

Avaliação da área avascular da fóvea: diferenças entre dois protocolos de aquisição

Inês Anacleto^{1,2}, Catarina Tarracha^{1,3}, João Pedro Pires^{1,4}, Verónica Santos¹, Teresa Varandas⁵⁻⁶, Pedro Camacho⁶⁻⁷, Ilda Maria Poças^{1,8}, Elisabete Carolino⁷, Bruno Pereira^{1,6,9}

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. bruno.pereira@estesl.ipl.pt
2. IOGP – Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa, Portugal.
3. SAMS – Serviço de Assistência Médico-Social. Lisboa, Portugal.
4. Hospital da Luz – Torres de Lisboa. Lisboa, Portugal.
5. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. Lisboa, Portugal.
6. iNOVA4Health, NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa, Portugal.
7. H&TRC – Health & Technology Research Center, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.
8. CeiED – Centro de Estudos Interdisciplinares em Educação e Desenvolvimento – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, Portugal.
9. IRL – Instituto de Retina de Lisboa. Lisboa, Portugal.

RESUMO: O OCT-A é um exame que permite a visualização da vascularização da retina e da coróide, assim como a visualização tridimensional dos plexos vasculares em diferentes profundidades, fornecendo informação funcional sobre o fluxo sanguíneo nos vasos, zonas de não perfusão ou neovascularização. A zona avascular da fóvea (FAZ) corresponde a uma zona desprovida de capilares na região foveolar e pode ser detetada e medida com recurso ao OCT-A. Ao realizar o exame é possível optar por dois métodos com diferente resolução e tempo de aquisição, pelo que é importante avaliar se as medições efetuadas são comparáveis entre os dois métodos. O objetivo do estudo foi verificar se existem diferenças na medição da área avascular da fóvea entre dois protocolos diferentes de aquisição de OCT-A. O estudo realizado foi um estudo caso-controlo transversal. A amostra foi composta por 26 participantes com diabetes mellitus. O instrumento utilizado foi o SD-OCT HRA+OCT SPECTRALIS Heidelberg Engineering. A avaliação dos participantes foi constituída pela recolha de mapas de OCT-A de 10° x 10° (HR) e 20° x 20° (HS). Os mapas foram medidos manualmente por dois observadores, sendo que cada um fez duas medições da zona avascular da fóvea de cada mapa (HS e HR) em cada plexo (superficial e profundo). Com recurso ao programa SPSS efetuou-se a análise estatística das amostras. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes medições, podendo-se assim afirmar que a avaliação com os dois protocolos é repetível e reproduzível, existindo uma boa concordância entre os métodos. No entanto, a utilização de ambos os plexos retinianos em conjunto para avaliação da área avascular da fóvea poderá ser mais adequada.

Palavras-chave: Área avascular da fóvea; Angiografia por tomografia de coerência ótica; Plexo vascular superficial; Plexo vascular profundo; Retinopatia diabética.

Foveal avascular zone: differences between two different acquisition protocols

ABSTRACT: OCT-A is an exam that allows visualization of the retinal and choroidal vascularization as well as the three-dimensional visualization of the vascular plexuses at different depths, providing functional information about the blood flow in the vessels, and areas of non-perfusion or neovascularization. The foveal avascular zone corresponds to an area deprived of capillaries in the foveolar region that can be detected and measured using OCT-A. When performing the exam,

it is possible to choose between two methods with different resolution and acquisition times, so it is important to assess whether the measurements are comparable between methods. The objective of this study was to see if there are differences in the measurement of the foveal avascular zone between two different OCT-A scanning protocols. The conducted study was a case-control cross-sectional study. The sample consisted of 26 participants with diabetes *mellitus*. The instrument used was the SD-OCT HRA+OCT SPECTRALIS Heidelberg Engineering. The patient assessment consisted of collecting 10° x 10° high-resolution and 20° x 20° high-speed OCT-A scans. These were manually measured by two observers, who each took two measurements of the foveal avascular zone of each scan (high-speed and high-resolution) in each complex (superficial and deep). Statistical analysis was performed using the SPSS program. There were no statistically significant differences between the different measurements, and it can be stated that the evaluation of the two protocols is repeatable and reproducible, with good agreement between the methods. However, the use of both retinal plexuses together to evaluate the foveal avascular zone may be more appropriate.

Keywords: Foveal avascular zone; Optical coherence tomography angiography; Superficial vascular complex; Deep vascular complex; Diabetic retinopathy.

Introdução

A angiografia por tomografia de coerência ótica (OCT-A) é um meio complementar de diagnóstico e terapêutica (MCDT) que permite o estudo da vascularização da retina e coroide, bem como a visualização tridimensional dos plexos vasculares, fornecendo informação funcional sobre o fluxo sanguíneo, zonas de não perfusão ou neovascularização¹⁻³. Com este MCDT é possível a avaliação de diversas patologias retinianas, entre elas aquelas que afetam a rede vascular macular, em particular a zona avascular da fóvea (FAZ)¹.

A FAZ é uma zona desprovida de capilares na região foveolar e a sua área varia entre olhos saudáveis e, apesar de controverso, alguns estudos verificaram que existe um aumento da sua área com a progressão da idade^{1,4-5}. Recorrendo ao OCT-A é possível a deteção e medição da FAZ³.

No OCT-A é possível a separação entre o plexo vascular superficial (SVC) e plexo vascular profundo (DVC) e os vasos diferem pela sua estrutura e tortuosidade⁵. O SVC compreende os vasos entre a camada de fibras nervosas e a porção interna da camada plexiforme interna (CPI)⁶. O DVC corresponde aos vasos entre a porção externa da CPI e a camada plexiforme externa⁶.

Existe uma maior vulnerabilidade do DVC na retinopatia diabética (RD), estando os danos neste plexo associados com a gravidade da patologia⁴. Contudo, outros estudos revelaram que tanto o DVC como o SVC são alvo de alterações estruturais e funcionais na RD⁴. Estas diferenças ocorrem devido a fatores como a melhor qualidade das imagens do SVC e a presença de artefactos no DVC provocados pelos vasos das camadas superficiais⁴⁻⁵.

A RD é uma microangiopatia que afeta os capilares sanguíneos, que são suscetíveis a danos devido à hiperglicemia constante⁴. Segundo a presença de neovascularização (NV), esta patologia pode ser classificada como não proliferativa ou proliferativa⁷.

A RD induz um aumento patológico da área da FAZ que pode estar relacionado com a sua severidade, podendo existir mesmo antes do diagnóstico de RD^{1,4}.

O edema macular diabético (EMD) trata-se de um aumento da espessura da retina devido à quebra da barreira hematorretiniana interna (BHRI), caracterizando-se pela presença de quistos ou fluido na retina, deformando a sua estrutura^{4,8}. Pode ser classificado como descolamento seroso da neuroretina (DSNR), edema macular quístico (EMQ) e edema macular difuso⁸.

O OCT-HRA Spectralis oferece uma flexibilidade de *scans* padrão com diversas densidades e campos, dependendo da patologia de interesse⁹. O protocolo HR (*high resolution*) possibilita uma aquisição com melhor resolução (6 µm), com maior número de *scans*-A e menor velocidade de aquisição¹⁰. Contrariamente o protocolo HS (*high speed*) permite uma aquisição com maior velocidade e menor resolução (11 µm)¹⁰.

Pretendeu-se com este estudo verificar se existem diferenças na medição da área avascular da fóvea entre dois protocolos diferentes de aquisição de OCT-A.

Adicionalmente pretendeu-se avaliar as diferenças de medições entre o protocolo HS e HR, entre os plexos DVC e SVC, intra e interobservador e entre grupos com e sem quistos.

Métodos

O estudo foi realizado no contexto do projeto Metilação diferencial do DNA em genes inflamatórios associados ao edema macular diabético: novas abordagens terapêuticas (DiffMeDiME)¹¹, aprovado pela comissão de ética das entidades intervenientes. O desenho de estudo foi caso-controlo transversal.

A amostra foi composta por 26 participantes com mais de 18 anos e diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 há pelo

menos cinco anos, separados em três grupos de estudo: um grupo de controlo com doentes sem RD ($n=11$), um grupo ($n=8$) com EMD respondedor (rEMD) e um grupo ($n=7$) com EMD persistente (pEMD).

Foram excluídos pacientes com doenças sistémicas descontroladas e/ou com afeção oftálmica; pressão intraocular $>21\text{mmHg}$; presença de glaucoma, degenerescência macular da idade, doenças vitreomaculares; alta ametropia (equivalente esférico $>-6.00\text{ D}$ e $+2.00\text{ D}$); historial de doença cardíaca isquémica.

A recolha de dados realizou-se no Instituto de Retina e Diabetes Ocular de Lisboa, de 4 de fevereiro a 22 de abril de 2022. Foram recolhidos dados demográficos dos pacientes, idade, sexo, duração do diagnóstico e tipo de DM e hemoglobina glicosilada (Hb1Ac). Foi medida a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) com escala ETDRS. O instrumento utilizado foi o OCT de domínio espectral (SD-OCT) HRA+OCT SPECTRALIS Heidelberg Engineering. A avaliação foi feita através da recolha de mapas de OCT-A HR e HS. As definições utilizadas encontram-se discriminadas na Tabela 1.

Tabela 1. Definições de aquisição de OCT-A

	HS	HR
Tamanho Padrão	20° x 20°	10° x 10°
Número de scans-B	512	512
Distância entre scans-B	11 μm	6 μm
ART	4 imagens	4 imagens

Legenda: HS = High-speed; HR = High-resolution; μm = micras; ART = Automatic real-time tracking.

A segmentação das camadas retinianas foi feita automaticamente. Foi efetuada a comparação desta área entre os dois tipos de *scan* avaliados, entre dois plexos vasculares e entre observadores. Apenas foi analisado um olho por cada paciente, sendo considerado o olho com MAVC.

Os mapas, HS e HR de cada paciente, foram medidos manualmente por dois observadores, O1 e O2. Cada observador fez duas medições da área da FAZ (cf. Figura 1) em cada

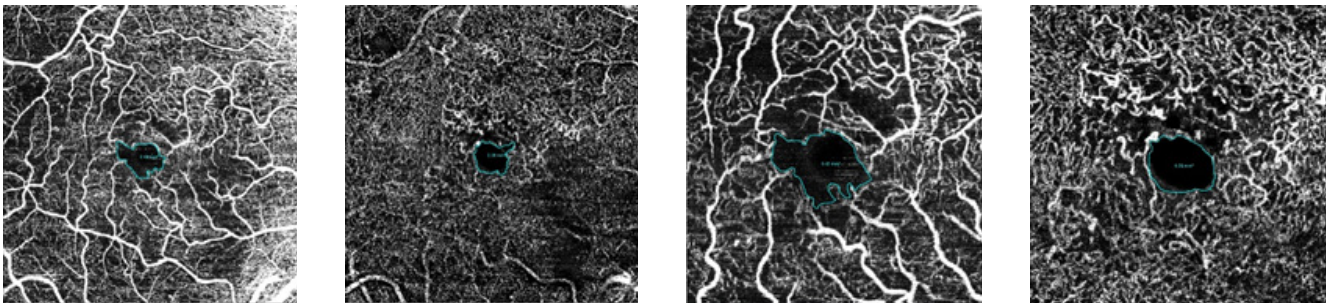


Figura 1. Medições da área da FAZ. A) HS SVC; B) HS DVC; C) HR SVC; D) HR DVC.

mapa (HS e HR) nos dois plexos (SVC e DVC). Foi pré-definida uma ordem de medição, evitando medições consecutivas da mesma imagem. Cada observador realizou 208 medições e pôde variar o contraste e ampliar a imagem para uma melhor execução da medição. Todas as medições foram exportadas em formato de jpg para posterior análise e introdução na base de dados. Após a medição da área da FAZ em todos os mapas calcularam-se novas variáveis para as diferenças de medição intra e interobservador, entre os dois plexos e entre os dois protocolos.

Para efetuar a análise estatística foram conduzidos testes de normalidade (*Shapiro-Wilk*) e comparadas as diferenças de medição intra e interobservador, entre os plexos e ainda entre os protocolos usando o teste *t-Student* para amostras emparelhadas com distribuição normal; para as amostras sem distribuição normal foi utilizado o teste de *Wilcoxon* quando a distribuição era simétrica e o Teste dos Sinais quando a

distribuição era assimétrica. Foram ainda construídos *Bland-Altman Plots* no sentido de verificar a concordância entre os métodos de medição e calculado o coeficiente de correlação intraclassa (ICC). Considerou-se baixa concordância valores de ICC abaixo de 0,5, concordância moderada em valores de ICC entre 0,5 e 0,75, para valores entre 0,75 e 0,9 concordância foi considerada boa e considerada excelente sempre que o ICC foi superior a 0,9¹². Utilizou-se o programa IBM SPSS *Statistics* v. 26.0 para a análise dos dados e uma significância estatística de 5%.

Resultados

Foram incluídos no estudo 26 olhos de 26 pacientes, 11 (42,3%) do sexo masculino e 15 (57,7%) do sexo feminino. A idade variou entre os 61 e os 90 anos, com uma média de $72 \pm 7,61$ anos.

Tabela 2. Análise descritiva dos valores médios da área da FAZ

Área avaliada			$\bar{x} \pm SD$ (mm ²)	Mín; Máx (mm ²)
HS	SVC	O1	0,623 ± 0,436	0,200; 2,105
		O2	0,606 ± 0,358	0,230; 1,705
	DVC	O1	0,581 ± 0,362	0,180; 1,455
		O2	0,529 ± 0,344	0,135; 1,495
HR	SVC	O1	0,543 ± 0,253	0,195; 1,450
		O2	0,462 ± 0,214	0,225; 1,270
	DVC	O1	0,459 ± 0,227	0,095; 0,880
		O2	0,417 ± 0,215	0,095; 0,935

Legenda: \bar{x} = Média; SD = Desvio-padrão; mm² = Milímetros quadrados; Mín = Mínimo; Máx = Máximo; SVC = Plexo vascular superficial; DVC = Plexo vascular profundo; HS = High-speed; HR = High-resolution; O1 = Observador 1; O2 = Observador 2.

Os valores médios das diferenças das medições da área da FAZ, assim como os respectivos SD, intervalos de confiança para 95% e ICC encontram-se resumidos na Tabela 3. Nas Figuras 2, 3, 4 e 5 encontram-se representados os gráficos *Bland-Altman*.

Avaliando as diferenças de medição pode verificar-se que não existiram diferenças estatisticamente significativas entre as várias medições, com exceção da avaliação interobservador do SVC utilizando o modo HR ($p=0,043$). Estes resultados indicaram que existe uma boa consistência na medição intra e interobservador.

Podemos aferir, pelos valores de ICC, que tanto a avaliação intra como interobservador tiveram uma forte correlação, sendo maiores que 0,75. Já na avaliação entre plexos (SVC=0,458; DVC=0,409), a correlação foi razoável, pois os valores encontram-se entre 0,4 e 0,6. Contrariamente, na avaliação entre protocolos (HS=0,758; HR=0,691) a correlação foi boa, uma vez que os valores se localizam entre 0,6 e 0,75.

Tabela 3. Análise estatística das diferenças de medição

			Variável Diferença	$\bar{x} \pm SD$ (mm ²)	IC (mm ²)	Valor P	ICC
Intraobservador	HS	SVC	O1	0,037 ± 0,098	0,004; 0,069	0,210 ^B	0,986
			O2	0,010 ± 0,052	-0,007; 0,027	0,332 ^A	0,995
		DVC	O1	0,005 ± 0,102	-0,029; 0,039	0,664 ^B	0,981
			O2	-0,013 ± 0,045	-0,028; 0,002	0,263 ^B	0,996
	HR	SVC	O1	0,006 ± 0,055	-0,013; 0,025	0,575 ^A	0,988
			O2	-0,008 ± 0,044	-0,024; 0,006	0,332 ^A	0,990
		DVC	O1	0,013 ± 0,042	-0,001; 0,027	0,454 ^B	0,991
			O2	0,000 ± 0,064	-0,020; 0,020	0,115 ^B	0,979
Interobservador	HS	SVC	0,018 ± 0,207	-0,052; 0,088	0,671 ^A	0,930	
		DVC	0,052 ± 0,314	-0,054; 0,158	0,581 ^C	0,755	
	HR	SVC	0,082 ± 0,134	0,038; 0,126	0,043^B	0,884	
		DVC	0,042 ± 0,125	-0,001; 0,085	0,678 ^B	0,907	
SVC vs DVC	HS		0,059 ± 0,419	-0,081; 0,199	0,477 ^A	0,458	
	HR		0,064 ± 0,265	-0,025; 0,153	0,229 ^A	0,409	
HS vs HR	SVC		0,112 ± 0,268	0,021; 0,203	0,108 ^B	0,758	
	DVC		0,117 ± 0,250	0,033; 0,201	0,556 ^B	0,691	

Legenda: \bar{x} = Média; SD = Desvio-padrão; mm² = Milímetros quadrados; IC = Intervalo de confiança; CC = Coeficiente de correlação intraclass; O1 = Observador 1; O2 = Observador 2; A = Teste t-Student de amostras emparelhadas; B = Teste dos Sinais; C = Teste de Wilcoxon; SVC = Plexo vascular superficial; DVC = Plexo vascular profundo; HS = High-speed; HR = High-resolution.

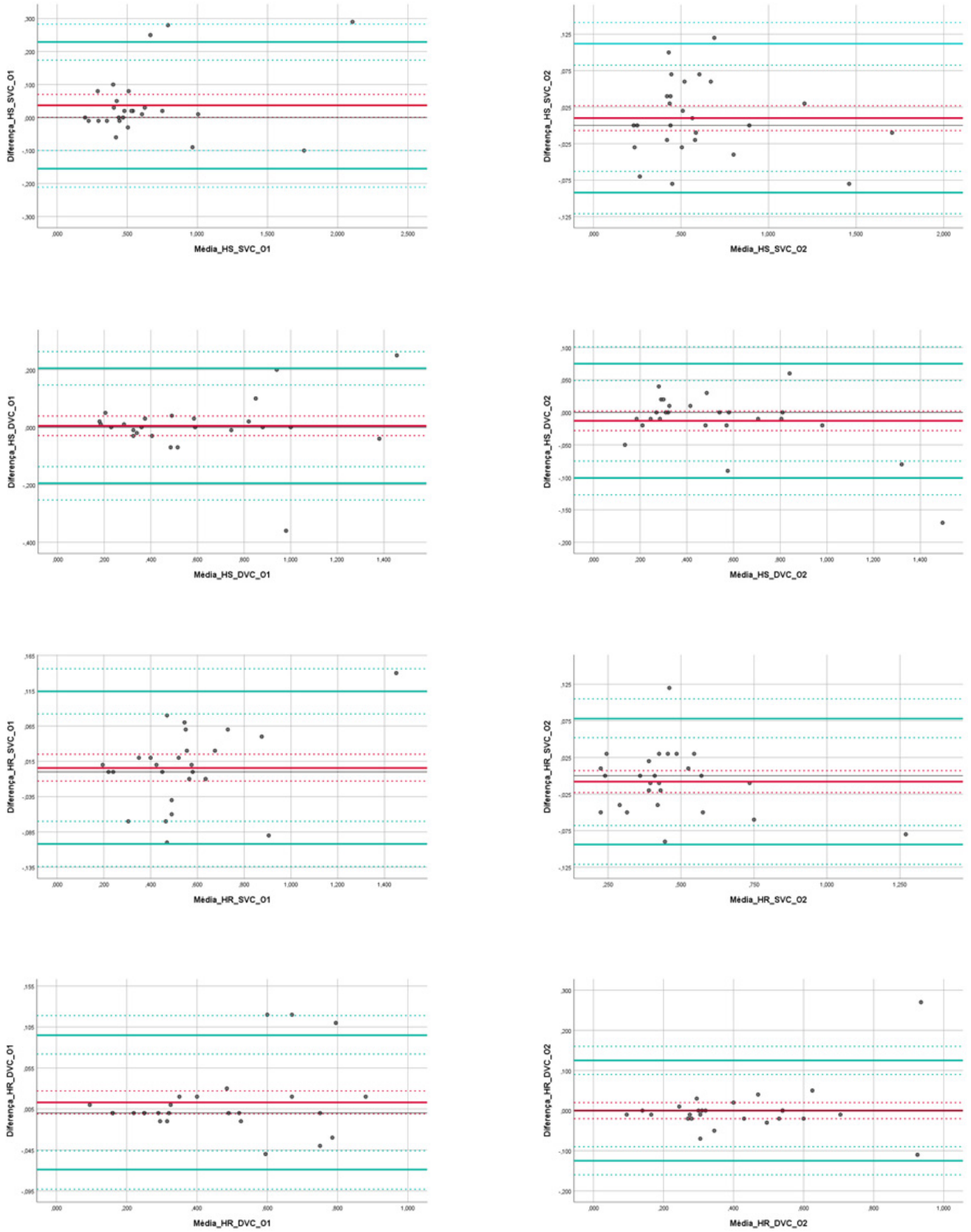


Figura 2. Bland-Altman Plots da comparação da medição da área da FAZ intraobservador.

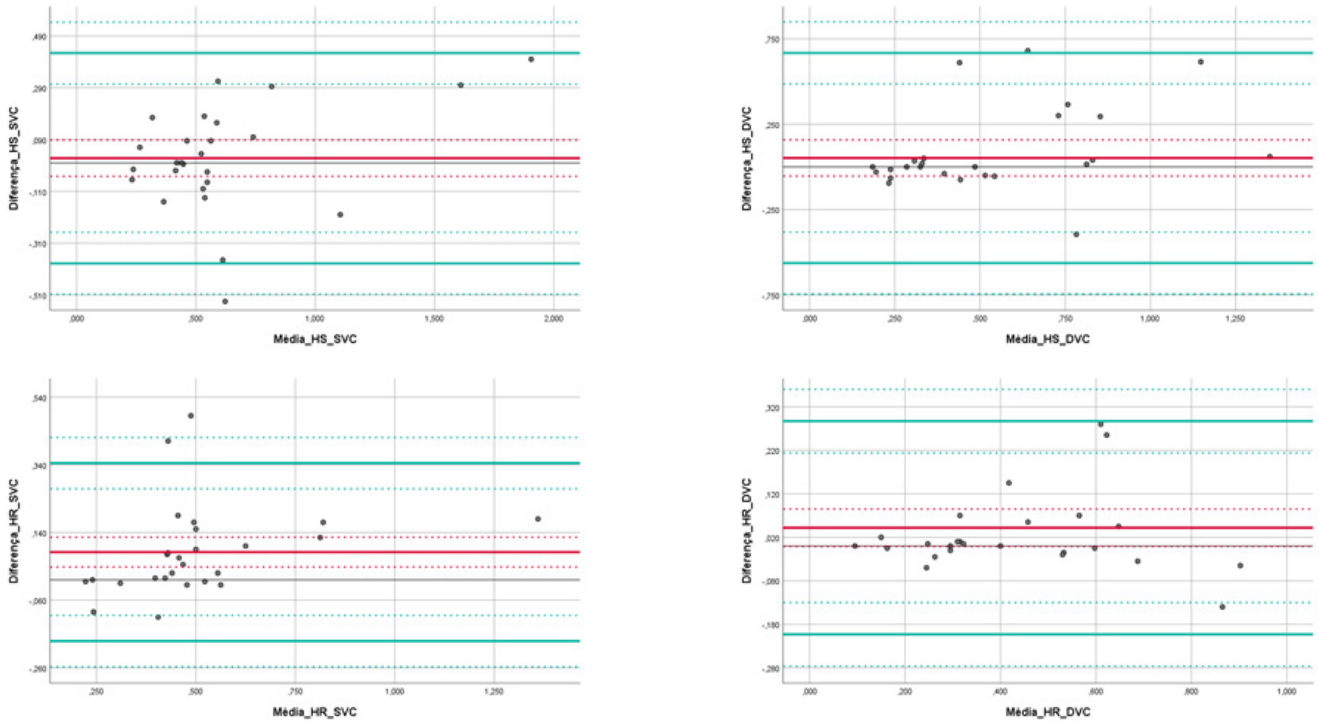


Figura 3. Bland-Altman Plots da comparação da medição da área da FAZ interobservador.

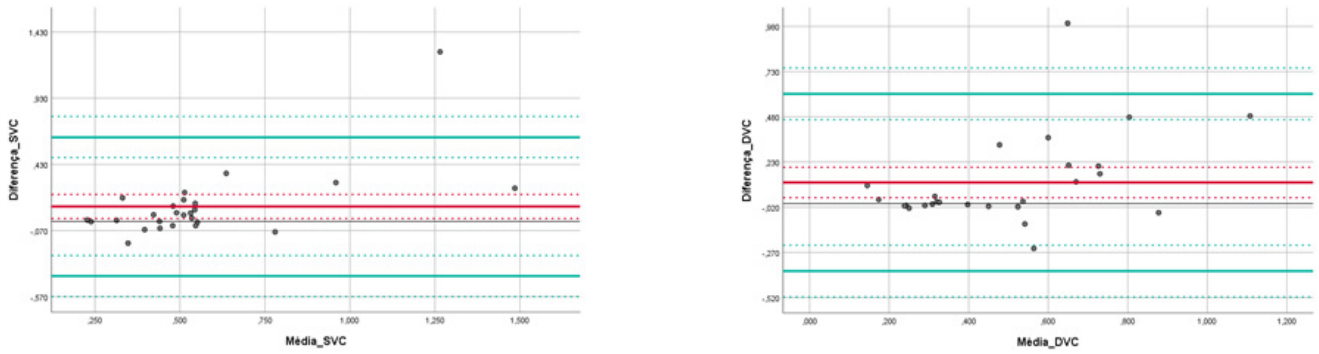
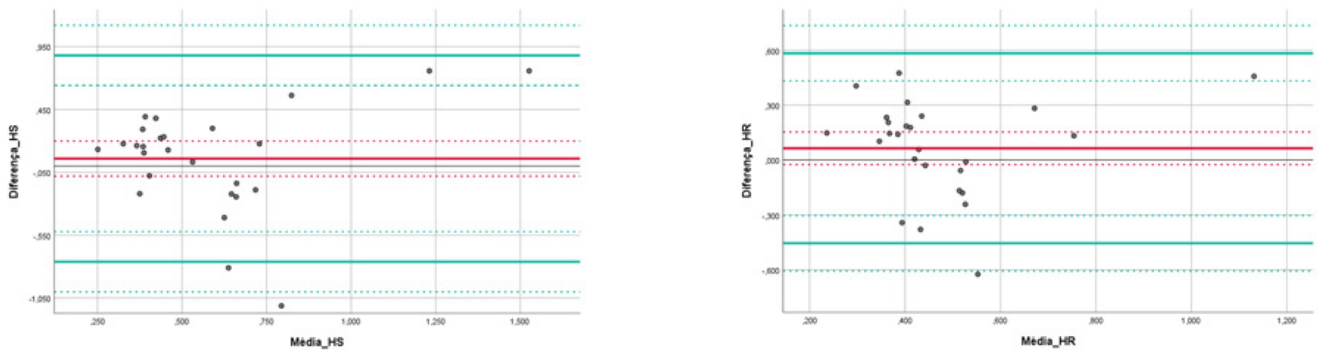


Figura 4. Bland-Altman Plots da comparação da medição da área da FAZ entre os plexos SVC e DVC.



Legenda: Linhas vermelhas = média das diferenças; Linhas pontilhadas vermelhas = intervalos de confiança da média das diferenças; Linhas verdes = limites de concordância a 95%; Linhas pontilhadas verdes = intervalos de confiança para os limites de concordância.

Figura 5. Bland-Altman Plots da comparação da medição da área da FAZ entre os protocolos HS e HR.

Na maioria dos gráficos apresentados, mais de 95% das observações localizaram-se entre os limites de concordância. Foi ainda visível que num grande número dos gráficos o valor médio das diferenças encontrou-se muito próximo do 0, o que não significa que não existam diferenças. Na Tabela 3 observa-se a existência de medições com um grande valor de SD, sugerindo assim que existiu maior dispersão das diferenças. Indica, assim, que os valores acima e abaixo da média compensaram-se mutuamente, aproximando a média do valor 0.

Discussão

No presente estudo foram incluídas todas as imagens adquiridas, não tendo sido avaliada a qualidade das imagens utilizadas. O facto dos observadores poderem alterar o contraste e a ampliação das imagens durante a medição da área da FAZ também pode constituir um fator indutor de diferenças nas medições. Uma amostra reduzida ($n=26$) e heterogénea de doentes, com e sem EMD, é também outra das limitações do estudo. Estudos anteriormente realizados não compararam as diferenças das medições da área da FAZ entre diferentes protocolos de aquisição, e que avaliaram a área da FAZ, a maioria em pacientes jovens sem patologias sistémicas e/ou oftalmológicas – uma limitação para a comparação dos resultados do presente estudo com os existentes.

Avaliando os valores médios das diferenças de medição intraobservador verifica-se que nenhum destes apresenta diferenças estatisticamente significativas, independentemente do plexo avaliado e do protocolo de aquisição, com o ICC sempre superior a 0,979, o que demonstra uma excelente concordância de medições¹².

Estudando as diferenças de medição interobservador, a única situação em que se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,043$) foi no plexo SVC, utilizando o protocolo HR. Já o ICC variou entre 0,755 (plexo DVC, protocolo HS) e 0,930 (plexo SVC, protocolo HS), o que demonstra uma concordância de medições entre boa e excelente¹².

Um fator geral de confundimento entre as diferentes medições pode ser atribuído a diferenças entre os vasos dos diferentes plexos, uma vez que diferindo na sua estrutura e tortuosidade pode interferir na correta medição da área da FAZ, sendo o plexo DVC aquele em que se verifica uma maior irregularidade da rede capilar⁵. A literatura refere ainda que podem ser observados alguns artefactos no plexo DVC, projetados pelo SVC, consistindo estes outro possível fator para a discrepância das medições⁵, relacionando-se ainda com uma deteção mais difícil dos limites da FAZ no DVC, o que pode justificar uma menor reprodutibilidade e repetibilidade da medição deste plexo comparando com o SVC³.

Comparando a área da FAZ entre os dois plexos, a concordância de medições foi baixa, o que era de esperar, pois em olhos normais a área da FAZ é maior no plexo DVC quando comparada com a área da FAZ no plexo SVC¹³. Observando os valores médios referentes à diferença de medições entre os plexos SVC e DVC verificou-se que em média a área da FAZ foi maior no plexo SVC que no plexo DVC; no entanto, estas diferenças, apesar de não serem estatisticamente significativas,

vão contra o descrito na literatura¹³. No entanto, isto refere-se a olhos normais, sendo esta diferença possivelmente justificada pelo facto de serem incluídos olhos com EMD na presente amostra. A existência de EMD pode ser um possível fator de confundimento na medição da área da FAZ, por se localizar nas camadas que compreendem o DVC, o que pode provocar um aumento da área da FAZ com a sua progressão^{6,8}. Contrariamente a existência de DSNR ou de edema macular difuso podem levar a uma diminuição da área da FAZ¹.

Por fim, sendo este o objetivo principal, foram comparadas as medições para o mesmo plexo entre os protocolos HS e HR, esperando-se valores de ICC elevados, pois o plexo vascular a ser utilizado seria o mesmo, sendo apenas diferente a resolução das imagens utilizadas. Apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as medições HS e HR, a área da FAZ medida em ambos os plexos foi maior ($0,112 \pm 0,268\text{mm}^2$ no plexo SVC e $0,117 \pm 0,250\text{mm}^2$ no plexo DVC) quando medida através do protocolo HS, comparativamente com as medições utilizando o protocolo HR. Analisando os valores do ICC verifica-se que a concordância de medições foi considerada boa no plexo SVC (ICC=0,758) e apenas moderada no plexo DVC (ICC=0,691).

Alguns autores sugerem que a FAZ não deve ser avaliada em cada um dos plexos vasculares da retina de forma individual, pois desta forma existe uma maior probabilidade de ocorrerem erros de segmentação entre os diferentes plexos¹⁴. A utilização do plexo combinado SVC+DVC, em vez de uma análise por plexo, permite resultados mais confiáveis para a avaliação da FAZ, pois tem em conta todas as camadas da retina interna¹⁴.

Conclusão

No presente estudo avaliaram-se as diferenças da medição da área da FAZ com dois protocolos de aquisição, o HS e o HR, com diferentes resoluções. Essas diferenças foram calculadas para medições intra e interobservador e entre os diferentes plexos vasculares retinianos e protocolos de aquisição. Na generalidade não se encontraram diferenças significativas, intra e interobservador. Relativamente aos diferentes plexos vasculares, as medições da área da FAZ foram maiores no plexo SVC quando comparadas com medições da FAZ no plexo DVC.

Comparando os dois protocolos de aquisição, a concordância de medições para o mesmo plexo foi maior no plexo SVC, que apresentou uma boa concordância, que no plexo DVC, que apresentou uma concordância apenas moderada.

Devem ser considerados futuros estudos para avaliação da área da FAZ utilizando diferentes protocolos de aquisição, assim como com a combinação de ambos os plexos SVC e DVC. Desta forma poderá ser avaliado o impacto da segmentação retiniana entre os plexos SVC e DVC na concordância de medições da FAZ quando se comparam os diferentes protocolos de aquisição.

Reconhecimentos

Este projeto foi parcialmente suportado pelo projeto IDI&CA IPL/2021/DiffMeDiME_EStESL do H&TRC – Health

& Technology Research Center, ESTeSL – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa e Instituto de Retina de Lisboa (IRL).

Contributo dos autores. Conceptualização, BP; metodologia, BP; análise formal, IA, CT, JPP, VS e EC; investigação, IA, CT, JPP, VS e BP; recursos, TV; redação do draft original, IA, CT, JPP e VS; revisão, edição e validação do texto final, PC e BP; supervisão, PC, IMP e BP; administração do projeto, PC e BP; financiamento, PC.

Referências bibliográficas

- Gutierrez-Benitez L, Palomino Y, Casas N, Asaad M. Automated measurement of the foveal avascular zone in healthy eyes on Heidelberg spectralis optical coherence tomography angiography. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2022;97(8):432-42.
- Reis F, editor. Meios complementares de diagnóstico em oftalmologia [Internet]. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia; 2020. Available from: https://thea.pt/sites/default/files/documentos/monografia_sp0_2020_versao_web.pdf
- Pilotto E, Frizziero L, Crepaldi A, Della Dora E, Deganello D, Longhin E, et al. Repeatability and reproducibility of foveal avascular zone area measurement on normal eyes by different optical coherence tomography angiography instruments. *Ophthalmic Res*. 2018;59(4):206-11.
- Cheung CM, Fawzi A, Teo KY, Fukuyama H, Sen S, Tsai WS, et al. Diabetic macular ischaemia: a new therapeutic target? *Prog Retin Eye Res*. 2022;89:101033.
- Magera L, Krásný J, Pluhovský P, Holubová L. Changes of the foveal avascular zone and macular microvasculature within the framework of OCT angiography examination in young patients with type 1 diabetes (pilot study). *Cesk Slov Oftalmol*. 2020;76(3):111-7.
- Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201.
- Karabulut M, Karalezli A, Karabulut S, Sül S. Retinal microvascular differences in type 2 diabetes without clinically apparent retinopathy: an optical coherence tomography angiography study. *SDU Med Fac J*. 2022;29(1):7-13.
- Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(2):359-67.
- Rocholz R, Teussink MM, Dolz-Marco R, Holzhey C, Dechent JF, Tafreshi A, et al. SPECTRALIS optical coherence tomography angiography (OCTA): principles and clinical applications [homepage]. Heidelberg Engineering Academy; 2018. Available from: https://academy.heidelbergengineering.com/course/view.php?id=505&he_locale=en&he_country=PT&he_site=int
- Corvi F, Corradetti G, Parrulli S, Pace L, Staurengi G, Sadda SR. Comparison and repeatability of high resolution and high speed scans from Spectralis optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(10):29.
- Camacho P, Ribeiro E, Pereira B, Varandas T, Nascimento J, Henriques J, et al. DNA methyltransferase expression (DNMT1, DNMT3a and DNMT3b) as a potential biomarker for anti-VEGF diabetic macular edema response. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(6):2267-74.
- Bobak CA, Barr PJ, O'Malley AJ. Estimation of an interrater intra-class correlation coefficient that overcomes common assumption violations in the assessment of health measurement scales. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):93.
- Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT211-23.
- Hormel TT, Jia Y, Jian Y, Hwang TS, Bailey ST, Pennesi ME, et al. Plexus-specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2021;80:100878.

Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

Artigo recebido em 22.07.2022 e aprovado em 02.10.2023