 136: 147-151.
19. Mitchell BL. Sickle cell trait and sudden death. *Sport. Med. - Open.* 2018; 4: 19 .
20. Salles C, Bispo M, Trindade-Ramos RT. Association between morphometric variables and nocturnal desaturation in sickle-cell anemia. *J. Pediatr. (Rio. J).* 2014; 90: 420-425.
21. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010; 376: 2018-2031.
22. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Chen RWS. New ways to detect pediatric sickle cell retinopathy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017; 39: 618-625.
23. Cruz PRSRS, Lira RP, Pereira Filho SA, Souza BB, Mitsuushi FN, Menea F, Fertrin KY, Vasconcellos JP, Conran N, Costa FF, Melo MB. Increased circulating PEDF and low sICAM-1 are associated with sickle cell retinopathy. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2015; 54: 33-37.
24. Leitão Guerra RL, Maia Jr. O de O, Salles C. Traction and ischemic sickle cell maculopathy – case report. *Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 2: 285-288.
25. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. 2011; 3-19. doi:10.1016/B978-0-444-52903-9.00007-8.
26. Stevens TS. Sickling hemoglobinopathies. *Arch. Ophthalmol.* 1974; 92: 455.
27. Leitão Guerra RL, Leitão Guerra CL, Bastos MG, De Oliveira AHP, Salles C. Sickle cell retinopathy: what we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review. *Blood Rev.* 2019. doi:10.1016/j.blre.2019.03.001
28. Jee K, Rodrigues M1, Kashiwabuchi F1, Applewhite BP1, Han I1, Luttu G1, Goldberg MF1, Semenza GL2, Montaner S3, Sodhi A1. Expression of the angiogenic mediator, angiopoietin-like 4, in the eyes of patients with proliferative sickle retinopathy. *PLoS One.* 2017; 12, e0183320.
29. Leitão Guerra RL, Bastos MG, Salles C. Angiopoietin-like 4 in sickle cell retinopathy. *Biosci. Rep.* 2018. BSR20181462. doi:10.1042/BSR20181462
30. Cao J, Mathews MK, McLeod DS, Merges C, Hjelmeland LM, Luttu GA. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 838-

- 46.
31. Lopes FCM, Traina F, Almeida CB, Leonardo FC, Franco-Penteado CF, Garrido VT, Colella MP, Soares R, Olalla-Saad ST, Costa FF, Conran N. Key endothelial cell angiogenic mechanisms are stimulated by the circulating milieu in sickle cell disease and attenuated by hydroxyurea. *Haematologica*. 2015; 100: 730-739.
 32. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.
 33. Ryan SJ. Occlusion of the macular capillaries in sickle cell hemoglobin C disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1974; 77: 459-461.
 34. Kennedy JJ, Cope CB. Intraocular lesions associated with sickle-cell disease. *Arch. Ophthalmol.* 1957; 58: 163-168.
 35. Hussnain SA, Coady PA, Stoessel KM. Paracentral acute middle maculopathy: precursor to macular thinning in sickle cell retinopathy. *BMJ Case Rep.* 2017.
 36. Lee CM, Charles HC, Smith RT, Peachey NS, Cunha-Vaz JG, Goldberg MF. Quantification of macular ischaemia in sickle cell retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1987; 71: 540-545.
 37. Roy MS, Rodgers G, Gunkel R, Noguchi C, Schechter A. Color vision defects in sickle cell anemia. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 105: 1676-1678.
 38. Roy M, Gunkel R, Rodgers G, Schechter A. Lanthony desaturated panel D15 test in sickle cell patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1988; 226: 326-9.
 39. Spyridon G. Contrast sensitivity in patients with beta-thalassemia major and sickle cell disease under regular transfusions and treatment with desferrioxamine. *Open Ophthalmol. J.* 2010; 4: 39-41.
 40. Chow CC, Genead MA, Anastasakis A, Chau FY, Fishman GA, Lim JI. Structural and functional correlation in sickle cell retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152: 704-711.
 41. Sambhav K, Grover S, Chalam KV. Temporal thinning in sickle cell retinopathy is associated with diminished perfusion on octa and dense scotoma on microperimetry. *Retin. Cases Brief Rep.* 2017; 1. doi:10.1097/ICB.0000000000000610.
 42. Asdourian GK, Goldberg MF. The angiographic pattern of the peripheral retinal vasculature. *Arch. Ophthalmol.* 1979; 97: 2316-2318.
 43. Yannuzzi L A, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, Zang E. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology.* 1986; 93: 611-617.
 44. Sanders RJ. Foveal avascular zone diameter and sickle cell disease. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109: 812.

45. Ali SMA, Khan I, Khurram D, Kozak, I. Ultra-widefield angiography with oral fluorescein in pediatric patients with retinal disease. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136: 593.
46. Chui TYP, Mo S, Krawitz B, Menon NR, Choudhury N, Gan A, Razeen M, Shah N, Pinhas A, Rosen RB. Human retinal microvascular imaging using adaptive optics scanning light ophthalmoscopy. *Int. J. Retin. Vit.* 2016; 2: 11.
47. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, . Optical coherence tomography. *Science (80-.)*. 1991; 254: 1178-1181.
48. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and fourier domain optical coherence tomography. *Opt. Express.* 2003; 11: 2183.
49. Murthy RK, Grover S, Chalam KV. Temporal macular thinning on spectral-domain optical coherence tomography in proliferative sickle cell retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129: 247.
50. Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, Lim, JI. Central macular splaying and outer retinal thinning in asymptomatic sickle cell patients by spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 151, 990-994.e1.
51. Dell'Arti L, Barteselli G, Riva L, Carini E, Graziadei G, Benatti E, Invernizzi A, Cappellini MD, Viola F. . Sickle cell maculopathy: identification of systemic risk factors, and microstructural analysis of individual retinal layers of the macula. *PLoS One.* 2018; 13, e0193582.
52. Sarraf D, Rahimy E, Fawzi AA, Sohn E, Barbazetto I, Zacks DN, Mitra RA, Klancnik JM Jr, Mrejen S, Goldberg NR, Beardsley R, Sorenson JA, Freund KB.. Paracentral acute middle maculopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131: 1275.
53. Ilginis T, Keane PA, Tufail A. Paracentral acute middle maculopathy in sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 614-616.
54. Chen X, Rahimy E, Sergott RC, Nunes RP, Souza EC, Choudhry N, Cutler NE, Houston SK, Munk MR, Fawzi AA, Mehta S, Hubschman JP, Ho AC, Sarraf D. Spectrum of retinal vascular diseases associated with paracentral acute middle maculopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160: 26-34..
55. Hassan M, Sadiq MA, Halim MS, Afridi R, Soliman MK, Sarwar S, Agarwal A, Do DV, Nguyen QD, Sepah YJ1. Evaluation of macular and peripapillary vessel flow density in eyes with no known pathology using optical coherence tomography angiography. *Int. J. Retin. Vit.* 2017; 3: 27.
56. Sanfilippo CJ, Klufas MA, Sarraf D, Tsui I. Optical coherence tomography angiography of sickle cell maculopathy. *Retin. Cases Brief Rep.* 2015; 9: 360-362.
57. Han IC, Tadarati M, Pacheco KD, Scott AW. Evaluation of macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomography angiography in sickle cell disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2017; 177: 90-99.

58. Minvielle, W, Caillaux V, Cohen SY, Chasset F, Zambrowski O, Miere A, Souied EH.. Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 164: 137-144..
59. Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography. *Biomed. Opt. Express.* 2017; 8: 1741.
60. Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Computer-aided classification of sickle cell retinopathy using quantitative features in optical coherence tomography angiography. *Biomed. Opt. Express.* 2017; 8: 4206.
61. Khansari MM, O'Neill W, Lim, J, Shahidi M. Method for quantitative assessment of retinal vessel tortuosity in optical coherence tomography angiography applied to sickle cell retinopathy. *Biomed. Opt. Express.* 2017; 8: 3796.
62. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Lee MT, Chang JS, Licursi M, Briamonte C, Smilow E, Chen RWS. Optical coherence tomography angiography and ultra-widefield fluorescein angiography for early detection of adolescent sickle retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2017; 183: 91-98.
63. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009; 339, b2535-b2535.
64. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* 2008; 61: 344-349.
65. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina. In: *Pediatric Retina.* 2011; 39-65 (Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-642-12041-1_2.
66. Grover S, Sambhav K, Chalam KV. Capillary nonperfusion by novel technology of OCT angiography in a patient with sickle cell disease with normal fluorescein angiogram. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016; 26: 121-123.
67. Jung JJ, Chen MH, Frambach CR, Rofagha S, Lee SS. Spectral domain versus swept source optical coherence tomography angiography of the retinal capillary plexuses in sickle cell maculopathy. *Retin. Cases Brief Rep.* 2018; 12: 87-92.
68. Lim JI, Cao D. Analysis of retinal thinning using spectral-domain optical coherence tomography imaging of sickle cell retinopathy eyes compared to age- and race-matched control eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 192: 229-238.
69. Edington GM, Sarkies JWR. Two cases of sickle-cell anaemia associated with retinal microaneurysms. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952; 46: 59-62.
70. Clarkson JG. The ocular manifestations of sickle-cell disease: a prevalence and natural history study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1992; 90: 481-504.
71. Knapp JW. Isolated macular infarction in sickle cell (Ss) disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1972; 73: 857-859

72. Mathew R, Bafiq R, Ramu J, Pearce E, Richardson M, Drasar E, Thein SL, Sivaprasad S. Spectral domain optical coherence tomography in patients with sickle cell disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99: 967-972.
73. Jin J, Miller R, Salvin J, Lehman S, Hendricks D, Friess A, Libfraind L. Funduscopic examination and SD-OCT in detecting sickle cell retinopathy among pediatric patients. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2018; 22: 197-201.
74. Leitão Guerra RL, Salles C. Sickle cell retinopathy diagnosis criteria and classification. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2018. doi:10.1016/j.jaapos.2018.07.345.
75. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, Shi Y, Wang RK. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 60: 66-100.

ANEXOS

Anexo A – Artigo publicado: Terminologies regarding sickle cell retinopathy

Clinical Hemorheology and Microcirculation 71 (2019) 499–500
 DOI 10.3233/CH-180462
 IOS Press

499

Letter to the Editor

Terminologies regarding sickle cell retinopathy

Ricardo Luz Leitão Guerra^{a,b,*}, Mateus Abdalla Bastos^c and Cristina Salles^a

^a*Bahiana's School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil*

^b*Clínica de Olhos Leitão Guerra, Salvador, Brazil*

^c*Hospital de Olhos Centro Brasileiro da Visão, Brasília, Brazil*

Dear Editor,

We read the article by Beral and associates with great interest. The study showed that that retinopathy and maculopathy are common in sickle cell disease (SCD) and found no association with hematological parameters, blood rheology or genotype [1].

We have some considerations that might help understanding the study.

Retina is a complex intraocular anatomic structure responsible for initiating the visual process [2]. It can be anatomically divided in posterior pole and peripheral retina and, Macula is a 4.5–6 mm area present in the posterior pole [2]. The terms Retinopathy and Maculopathy are general and refer respectively to disease of the retina and disease of the macula.

Since Goldberg's classification of sickle cell retinopathy (SCR) in 1971, it's the gold standard for fundoscopic diagnosing and classification of the disease [3, 4]. The first description of the macular ischemic involvement in SCD was in 1972 but traction maculopathy was already described related to proliferative SCR [5]. In other words, maculopathy is part of SCR and a correlation between the peripheral vascular nonperfusion and the macular vessel density was already proven [6].

In their article, Beral and colleagues used the terminology "Retinopathy" and "Maculopathy" as two different diseases and did not describe the diagnostic criteria used neither the classification of both. We understood that they applied "Retinopathy" as the peripheral vascular alterations and "Maculopathy" as the macular ischemic impairment but we are not sure what stage of peripheral retinopathy nor what OCT finding were consider for the diagnosis.

It's also known that fluorescein angiography (FA) can detect a higher stage of peripheral SCR when compared to clinical evaluation [7] and that Optical Coherence Tomography (OCT) is more sensitive than fundus examination in detecting sickle cell maculopathy [8]. Beral and colleagues used a high-sensitive method for detecting macular involvement and a less sensitive method to detect the peripheral disease and, there is no further information about the details of this tests in their article. We would be pleased to read more about the study methodology regarding ophthalmological evaluation.

*Corresponding author: Ricardo Luz Leitão Guerra, Rua Catarina Paraguaçu, n08 – Graça Salvador (BA) – CEP: 40.150–200, Brazil. Tel.: +55 71 988228813; E-mail: ricardo@leitaoguerra.com.br.

We also would like to add that Dell'Arti et al. performed a similar study using OCT technology aiming to identify systemic risk factors for sickle cell maculopathy [9]. They conclude that chronic chelation therapy and, potentially, high levels of HbF were described as possible protective factors for the presence of sickle cell maculopathy [9].

We believe that the considerations highlighted above might enrich the valuable scientific information assembled by Beral and colleagues and hope for reading more from their study.

We celebrate Beral and colleagues for the presentation and offer our respects.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

- [1] Beral L, Lemonne N, Romana M, Charlot K, Billaud M, Acomat M, et al. Proliferative retinopathy and maculopathy are two independent conditions in sickle cell disease: Is there a role of blood rheology? 1. *Clin Hemorheol Microcirc* [Internet]. 2018;1-9. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/CH-180412>
- [2] Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and Physiology of the Retina. In: *Pediatric Retina* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. pp. 39-65. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12041-1_2
- [3] Goldberg MF. Classification and Pathogenesis of Proliferative Sickle Retinopathy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc. 1971;71(3):649-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5546311>
- [4] Leitão Guerra RL, Salles C. Sickle cell retinopathy diagnosis criteria and classification. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 2018. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1091853118304968>
- [5] Goldberg MF. Natural History of Untreated Proliferative Sickle Retinopathy. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1971;85(4):428-37. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=630207>
- [6] Han IC, Linz MO, Yan T, Liu A, Zhang AY, Tian J, et al. Correlation of Ultra-Wide field Fluorescein Angiography and OCT Angiography in Sickle Cell Retinopathy. *Ophthalmol Retin* [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2017;1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.10.011>
- [7] Cho M, Kiss S. Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina* [Internet]. 2011;31(4):738-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21836403>
- [8] Jin J, Miller R, Salvin J, Lehman S, Hendricks D, Friess A, et al. Funduscopic examination and SD-OCT in detecting sickle cell retinopathy among pediatric patients. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;22(3):197-201.e1.
- [9] Dell'Arti L, Barteselli G, Riva L, Carini E, Graziadei G, Benatti E, et al. Sickle cell maculopathy: Identification of systemic risk factors, and microstructural analysis of individual retinal layers of the macula. Lewin AS, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(3):e0193582. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0193582>

Anexo B – Artigo publicado: Sickle cell retinopathy: What we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review.

Blood Reviews 35 (2019) 32–42



Contents lists available at ScienceDirect

Blood Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/blre



Review

Sickle cell retinopathy: What we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review



Ricardo Luz Leitão Guerra^{a,b,*,1}, Cezar Luz Leitão Guerra^a, Mariana Gouveia Bastos^a, André Hasler Príncipe de Oliveira^c, Cristina Salles^b

^a Department of Ophthalmology, Clínica de Olhos Leitão Guerra, Rua Catharina Paraguaçu, nº 08, Graça, 40150-200 Salvador, BA, Brazil

^b Postgraduate course, Bahiana School of Medicine and Public Health, Av. Dom João VI, 275, Brotas, 40290-000 Salvador, BA, Brazil

^c Department of Ophthalmology, André Príncipe – Oftalmologia de Referência, Edif Vitraux, R. Sol Nascente, 43, Garibaldi, 41940-457 Salvador, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

OCT angiography
Optical coherence tomography angiography
Sickle cell anemia
Sickle cell disease
Sickle cell maculopathy
Sickle cell retinopathy

ABSTRACT

For over four decades, efforts have been underway for the evaluation of sickle cell retinopathy (SCR) in an attempt to identify peripheral high-risk vascular abnormalities based on Goldberg's classification (gold-standard) (1971). The macula is an area in the center of the retina that is responsible for high-resolution central vision and is also affected in SCR. With the development of new technologies for retinal imaging, the macula became a main focus of interest in the study of sickle cell disease (SCD). Optical coherence tomography angiography is a modern non-invasive method that allows qualitative and quantitative analysis of the retinal vascular network in the macular region. We identified 86 studies on SCD and optical coherence tomography angiography. Of those, 12 met the inclusion criteria for this systematic review. The prevalence of sickle cell maculopathy was 45.6% in the SCD population and it increased with age. We present the main vascular findings and discuss visual impairment and pathophysiology, genotypes, and peripheral high-risk vascular abnormalities. The role of the hematologist, general practitioner, and pediatrician in treatment is also reviewed.

1. Introduction

Sickle cell retinopathy (SCR) is characterized by retinal vascular changes occurring due to sickle cell disease (SCD) [1]. Under hypoxia, erythrocytes become sickle-shaped, causing vaso-occlusive complications that may occur in the peripheral retina [2] or in the macula [3] (the area responsible for high-resolution central vision). Secondary angiogenesis due to retinal ischemia can cause peripheral neovascularization so called proliferative SCR [1,3].

The clinical staging classification for SCR was proposed by Goldberg in 1971 [4]. According to Goldberg's classification, SCR can be divided into five stages by chronological order of appearance, from definitive arteriolar occlusions to retinal detachment and vision loss. At that time their study focused on the peripheral changes, and there is no mention of macular findings [4].

Fluorescein angiography (FA) is an invasive method that uses an

intravenous fluorophore (fluorescein sodium) and a camera to analyze retinal circulation [5,6]. FA has been used as the gold standard examination for the study of retinal vascular diseases for over four decades [4], and its findings in the macula of patients with SCR have been well described in the literature since 1976 [7]. This method provides a set of two-dimensional images [8] and, although the retina is an almost transparent structure, comparative findings have suggested that the deep capillary network is not well visualized by FA [5].

The development of new technologies for retinal examination has improved the accuracy of diagnosis and understanding of diseases [9]. This has led to a renewed interest in studying the macula of patients with SCD in current years [10].

A relatively new method, spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) allows a “live biopsy” of the retina. With SD-OCT, it has been possible to identify high rates of macular anatomic abnormalities (macular thinning) in patients without visual impairment [11].

Abbreviations: SCR, Sickle cell retinopathy; SCD, Sickle cell disease; FA, Fluorescein angiography; SD-OCT, Spectral-domain optical coherence tomography; DCP, Deep capillary plexus; OCTA, Optical coherence tomography angiography; SCM, Sickle cell maculopathy; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses; STROBE, STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; SCP, Superficial capillary plexus; FAZ, Foveal avascular zone; MVD, Mean vascular density

* Corresponding author at: Rua Catharina Paraguaçu, nº 08, Graça, 40150-200 Salvador, BA, Brazil.

E-mail addresses: ricardo@leitaoguerra.com.br (R.L. Leitão Guerra), cezar@leitaoguerra.com.br (C.L. Leitão Guerra).

¹ The work was performed at Bahiana School of Medicine and Public Health (Salvador, Brazil) as part of the Master's degree program of the first author.

<https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.03.001>

0268-960X/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

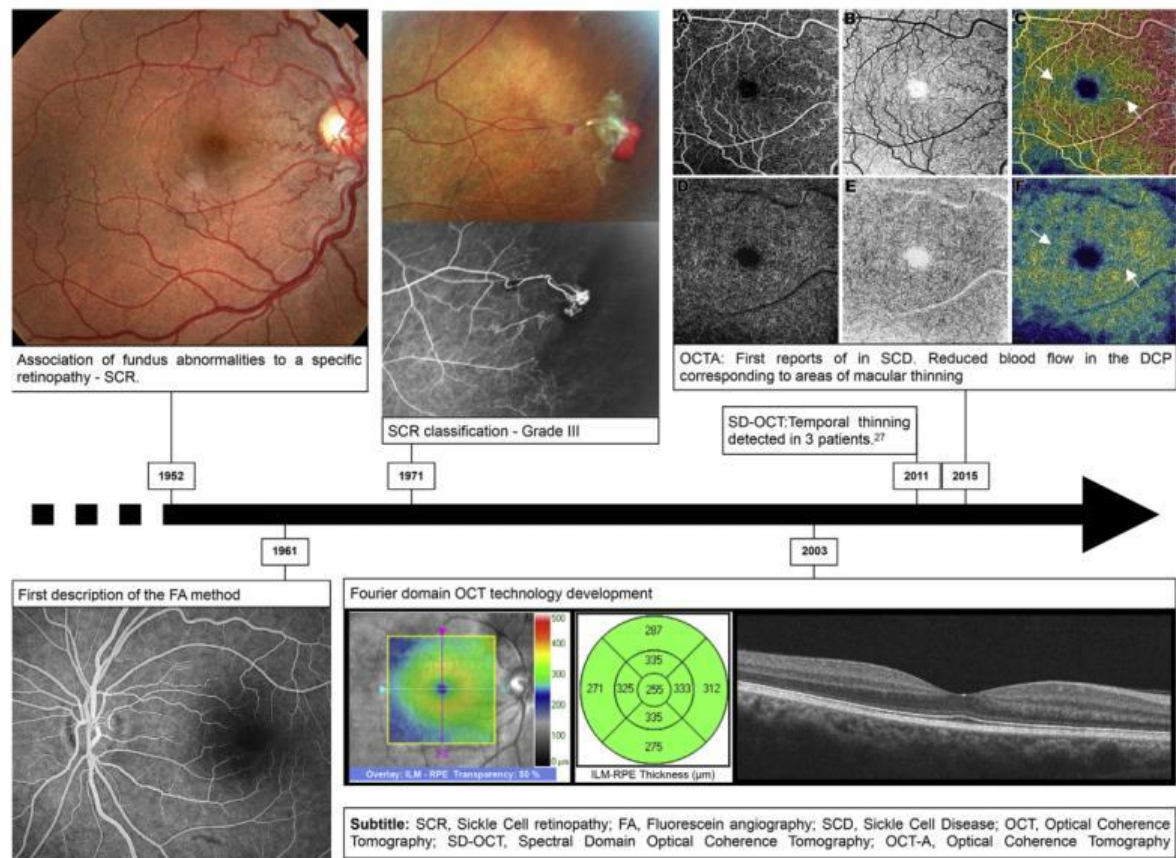


Fig. 1. Timeline of the development of new retina imaging technologies and their application in sickle cell disease. **1951**, first description of sickle cell-related retinopathy. Color fundus photography presenting vascular tortuosity. **1961**, introduction of fluorescein angiography. A regular angiogram is presented. **1971**, proposal of Goldberg's sickle cell retinopathy (SCR) classification. Color photography and angiogram of a peripheral neovascularization (stage 3 disease). **2003**, development of Fourier-domain optical coherence tomography (OCT) technology, which allowed the development of spectral-domain OCT and OCT angiography. Normal macular thickness maps and B-scan ("live biopsy"). **2015**, first report of OCT angiography in SCR. The image shows the macula of a patient with asymptomatic SCD. Superficial capillary plexus presented in black and white (A), inverted color (B), and vascular density (C) maps. Blue-green areas temporal and nasal to the macula represent reduced vascular density. Those areas can be also noticed in the deep capillary plexus in black and white (D), inverted color (E), and vascular density (F) maps. An arrow indicates the areas of reduced vascular density in the vascular density map of both superficial and deep capillary plexus. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

SD-OCT adds useful information because even patients in the same clinical stage of the disease can be differentiated based on macular thickness [11]. SD-OCT has also helped understand that the pathophysiology of macular thinning in SCD appears to be related to retinal deep capillary plexus (DCP) occlusions [12].

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a modern, non-invasive method whereby optical coherence tomography (optical interferometry) is used to study the retinal vascular structure [8]. OCTA allows qualitative and quantitative analysis of the retinal vascular structure in the macular region within seconds [8]. In addition to not using contrast, OCTA allows the vascular structure of the different retinal histological layers (such as DCP) to be analyzed separately [8]. Moreover, OCTA can detect vascular abnormalities even in patients presenting normal FA [13].

A timeline of the development of new retinal imaging technologies and their application in SCD is shown in Fig. 1. The display of an OCTA device (Trinton, Topcon, Japan) during the analysis of a patient with asymptomatic SCD is presented in Fig. 2.

Recent studies have described retinal changes detected by OCTA in

patients with SCD. The first cases were published in 2015 [14,15] and the study with the largest number of participants ($n = 46$) was published in 2017 [16].

The purpose of this systematic review was to collect and evaluate the main OCTA findings of the retina in patients with SCD and the prevalence of sickle cell maculopathy (SCM) using OCTA as the diagnostic test.

2. Methods

2.1. Search strategy

We searched the MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Virtual Health Library, BRAVS library (Brazilian Retina and Vitreous Society), and ONE network (American Academy of Ophthalmology) electronic databases using a combination of descriptors, including Medical Subject Headings and Descriptors in Health Sciences terms, as well as contractions of descriptors.

The systematic review was not restricted to English publications;

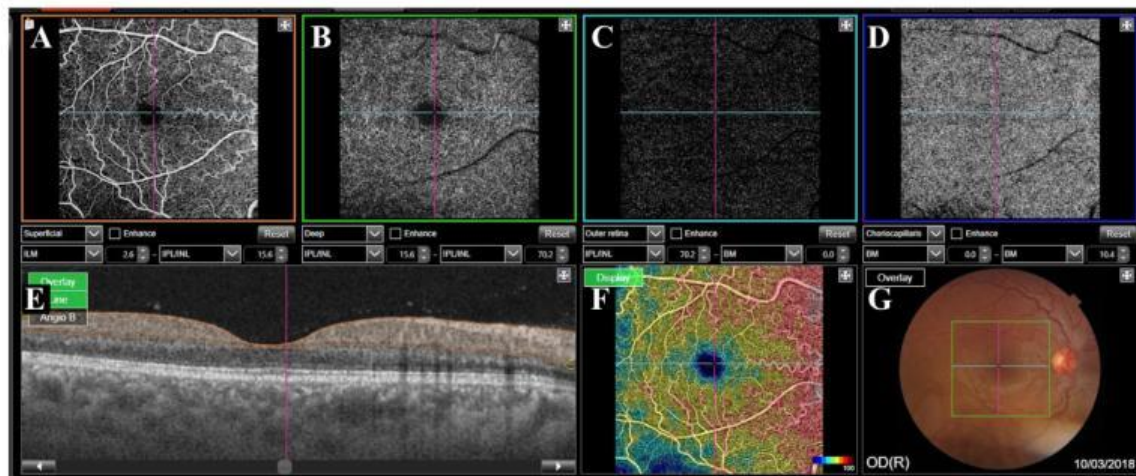


Fig. 2. Optical coherence tomography (OCT) angiography display (Trinton, Topcon, Japan) of the macula of a patient with asymptomatic sickle cell disease. (A) Superficial capillary plexus; (B) deep capillary plexus; (C) outer retina; (D) choriocapillaris; (E) OCT B-scan presenting the segmentation of the analyzed area (orange); (F) vascular density map of the selected area; (G) analyzed area represented over the patient's color fundus photography. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

studies written in Portuguese and Spanish were also included. The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) document [17] was used as a guide for the systematic review. Terms used for the search were related to the studied population (“sickle cell” OR “sickle cell disease” OR “sickle cell anemia” OR “sickle cell retinopathy” OR “sickle” OR “sickle cell maculopathy”) and to the intervention performed (“optical coherence tomography angiography” OR “optical coherence tomography angiography OCTA” OR “OCT A” OR “OCT angiography”).

Finally, references found in the articles identified by the search strategy were also manually searched to improve the review.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria were: randomized clinical trials, clinical trials, observational studies, case reports and case series, abstracts published in scientific journals, case reports, letters to the editor, and publications in conference proceedings.

Criteria for exclusion were as follows: lack of stratification of results of the analyzed population, lack of a description of the results of the intervention, and lack of sufficient information for the analysis.

2.3. Study identification and selection

Two independent authors separately read the titles and abstracts of each pre-selected paper to identify studies that met the inclusion criteria. The articles were then read in full separately by the same authors who made the selection, to confirm that the criteria of the systematic review were met. Any differences between the authors were resolved through discussion and dialogue and, in the case of persistent disagreement, a third author was involved.

2.4. Data extraction

Two authors collected the data using a pre-defined collection form. A third, independent author reviewed the extracted data.

The characteristics of the extracted studies included date of publication, geographical origin, title, study design, presence of a control group, other interventions performed, supervision, and financing.

Data on the participants of each study were retrieved, including the number of participants, number of eyes studied, sex, mean age, type of sickle disease (genotype), and disease classification (including Goldberg classifications [4] and the presence or absence of proliferative lesions [16]), in addition to the number of participants and mean age of the control group.

The intervention characteristics included the apparatus used, manufacturer, place of manufacture, size of the macular scan area, software used for analysis of results, diagnostic criteria, prevalence of SCM (general and subdivided by sex, age, genotype, and retinopathy stage classification), main qualitative features and their respective frequencies, quantitative features of results and their mean values, location of findings in relation to the center of the macula (fovea, parafovea, and perfovea), topography of findings in quadrants (temporal, superior, inferior, and nasal), and anatomical location of the findings according to the capillary plexuses (superficial or deep).

2.5. Analysis of study quality

The methodological quality of the studies included in this review was evaluated according to the STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) recommendations [18].

2.6. Analysis and standardization of results

The data collected were standardized and subdivided by two authors independently. Goldberg classifications [4] in the articles were used to subdivide sickle cell retinopathy into non-proliferative (stages 1 and 2) and proliferative (stages 3, 4 and 5) types, and subsequent analysis was performed according to Han et al. [16]

For the prevalence study, maculopathy was considered as any vascular changes in the anatomical macula region (6 mm in diameter, with the center located in the foveal region), as identified by OCTA [19]. For this analysis, case reports were excluded. All articles were considered to determine the main findings of the examination.

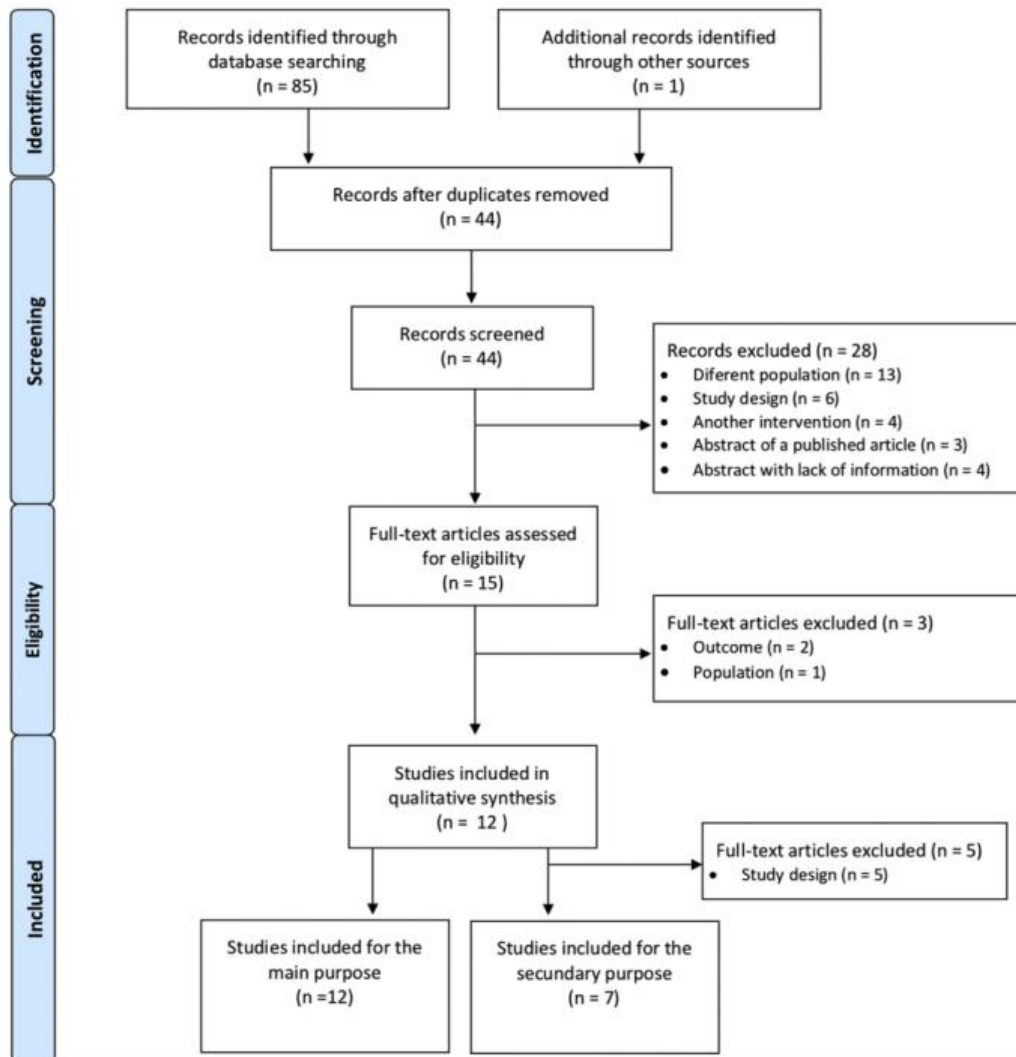


Fig. 3. Flow diagram of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses.

3. Results

3.1. Identification and selection of studies

Of the 86 references obtained using the search strategy, 15 complete texts were selected for full reading. Of these, three studies were excluded: one because the outcome evaluated was not relevant to our review, one because the outcome was not limited to the studied population, and the third because the studied population was different.

Finally, 12 studies met the inclusion criteria for this systematic review (Fig. 3). Five of these were excluded from the prevalence analysis because of the study design (case report).

3.2. General characteristics of the selected studies

The main features of the studies included in the systematic review are reported in Table 1. The sample sizes ranged from 1 to 46 participants ($n = 133$), and although one study did not disclose the mean age

of the participants, the others had a mean age of 28.1 years. One study exclusively evaluated children and adolescents [20].

Four studies used a control group [13,20–22]. Only one case report used swept-source technology for image acquisition [12]. The size of the studied area in the retina (scan area) was not reported in two studies [14,15], whereas in the others, it ranged from 3 mm × 3 mm to 12 mm × 12 mm.

The compliance of the observational studies with the STROBE recommendations was evaluated and is described in Table 2.

3.3. Characteristics of the studied population

The main characteristics of the studied population are presented in Table 3. The number of eyes studied ranged from one to 82 ($n = 242$). Four studies evaluated only male patients [10,12,14,22] and one study did not detail the sex proportion in the studied sample [21]. The remaining studies included patients of both sexes, with four studies comprising mostly men [2,13,15,23] and three comprising mostly

Table 1
Characteristics of the included studies.

Reference	Country	Year	Sample size n (eyes)	Mean age (years)	Study design	Control group	OCTA device	Technology	Scan area (mm)
Han et al. [16]	USA	2017	46 (82)	35.5	Cross sectional (prospective)	No	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	3 × 3; 6 × 6
Han et al. [24]	USA	2017	19 (36)	30.8	Cross sectional (prospective)	No	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	3 × 3
Alam et al. [21]	USA	2017	18 (32)	40	Cross sectional (prospective)	Yes	AngioVue (OPTOVUE, Fremont, CA, USA)	SD-OCT	3 × 3
Pahl et al. [20]	USA	2017	16 (32)	14.9	Cross sectional (prospective)	Yes	Cirrus HD-OCT 5000 with Angioflex OCT Angiography	SD-OCT	3 × 3; 6 × 6; 8 × 8
Falavarjani et al. [2]	USA	2016	10 (18)	36.8	Cross sectional (retrospective)	No	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	3 × 3
Minvielle et al. [13]	France	2016	09 (18)	41	Cross sectional (retrospective)	Yes	AngioVue, RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	3 × 3
Han et al. [15]	USA	2015	05 (10)	37.6	Cross sectional (prospective)	No	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	NA
Martin et al. [10]	France	2017	3 (6)	NA	Case report	No	Optovue RTVue XR100 Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	6 × 6
Sambhav et al. [23]	USA	2017	3 (3)	19	Case report	No	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	8 × 8
Jung et al. [12]	USA	2018	2 (2)	33.5	Case report	No	OCTA, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA	SD-OCT	6 × 6
Grover et al. [22]	USA	2016	1 (1)	19	Case report	Yes	Investigational prototype, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA	SS-OCT	12 × 12
Sanfilippo et al. [14]	USA	2015	1 (2)	33	Case report	No	Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	8 × 8
							AngioVue, RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA	SD-OCT	NA

OCTA, Optical coherence tomography angiography; NA, not available; SD-OCT, Spectral-domain optical coherence tomography; SS-OCT, Swept-source optical coherence tomography.

women [16,21,24].

One study did not classify the sample according to genotype [21]. Only one study had a majority of SC genotype patients [13], whereas the others had a majority of SS genotype patients. Of the 115 participants in the studies that described the genotype, 75 (65.2%) had SS genotype, 32 (27.8%) had SC genotype, 7 (6.1%) had S-thalassemia genotype, and 1 (0.9%) carried the sickle cell trait.

The classification of retinopathy as proposed by Goldberg et al. [4] was not described in three articles [16,21,23]. Of the 125 eyes included in the studies that described the degree of SCR, 27 (21.6%) showed no signs of retinopathy, 73 (58.4%) had non-proliferative retinopathy, and 25 (20%) had proliferative retinopathy.

3.4. Prevalence of SCM

The prevalence of maculopathy in SCD, as well as the results subdivided by genotype and classification of retinopathy, are presented in Table 4. Seven studies were included in the analysis and the number of eyes studied ranged from 10 to 82 ($n = 226$). The prevalence of SCM was 37.8% in the study with the largest number of participants [16], 20% in a study restricted to a population below 18 years of age and with the lowest mean age [20], and 100% in the study with the highest mean age [13]. Two studies did not present data for comparison [21,24].

Of the total eyes included in studies with available data ($n = 158$), 72 eyes (45.6%) presented maculopathy. When analyzing adult data only ($n = 128$), the prevalence of maculopathy rose to 51.6% (66 eyes). The mean age of the individuals included in these studies ranged from 35.5 to 41 years old.

Three studies stratified results by genotype and by retinopathy classification [13,15,16]. One study [16] that presented frequencies provided incoherent results. In presenting the stratified results according to retinopathy classification, the sum of the cases identified was greater than the total number of affected eyes described in the article.

3.5. OCTA: qualitative evaluation

The main qualitative findings in patients with SCD were as follows: presence of areas of nonperfusion in the superficial capillary plexus (SCP) and DCP, irregularity of the foveal avascular zone (FAZ), increased FAZ, increased vascular tortuosity, and increased vascular diameter.

The temporal region was the most affected area in all of the evaluated studies. The findings, frequencies, and articles are listed in Table 5. One study [21] did not present results as frequencies.

The presence of nonperfusion areas in the SCP was the most frequent change (36 eyes) and DCP nonperfusion areas was the finding described in the largest number of studies (eight studies).

3.6. OCTA: Quantitative evaluation

Flow area represented by the percent (%) of mean vascular density (MVD) in the SCP and DCP, subdivided by macular anatomic region, genotype, and retinopathy classification, is listed in Table 6.

Only one study [13] compared the MVD with a control group and reported a decrease in vascular density in the parafoveal region in patients with SCD. Two studies presented a complete subgroup analysis [16,24]. Patients with SS genotype presented higher MVD value than patients with SC genotype in all macular anatomic regions except for the fovea, in both SCP and DCP. Regarding SCR classification, proliferative disease presented lower MVD rates than non-proliferative disease, except for foveal DCP.

The parafovea was the most studied region, with MVD values ranging from 41.5% to 54.5% (control group = 58%) in the SCP and from 36.5% to 58.6% (control group = 54%) in the DCP.

The flow and non-flow areas (mm [2]) in the SCP and DCP,

Table 2
Methodological compliance according to Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations.

Item	Item number	STROBE guidelines	Han et al 2017 (16)	Han et al 2017 (24)	Alam et al 2017 (21)	Pahl et al 2017 (20)	Falavarjani et al 2016 (2)	Minvielle et al 2016 (13)	Han et al 2015 (15)
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	+	+	-	+	+	+	-
Introduction									
Background rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	+	+	+	+	+	+	+
Objectives	3	State specific objectives, including any pre-specified hypotheses	+	+	+	+	+	+	+
Methods									
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	+	+	-	+	+	+	+
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	-	-	-	+	+	+	+
Participants	6	Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	+	+	-	+	+	+	-
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	+	+	+	+	+	+	-
Data source/measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	+	+	+	+	+	+	+
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	-	+	-	+	+	-	-
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	-	-	-	-	-	-	-
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why	+	+	+	+	+	+	-
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	+	+	+	-	+	+	-
Results									
Participants	13	(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	+	+	+	+	+	+	+
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	+	+	-	+	+	+	+
Outcome data	15	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	+	+	+	+	+	+	+
Main results	16	(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	+	+	+	+	+	+	+
Other analyses	17		+	+	+	+	+	+	+

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Item	Item number	STROBE guidelines	Han et al 2017 (16)	Han et al 2017 (24)	Alam et al 2017 (21)	Pahl et al 2017 (20)	Falavarjani et al 2016 (2)	Minvielle et al 2016 (13)	Han et al 2015 (15)
Discussion									
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	+	+	+	+	+	+	+
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	+	+	-	+	+	+	+
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	+	+	-	+	+	+	+
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	+	+	-	+	+	+	+
Other information									
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	+	+	+	-	-	-	-

+, The study meets the criteria; -, The study does not meet the criteria.

Table 3 Characteristics of the studied populations.

Reference	Sample	Mean age	Gender		Genotype				Goldberg's SCR classification					Retinopathy classification				Control group	
			Men	Women	SS	SC	SThal	AS	Absent	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Absent	NP	P	n	n (%)
Han et al. [16]	46	35.5	18 (39.1)	28 (60.9)	27 (58.7)	14 (30.4)	4 (8.7)	1 (2.2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
Han et al. [24]	19	36	9 (47.4)	10 (52.6)	14 (73.7)	4 (21.1)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	4 (11.1)	23 (63.9)	8 (22.2)	1 (2.8)	NA	NA	NA	9 (25)	0	0
Alam et al. [21]	18	32	7 (38.9)	11 (61.1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13 (NA)	0
Pahl et al. [20]	16	32	NA	NA	10 (62.5)	5 (31.3)	1 (6.3)	0 (0)	22 (68.8)	0 (0)	10 (31.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (68.8)	10 (31.3)	0 (0)	5 (NA)	0
Falavarjani et al. [2]	10	18	3 (30)	3 (30)	6 (60)	3 (30)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	4 (22.2)	8 (44.4)	6 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (66.7)	6 (33.0)	0	0
Minvielle et al. [13]	9	18	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (55.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (33.3)	8 (44.4)	4 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (77.8)	4 (22.2)	5 (9)	0
Han et al. [15]	5	10	3 (60)	2 (40)	4 (80)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	4 (40)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	4 (40)	0 (0)	4 (40)	0	0
Martin et al. [10]	3	6	3 (100)	0	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0	0
Sambhav et al. [23]	3	19	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
Jung et al. [12]	2	2	2 (100)	0	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0	0
Grover et al. [22]	1	19	1 (100)	0	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (1)	0
Sanfilippo et al. [14]	1	2	1 (100)	0	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0	0

NA, not available, SCR, Sickle cell retinopathy; NP, non proliferative; P, Proliferative;

Table 4
Prevalence of sickle cell disease maculopathy.

Reference	Sample (eyes)	Geral n (%)	Genotype			Retinopathy classification	
			SS	SC	Sthal	NP	P
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Han et al. [16]	82	31 (37,8)	20 (40)	10 (41,7)	1 (16,7)	18 (32,1)	14 (53,8)
Han et al. [24]	36	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Alam et al. [21]	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pahl et al. [21]	30	6 (20)	NA	NA	NA	NA	NA
Falavarjani et al. [2]	18	12 (66,7)	NA	NA	NA	NA	NA
Minvielle et al. [13]	18	18 (100)	10 (100)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	14 (100)
Han et al. [15]	10	5 (50)	4 (50)	1 (50)	0 (0)	4 (66,7)	1 (25)

NA, not available; NP, non proliferative; P, proliferative.

Table 5
Main optical coherence tomography angiography findings in patients presenting with sickle cell disease maculopathy.

OCTA finding	Reference	Sample (eyes)	Frequency n (%)
Non-flow area in the superficial CP			
Pahl et al. [20]		30	6 (20)
Falavarjani et al. [2]		18	10 (55,6)
Minvielle et al. [13]		18	13 (72,2)
Sambhav et al. [23]		3	3 (100)
Jung et al. [12]		2	2 (100)
Grover et al. [22]		1	1 (100)
Sanfilippo et al. [14]		1	1 (100)
Non-flow area in the deep CP			
Pahl et al. [20]		30	6 (20)
Falavarjani et al. [2]		18	10 (55,6)
Minvielle et al. [13]		18	5 (27,8)
Martin et al. [10]		6	6 (100)
Sambhav et al. [23]		3	3 (100)
Jung et al. [12]		2	2 (100)
Grover et al. [22]		1	1 (100)
Sanfilippo et al. [14]		1	1 (100)
FAZ irregularity			
Falavarjani et al. [2]		18	6 (33,3)
Minvielle et al. [13]		18	15 (83,3)
Alam et al. [21]		32	NA
FAZ enlargement			
Minvielle et al. [13]		18	18 (100)
Alam et al. [21]		32	NA
Increased vascular tortuosity			
Alam et al. [21]		32	NA
Increased vascular diameter			
Alam et al. [21]		32	NA

OCTA, Optical coherence tomography angiography; CP, capillary plexus; FAZ, Foveal avascular zone; NA, Not available.

subdivided by genotype and retinopathy classification, are listed in Table 7. Two studies [13,21] performed a comparison with a control group and reported an increase in the non-flow area in patients with SCD. A smaller increase was also observed in the non-flow area in the SCP [13,16,21]. Only one study presented the results subdivided by genotype and retinopathy classification [16]. Larger non-flow area was found in SC genotype and in proliferative disease.

One study [21] did not present mean values for results other than the flow loss area in the SCP and DCP. In this study, comparison with the control group revealed a 16.56% increase in vascular tortuosity, a 29.4% increase in vascular diameter, a 2.49% decrease in the vascular perimeter index, an 52% increase in the FAZ in the SCP, a 53% increase in the FAZ in the DCP, and an increase of up to 36% in FAZ irregularity [21].

4. Discussion

This systematic review collected information from 12 articles, totaling 242 eyes of 133 patients. Among these studies, seven were cross-sectional and five were case reports; ten were conducted in the United States and two in France. We were able to determine the prevalence of maculopathy and the main OCTA findings in the SCD population. However, subgroup analysis was limited because of the absence of certain information in some of the studies.

4.1. Prevalence of SCM

SCM is usually asymptomatic until a substantial macular involvement occurs. This lack of visual impairment is a limitation for the early detection by functional tests such as visual acuity [25,26], contrast sensitivity [26], and the color vision test [27].

Macular vascular network alterations can be identified by a physician during retinal examination. The first description of macular vascular network alterations dates from 1952 [28]. However, there are small abnormalities that are impossible to be clinically identified. This might be the reason why Goldberg [4], in his most important SCR research, and Clarkson et al. [29], in a prevalence and natural history study, did not mention ischemic maculopathy in their samples at that time.

FA capability in detecting ischemic vascular alteration of the macula in SCD was first described in 1972 [30]. Further study using FA reported a frequency of SCM of 21.5% in patients with SCD [31]. SD-OCT is a reproducible and quantitative way to evaluate macular structural abnormalities. Using SD-OCT, the frequency of macular abnormalities in patients with SCD was found to range from 44% [32] up to 60% [33]. In children, SD-OCT was proven to be more sensitive than fundus examination, and was able to detect SCM earlier [34,35].

The present review showed a prevalence of 45.6% for SCM in the SCD population. The prevalence rose to 51.6% when children and adolescents were excluded from the analysis. OCTA macular microangiopathy detection in the included studies ranged from 20% (for patients under 18 years old) to 100% (in the population with the highest mean age: 41 years old). An association between macular impairment and age has been already observed and probably suggests worsening ischemia over time [11].

The high rates of maculopathy detected by OCTA can be explained by the capability of OCTA to detect both superficial and DCP lack of perfusion even before retinal thinning onset. Aging is a well-known risk factor for SCD complications such as SCR (both in peripheral retinopathy [29] and maculopathy [11]). The heterogeneity of the samples of the current review appears to be age-related; however, other causes should not be ruled out.

Table 6
Flow area (%) by anatomical site.

Anatomical site	Reference	General	Genotype			Retinopathy		Control group
			SS	SC	Sthal	NP	P	
Superficial CP								
3 mm × 3 mm								
Han et al. [16]		50.52	51.15	49.5	NA	51.02	49.23	NA
Han et Al [24]		51.7	52.1	50.6	52.2	52.2	50.4	NA
Fovea								
Han et al. [16]		27.81	27.51	28.43	NA	27.95	27.87	NA
Han et Al [24]		27.5	27.1	29.3	25.3	27.7	26.8	NA
Parafovea								
Han et al. [16]		52.64	53.39	51.44	NA	53.22	51.09	NA
Han et Al [24]		54	54.4	52.6	54.4	54.5	52.6	NA
Falavarjani et al. [2]		54.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Minvielle et al. [13]		41.5	NA	NA	NA	NA	NA	58
Temporal								
Han et al. [16]		51.27	52.28	49.34	NA	52.22	48.87	NA
Han et Al [24]		53	53.4	51.4	53.3	53.8	50.6	NA
Superior								
Han et al. [16]		53.43	53.99	52.86	NA	53.73	52.47	NA
Han et Al [24]		55.2	55.4	54.1	56.1	55.3	54.8	NA
Nasal								
Han et al. [16]		52.16	53.01	50.57	NA	52.85	49.91	NA
Han et Al [24]		53.3	53.6	52.3	53.3	53.8	51.7	NA
Inferior								
Han et al. [16]		53.69	54.26	52.97	NA	54.07	53.07	NA
Han et Al [24]		54.7	55.3	52.7	54.8	55.2	53.2	NA
Deep CP								
3 mm × 3 mm								
Han et al. [16]		54.36	55.05	52.41	NA	55.21	52.19	NA
Han et Al [24]		54.9	55.5	53.2	53.3	55.6	52.8	NA
Fovea								
Han et al. [16]		26.45	26.05	27.52	NA	26.29	27.14	NA
Han et Al [24]		25.2	24.9	26.5	23.5	25.4	24.5	NA
Parafovea								
Han et al. [16]		57.22	58.05	54.91	ND	58.24	54.52	NA
Han et Al [24]		58.1	58.8	55.9	56.1	59	55.5	NA
Falavarjani et al. [2]		58.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Minvielle et al. [13]		36.5	NA	NA	NA	NA	NA	54
Temporal								
Han et al. [16]		56.02	56.95	53.38	NA	57.3	52.69	NA
Han et Al [24]		57.5	58	55.9	56.3	58.5	54.3	NA
Superior								
Han et al. [16]		57.73	58.47	55.94	NA	58.75	55.08	NA
Han et Al [24]		59	59.8	57.1	55.4	59.8	56.4	NA
Nasal								
Han et al. [16]		56.9	58	54.14	NA	57.97	53.63	NA
Han et Al [24]		57.4	57.9	56.3	55.3	58.2	56.4	NA
Inferior								
Han et al. [16]		58.22	58.78	56.16	NA	58.93	56.66	NA
Han et Al [24]		58.6	59.5	55.8	54.8	59.3	56.5	NA

CP, Capillary plexus; NP, Non proliferative; P, Proliferative; NA, Not available.

4.2. OCTA: qualitative findings

OCTA is superior to FA in the detection of macular microangiopathy in patients with SCD, even in those who do not present any signs of SCR [13,22]. Qualitative OCTA findings associated with SCR were as follows: areas of nonperfusion in the SCP and DCP, irregularity and increase in the FAZ, increase in vascular diameter, and increase in vascular tortuosity. The changes occurred mainly in the macula's temporal area.

Retinal vascular anatomic features have to be considered to gain an understanding of the pathophysiology of SCR. Farther from the central retinal artery, retinal capillaries become thinner and have a greater predisposition for occlusions [36]. Occlusions may also occur in a watershed zone near the horizontal raphe (line of demarcation, on the temporal side of the macula, which separates nerve fibers and vascular network from the upper and lower retina) [36]. This could be the reason why the temporal area was the most affected area [24,36].

4.3. OCTA: quantitative findings

The interest in studying the quantitative features of SCM dates back to the 1980s [31]. However, the study was limited until the advent of SD-OCT. [10]

The main quantitative OCTA findings were as follows: decrease in vascular density, increase in the non-flow area, increase in vascular tortuosity, increase in vascular diameter, decrease in the vascular perimeter index, increase in the FAZ, and increase in FAZ irregularity.

Although non-flow areas were identified more frequently in the SCP than in the DCP, quantitative analysis indicated greater non-flow area in the DCP. The reason for the greater involvement of the DCP is still not fully understood [24]. Studies have suggested that, functionally, the DCP is a terminal anastomotic capillary network fed by interconnected and vertically oriented arteries starting from the SCP, possibly explaining the greater involvement of this structure [24].

The macular temporal area had the lowest MVD value, both in the

Table 7
Flow and non-flow area measurements.

Reference	General	Genotype		Retinopathy		Control
		SS	SC	NP	P	
Superficial CP						
Non flow area						
Han et al. [16]	0.367	0.353	0.427	0.34	0.427	NA
Alam et al. [21]	0.35	NA	NA	NA	NA	0.23
Minvielle et al. [13]	0.482	NA	NA	NA	NA	0.246
Flow area						
Han et al. [24]	1.345	1.366	1.317	1.363	1.31	NA
Deep CP						
Non flow area						
Han et al. [16]	0.462	0.426	0.568	0.41	0.575	NA
Alam et al. [21]	0.38	NA	NA	NA	NA	0.35
Minvielle et al. [13]	0.54	NA	NA	NA	NA	0.251
Flow area						
Han et al. [24]	1.359	1.397	1.29	1.389	1.3	NA

CP, Capillary plexus; NP, Non proliferative; P, Proliferative; NA, Not available.

SCP and DCP, compared to other regions. A possible reason was already explained in the previous Section (4.2). Most of these non-flow areas correspond to the areas of retinal thinning [15,16,20].

Regarding the association of OCTA findings with visual function, a statistically significant correlation between increased FAZ and reduced visual acuity has been established [16]. A topographic correlation between non-flow areas and perimetric findings has also been described [10,22]. These findings suggest that OCTA can be applied as an objective way to estimate the visual impairment, thus providing valuable information, especially in patients with communication limitations.

The HbSC genotype has been long known as a risk factor for proliferative (clinical staging grade 3 or superior) SCR when compared to the HbSS genotype [11]. However, this is not true regarding maculopathy: HbSS retinal thickness is significant lower than that of HbSC [11]. Goldberg's SCR clinical staging is directly correlated to macular impairment [11] and the association between peripheral ischemia area and macula vascular density in the SCP temporal subfield and in all DCP subfields is statistically significant, with the strongest correlation for SC disease [23].

Only two studies described the MVD for the different genotypes. The HbSC genotype presented lower values than the others in all macular anatomic regions, except for the fovea, in both SCP and DCP. Proliferative disease also presented reduced MVD when compared to non-proliferative disease, except for the foveal areas of the DCP.

The possibility of quantifying vascular tortuosity [37] and the recognition of the main OCTA quantitative characteristics of patients with SCR [21] allowed a research group to develop a software tool capable of assisting in the diagnosis and classification of SCR [38]. Application of a machine-learning system and a support vector machine presented 100% sensitivity, specificity, and accuracy for detecting SCR in their study [38]. This technology has the potential to aid physicians and improve SCD research, as well as being applied in telemedicine [38].

4.4. Study limitations

The solid methodology and the authors' lack of conflicts of interest are the main strengths of our manuscript; they reduce the risk of bias risk and increase the level of evidence. However, there are some limitations that require careful analysis of the results.

Regarding the type and quality of the studies, data related to prevalence were extracted from the studies that did not present this purpose as the main objective. In addition to most studies having limited sample sizes, no study included in this review provided a description of how it calculated the required sample size.

Although they mostly used OCTA devices from the same

manufacturer, the image capture strategies and analysis software were different, and some articles did not report them. None of the studies that did not use a control group described which reference values (range of normality) were used.

5. Final considerations and future directions

Retinal imaging modalities are evolving fast and helping the better understanding of SCD. The high sensitivity of OCTA for detecting vascular changes in the macula, even in asymptomatic patients, provides valuable information for diagnosing, counseling, treating, and, in the future, formulating public health measures for the control and follow-up of these patients.

General practitioners, pediatricians, and hematologists must be aware about this high-sensitivity diagnostic methods and the importance of an earlier detection followed by a prompt treatment onset.

The popularization of software capable of assisting in the diagnosis and classification of SCR will facilitate the screening of patients with SCD, with potential use in telemedicine. New information from further studies might allow this software to evolve and even suggest personalized treatment or a score of ocular and systemic risks.

We also believe that OCTA will be a crucial tool for greater understanding of SCD, not restricted to eye-related changes. The possibility of in vivo evaluation of vascular abnormalities in an objective and non-invasive manner makes OCTA reports a critical comparison criterion in studies on new drugs and treatments for SCD.

OCTA is a recently introduced, evolving technology that is undoubtedly of major importance in patients with SCD. Only 3 years have passed from the first OCTA application in SCD, and we are living an explosion of new researches in this field. Despite all the already described biomarkers, the natural history of SCM, other risk factor and associations, and the role of genetics still need to be explored.

6. Practice points

- SCM is much more prevalent than was thought, and patients with HbSS genotype are more affected than patients with HbSC or HbSthal genotype.
- The clinical staging for SCR does not correspond to macular involvement; OCTA adds valuable information for disease staging.
- OCTA is a highly sensitive method to diagnose SCM; it can identify vascular abnormalities before the onset of irreversible macular thinning (loss of function).
- Avoiding the occurrence of severe retinal thinning is critical to minimize the onset of irreversible vision loss.

7. Research agenda

- Perform observational studies using OCTA to identify SCM clinical and laboratory associations, risk factors, and the role of genetics.
- Perform longitudinal researches to determine the natural history of SCM and the prognostic significance of OCTA findings.
- Consider OCTA as a comparison criterion in non-ophthalmological SCD studies.
- Provide new information for the development or enhancement of a machine-learning device that might be capable of suggesting personalized treatment or providing a score of ocular and systemic risks.

Disclosures

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The paper was not presented at meetings. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank our colleagues Dr. Otacílio de Oliveira Maia Jr. and Dr. Rodrigo Santana Souza for their technical support for image acquisition.

References

- [1] Cho M, Kiss S. Detection and monitoring of sickle cell retinopathy using ultra wide-field color photography and fluorescein angiography. *Retina* 2011;31:738–47.
- [2] Ghasemi Falavarjani K, Scott AW, Wang K, Han IC, Chen X, Klufas M, et al. Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy. *Retina* 2016;36(Suppl 1):S111–7.
- [3] Brasileiro F, Martins TT, Campos SB, Andrade Neto JL, Bravo-Filho VT, Araújo AS, et al. Macular and peripapillary spectral domain optical coherence tomography changes in sickle cell retinopathy. *Retina* 2015;35:257–63.
- [4] Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649–65.
- [5] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45–50.
- [6] Mo S, Krawitz B, Efstathiadis E, Geyman L, Weitz R, Chui TY, et al. Imaging foveal microvasculature: optical coherence tomography angiography versus adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT130–40.
- [7] Asdourian GK, Nagpal KC, Busse B, Goldbaum M, Patriankos D, Rabb MF, et al. Macular and perimacular vascular remodeling sickling haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol* 1976;60:431–53.
- [8] de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitreol* 2015;1:5.
- [9] Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retin Vitreol* 2016;2:25.
- [10] Martin GC, Dénier C, Zambrowski O, Grévent D, Bruère L, Brousse V, et al. Visual function in asymptomatic patients with homozygous sickle cell disease and temporal macular atrophy. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:1100–5.
- [11] Lim JI, Cao D. Analysis of retinal thinning using spectral-domain optical coherence tomography imaging of sickle cell retinopathy eyes compared to age- and race-matched control eyes. *Am J Ophthalmol* 2018;192:229–38.
- [12] Jung JJ, Chen MH, Frambach CR, Rofagha S, Lee SS. Spectral domain versus swept source optical coherence tomography angiography of the retinal capillary plexuses in sickle cell maculopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2016;12:87–92.
- [13] Minvielle W, Caillaux V, Cohen SY, Chasset F, Zambrowski O, Miere A, et al. Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;164:137–44. [e1].
- [14] Sanfilippo CJ, Klufas MA, Sarraf D, Tsui I. Optical coherence tomography angiography of sickle cell maculopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2015;9:360–2.
- [15] Han IC, Tadarati M, Scott AW. Macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomographic angiography in patients with sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1337–40.
- [16] Han IC, Tadarati M, Pacheco KD, Scott AW. Evaluation of macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomography angiography in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 2017;177:90–9.
- [17] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- [18] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–9.
- [19] Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and physiology of the retina. *Pediatric Retina*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 39–65.
- [20] Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Lee MT, Chang JS, Licursi M, et al. Optical coherence tomography angiography and ultra-widefield fluorescein angiography for early detection of adolescent sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2017;183:91–8.
- [21] Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express* 2017;8:1741–53.
- [22] Grover S, Sambhav K, Chalam KV. Capillary nonperfusion by novel technology of OCT angiography in a patient with sickle cell disease with normal fluorescein angiogram. *Eur J Ophthalmol* 2016;26:121–3.
- [23] Sambhav K, Grover S, Chalam KV. Temporal thinning in sickle cell retinopathy is associated with diminished perfusion on OCTA and dense scotoma on micropertometry. *Retin Cases Brief Rep* 2017. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000610>.
- [24] Han IC, Linz MO, Yan T, Zhang AY, Tian J, Scott AW. Correlation of ultra-wide field fluorescein angiography and OCT angiography in sickle cell retinopathy. *Ophthalmol Retin* 2018;2:599–605.
- [25] Ryan SJ. Occlusion of the macular capillaries in sickle cell hemoglobin C disease. *Am J Ophthalmol* 1974;77:459–61.
- [26] Marsh RJ, Ford SM, Rabb MF, Hayes RJ, Serjeant GR. Macular vasculature, visual acuity, and irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1982;66:155–60.
- [27] Roy MS, Rodgers G, Gunkel R, Noguchi C, Schechter A. Color vision defects in sickle cell anemia. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1676–8.
- [28] Edington GM, Sarkies JWR. Two cases of sickle-cell anemia associated with retinal lesions. *Roy Soc Trop Med Hyg* 1952;46:59–62.
- [29] Clarkson JG. The ocular manifestations of sickle-cell disease: a prevalence and natural history study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:481–504.
- [30] Knapp JW. Isolated macular infarction in sickle cell (SS) disease. *Am J Ophthalmol* 1972;73:857–9.
- [31] Lee CM, Charles HC, Smith RT, Peachey NS, Cunha-Vaz JG, Goldberg MF. Quantification of macular ischaemia in sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1987;71:540–5.
- [32] Mathew R, Bafiq R, Ramu J, Pearce E, Richardson M, Drasar E, et al. Spectral domain optical coherence tomography in patients with sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 2015;99:967–72.
- [33] Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, Lim JI. Central macular splaying and outer retinal thinning in asymptomatic sickle cell patients by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011;151:990–4. [e1].
- [34] Jin J, Miller R, Salvin J, Lehman S, Hendricks D, Friess A, et al. Funduscopic examination and SD-OCT in detecting sickle cell retinopathy among pediatric patients. *J AAPOS* 2018;22:197–201. e1.
- [35] Leitão Guerra RL, Salles C. Sickle cell retinopathy diagnosis criteria and classification. *J AAPOS* 2018;22:411.
- [36] Stevens TS, Busse B, Lee CB, Woolf MB, Galinos SO, Goldberg MF. Sickling hemoglobinopathies; macular and perimacular vascular abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1974;92:455–63.
- [37] Khansari MM, O'Neill W, Lim J, Shahidi M. Method for quantitative assessment of retinal vessel tortuosity in optical coherence tomography angiography applied to sickle cell retinopathy. *Biomed Opt Express* 2017;8:3796–806.
- [38] Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Computer-aided classification of sickle cell retinopathy using quantitative features in optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express* 2017;8:4206–16.

Anexos C – Artigo publicado: Angiopoietin – like 4 in sickle cell retinopathy

Bioscience Reports (2018) 38 BSR20181462
<https://doi.org/10.1042/BSR20181462>



Correspondence

Angiopoietin-like 4 in sickle cell retinopathy

Ricardo Luz Leitão Guerra^{1,2}, Mariana Gouveia Bastos² and Cristina Salles¹

¹Bahiana's School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil; ²Retina Division, Clínica de Olhos Leitão Guerra, Salvador, Brazil

Correspondence: Ricardo Luz Leitão Guerra (ricardo@leitaoguerra.com.br)



This correspondence provides a comment on the recent review article by Yang et al. [*Biosci. Rep.* (2018) 38, BSR20180557, <https://doi.org/10.1042/BSR20180557>]

We read the article by Yang et al. [1] with great interest. The study assembled valuable information regarding regulatory effects of angiopoietin-like 4 (ANGPTL4)-associated pathways and provided information for the potential development of this protein as a clinical treatment target in eye disease therapy [1].

We have some considerations about their study.

The aqueous humor (AH) is an intraocular fluid, secreted by the ciliary body that fills both the posterior and anterior chambers of the eye [2,3]. The vitreous body [4], also known as vitreous humor (VH), is a transparent gel that comprehends 80% of the eye volume [3].

The terminology *in aqueous* means 'containing water as a solvent or medium' and *in vitro* means 'elsewhere outside a living organism'.

In their article, Yang et al. [1] used the terminologies 'in aqueous' and '*in vitro*' referring to Jee et al. [5] research regarding sickle cell retinopathy (SCR). Reading Yang et al. study, we understood that Jee et al. [5] performed a research outside a living organism [1].

However, Jee et al. [5] studied samples of the AH and VH and noticed that the expression of ANGPTL4 was increased in patients with SCR, suggesting that ANGPTL4 might be related to the development of retinal neovascularization in SCR and could therefore be a therapeutic target for the treatment of proliferative SCR.

We believe that the considerations aforementioned might help in understanding the valuable scientific information assembled by Yang et al. [1].

We celebrate Yang et al. [1] for the presentation and offer our respects.

Competing interests

The authors declare that there are no competing interests associated with the manuscript.

Abbreviations

AH, aqueous humour; ANGPTL4, angiopoietin-like 4; SCR, sickle cell retinopathy; VH, vitreous humour.

References

- 1 Yang, X., Cheng, Y. and Su, G. (2018) A review of the multifunctionality of angiopoietin-like 4 in eye disease. *Biosci. Rep.* 38, BSR20180557, <https://doi.org/10.1042/BSR20180557>
- 2 Medical Subject Headings - Aqueous Humor. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68001082>
- 3 Cline, D. (1997) *Dictionary of Visual Science*, 4th, p. 820, Butterworth-Heinemann
- 4 Medical Subject Headings - Vitreous body. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014822>
- 5 Jee, K., Rodrigues, M., Kashiwabuchi, F., Applewhite, B.P., Han, I., Luty, G. et al. (2017) Expression of the angiogenic mediator, angiopoietin-like 4, in the eyes of patients with proliferative sickle retinopathy. *PLoS ONE* 12, e0183320, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183320>

Received: 23 August 2018
 Revised: 09 September 2018
 Accepted: 11 September 2018

Accepted Manuscript Online:
 19 September 2018
 Version of Record published:
 31 October 2018

Anexo D – Artigo Publicado: Funduscopy examination and SD-OCT in detecting sickle cell retinopathy among pediatric patients

Volume 22 Number 5 / October 2018

Letters to the Editor

411

available in the operative report, the details regarding the ease of the conjunctival incision, level of difficulty isolating or hooking the muscle, whether the buckle capsule was incised and features of the muscle attachment over the buckle were not consistently reported. As our primary focus was the motor and sensory outcomes of strabismus surgery without removal of the scleral buckle, we did not include the ocular motility findings in this study; however, we agree that this information might influence surgical planning in some cases.

Kaur and colleagues also raise interesting questions regarding the relationship between the timing of the retinal and strabismus procedures. The mean time between retinal and strabismus surgeries in our patients was 22 months, with the majority of procedures being performed between 6 months and 3 years. The median time between retinal and strabismus surgeries was approximately 15 months. The authors waited for at least a period of 6 months to ensure stability of both the diplopia and magnitude of strabismus. There was no correlation between surgical motor or sensory success and the length of time between surgeries.

We respectfully disagree with the comment that the patients on whom strabismus surgery on the surgically naïve eye should be excluded. Planning for strabismus surgery must consider visual acuity of each eye as well as both the primary and secondary deviations that can be induced by the restriction and scarring on the eye with the retinal detachment repair. Thus these procedures inherently have the similar limitations to both the motor and sensory success as strabismus surgery on the eye with the scleral buckle. If these cases would have been excluded, surgical success would have been similar, 71% versus 74%.

We concur that our follow-up period of 2 months may be too short to capture the long-term postoperative stability in alignment and sensory outcomes in these patients. However, because we are a tertiary referral center, many of our patients return to the referring provider after the strabismus procedure is complete. Therefore, data beyond the 2-month follow-up period was not available for the majority of our patients. Future studies could be performed with longer follow-up periods to assess the long-term success.

Kara M. Caruoto, MD
Hilda Capo, MD
Bascom Palmer Eye Institute
University of Miami
Miami, Florida

<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.08.001>
J AAPOS 2018;22:410-411.

Copyright © 2018, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
1091-8531/\$36.00

FUNDUSCOPIC EXAMINATION AND SD-OCT IN DETECTING SICKLE CELL RETINOPATHY AMONG PEDIATRIC PATIENTS

To the Editor: Jin and colleagues¹ showed that spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) is more sensitive than fundus examination in detecting sickle cell disease (SCD) maculopathy in children and was able to diagnose the condition earlier than funduscopy examination in their study cohort.¹

Despite the study limitations, Jin and colleagues¹ introduced valuable scientific information regarding SCD maculopathy that might help to elucidate unknown features of sickle cell retinopathy (SCR) and allow for early identification of pediatric retinopathy.¹

Since Goldberg's identification of the disease in 1971, SCR has been diagnosed by means of funduscopy examination.² Jin and colleagues did not present the funduscopy diagnosis criteria used to confirm the presence of SCR; nor did they provide details on how and by whom the ophthalmological examination was performed.

Considering that funduscopy examination includes the central and peripheral retina and that the SD-OCT evaluates only the posterior pole, we believe that the authors should clarify their study methodology and results in this regard to avoid misunderstanding.

We also note the lack of information on how the sample size was calculated. The importance of calculating the sample size prior to undertaking a study is well known³: a major mistake in calculating the sample size might affect the value and power of a study. These details and other study limitations should have been clearly stated in the article.

Ricardo Luz Leitão Guerra, FICO

Cristina Salles, PhD

Bahia's School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil

References

1. Jin J, Miller R, Salvin J, et al. Funduscopy examination and SD-OCT in detecting sickle cell retinopathy among pediatric patients. *J AAPOS* 2018;22:197-201.e1.
2. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-65.
3. Nayak B. Understanding the relevance of sample size calculation. *Indian J Ophthalmol* 2010;58:469.

<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.07.345>
J AAPOS 2018;22:411.

Copyright © 2018, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
1091-8531/\$36.00

REPLY

We thank Guerra and Salles for their comments. This is a pilot study to investigate two clinical diagnostic methods