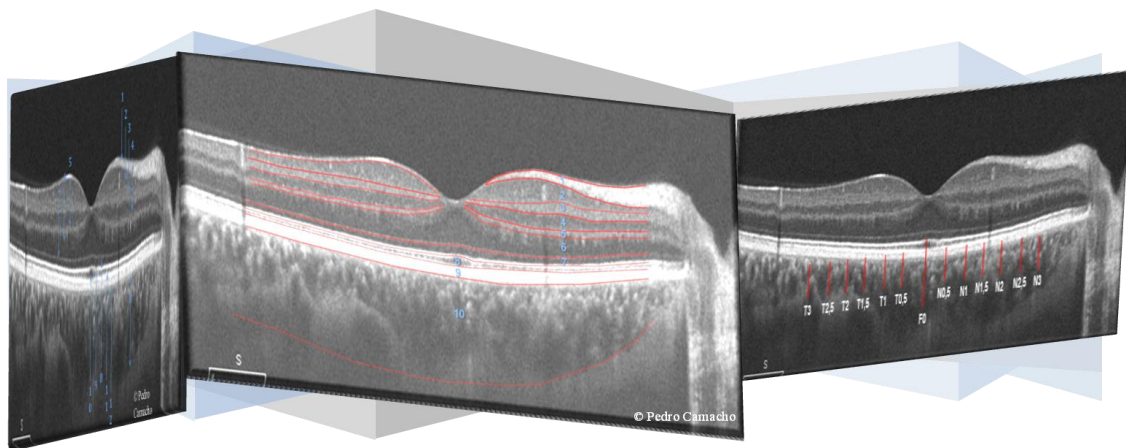


**ESTUDO MORFOMÉTRICO DA RETINA EM DOENTES COM FORMAS PRECOSES DE  
DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE: INTEGRIDADE E QUANTIFICAÇÃO DAS  
ESTRUTURAS ATRAVÉS DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓTICA DE DOMÍNIO  
ESPECTRAL.**



**Pedro Miguel Baptista Camacho**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida  
na Especialidade em Investigação Clínica  
na NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas**

**Março, 2017**

**ESTUDO MORFOMÉTRICO DA RETINA EM DOENTES COM FORMAS PRECOSES DE  
DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE: INTEGRIDADE E QUANTIFICAÇÃO DAS  
ESTRUTURAS ATRAVÉS DA TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓTICA DE DOMÍNIO  
ESPECTRAL)**

**Pedro Miguel Baptista Camacho**

**Orientador: João Gory O'Neill, Professor Catedrático**

**Coorientador: Rufino Martins da Silva, Professor Auxiliar convidado**

**Coorientador: Paulo Caldeira Rosa, Assistente Hospitalar graduado**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida  
na Especialidade em Investigação Clínica**

**Março, 2017**

## Resumo

**Introdução** A degenerescência macular da idade (DMI) é uma patologia ocular resultante da interação entre a componente genética e os fatores ambientais. O impacto direto que tem ao nível da cegueira, pelo envelhecimento da população mundial, e o impacto desafiante ao nível económico reveste esta patologia de um particular interesse em saúde pública.

A contínua evolução da tomografia de coerência ótica (OCT), com a melhoria dos algoritmos utilizados, tem contribuído para uma melhor caracterização e monitorização da DMI. Esta técnica tem permitido, de forma não invasiva, a aquisição de imagens transversais e topográficas de alta resolução dos tecidos.

No diagnóstico e monitorização da DMI é importante poder separar-se as primeiras alterações patológicas das alterações próprias do envelhecimento humano. E neste sentido, a constante evolução e melhoria da imagiologia ocular tem dado alguns contributos importantes. Uma aparente diminuição da espessura da retina em algumas localizações topográficas bem como algumas alterações ao nível das camadas externas têm sido tradicionalmente estudadas e associadas à DMI. No entanto, estas alterações não têm justificado por si só a totalidade das alterações que ocorrem e a procura de possíveis diferenças estruturais e morfológicas, possíveis de identificar e quantificar através de SD-OCT, surgem como alternativa na melhoria de conhecimento nas formas precoces da DMI.

**Objetivo** Descrever e estudar a espessura média de várias segmentações retinianas e da coroide, obtida de forma manual na região macular através da Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral (SD-OCT), entre participantes com DMI precoce/intermédia e participantes de um grupo de controlo.

**Métodos** Estudo observacional, com metodologia transversal, em que se procedeu à avaliação e quantificação das várias estruturas retinianas e da coroide através do SD-OCT até 3mm do centro da fóvea. Apenas os participantes com diagnóstico médico de DMI confirmado (presença/ausência), seguidos no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, e com informação clínica essencial para o estudo (retinografia policromática, monocromática e infravermelho por SLO) foram considerados. De acordo com a classificação Age-Related Eye Disease Study (AREDS) e os mais recentes critérios de classificação clínica para a DMI

precoce/intermédia foram criados dois grupos de estudo. O grupo de controlo (categoria 1 AREDS) constituído por um subgrupo de participantes sem alterações ligadas à idade (G1 – sem drusens nem alterações pigmentares por DMI) e por um subgrupo de participantes sem DMI mas com algumas alterações ligadas à idade (G2 - apenas alguns drusens <63 µm e sem alterações pigmentares por DMI). O grupo de DMI foi constituído por participantes com drusens intermédios (63-124 µm) ou pela presença de alterações pigmentares por DMI que constituem o grupo de DMI precoce (G3 – categoria 2 AREDS) e os participantes com vários drusens intermédios, pelo menos um drusen de grandes dimensões ( $\geq 125$  µm de diâmetro), ou pela presença de atrofia geográfica sem envolvimento da fóvea constituem o grupo de DMI intermédia (G4 – categoria 3 AREDS). A análise e quantificação manual das várias camadas de retina e coroide foram baseadas na nomenclatura internacional para o OCT (*IN•Consensus*) e as diferenças encontradas entre os grupos em estudo descritas. A comparação entre os grupos e/ou subgrupos em estudo foi feita através da aplicação do teste qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, para variáveis categóricas e nominais e do teste T-Student para as variáveis contínuas. O teste não paramétrico Mann-Whitney foi utilizado para comparação da espessura média das várias estruturas segmentadas entre grupo de controlo e DMI precoce/intermédia. Para a comparação das diferenças encontradas na espessura das várias estruturas segmentadas, nos quatro subgrupos, foi utilizado o teste comparações múltiplas de Kruskal-Wallis. Por fim, e com ajuste para o sexo e idade, procedeu-se ao cálculo de estimativas dos coeficientes, *Odds Ratio* e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos de algumas características de maior interesse na DMI.

**Resultados** 450 participantes (38% do sexo masculino e 61,8% do sexo feminino) foram estudados. O grupo de controlo (n=204), constituído por 43,6% de participantes do sexo masculino e 56,4% de participantes do sexo feminino, apresentou uma idade média e desvio padrão de 71,5+/-9,5. Em relação ao grupo de DMI precoce/intermédia (n=246), constituído por uma menor percentagem do sexo masculino 33,7% e por uma maior percentagem do sexo feminino 66,3%, verificou-se um aumento da idade média e desvio padrão de 75,7+/-10,3 comparativamente ao grupo de controlo ( $p < 0,001$ ). Cerca de 62,6% dos participantes com DMI precoce/intermédia apresentaram mapas maculares considerados normais, segundo os valores normativos do SD-OCT, e obtiveram um menor número médio de letras atingidas ( $p < 0,001$ ) comparativamente ao grupo de controlo.

Variabilidade intraoperador: pode-se verificar que os maiores valores foram encontrados nas localizações de maior espessura. Variabilidade interoperador: excetuando os 0,826 (0,727;0,898) obtidos na camada plexiforme externa (T2,5) e os 0,634 (0,469;0,771) obtidos na camada plexiforme interna (N2) todos os restantes valores de correlação são superiores a 0,92.

Com exceção da camada de fibras nervosas (CFN) todas as segmentações estudadas apresentam diferenças estatisticamente significativas espessuras médias entre grupos com doença comparativamente aos grupos de controlo.

Entre Controlo e DMI precoce/intermédia foram encontrados os seguintes valores médios: Complexo das camadas de células ganglionares com camada plexiforme interna (75,2+/-6,7; 72,1+/-6,6 p<0,001); camada de células ganglionares (49,3+/-5,6; 47,1+/-5,4 p<0,001); camada plexiforme interna (25,9+/-2,8; 25+/-2,7 p=0,001); camada nuclear interna (44,1+/-4,2; 41,2+/-4,1 p<0,001); camada plexiforme externa (15,1+/-2,1; 14,6+/-1,9 p=0,014); complexo camada plexiforme externa com camada nuclear externa (90,6+/-6,6; 87,9+/-7,7 p<0,001); camada nuclear externa (76,7+/-6,4; 74,5+/-7,7 p=0,002); zona mioide dos fotorreceptores (24,5+/-1,3; 22,9+/-2,2 p<0,001); segmentos externos dos fotorreceptores (22,7+/-1,9; 20,9+/-2,6 p<0,001); complexo epitélio pigmentar da retina com Membrana de Bruch (33,4+/-2,6; 40,5+/-9,7 p<0,001); Coroide (249,8+/-88,4; 200,2+/-76,9 p<0,001).

**Conclusão** As medições das várias camadas da retina e coroide, nas 13 localizações estudadas de forma manual pelo SD-OCT, apresentaram uma boa repetibilidade e reprodutibilidade. Foi demonstrado que com treino, e seguindo o protocolo desenvolvido, poderão ser atingidos valores de ICC bastante elevados através da quantificação manual. A utilização da espessura central macular para avaliar e monitorizar a patologia retiniana não pareceu ser o parâmetro mais adequado (cerca de 64% de casos de DMI precoce/intermédia são identificados como estando dentro dos valores normais).

Com exceção da CFN, todas as segmentações da retina interna mostraram diferenças marcadas entre os subgrupos extremos (DMI intermedia com subgrupo sinais de envelhecimento e com subgrupo sem alterações). No entanto nem todas as segmentações foram sensíveis à presença de diferenças mais ténues na espessura média nos subgrupos. Foi no complexo CCG\_CPI, em especial na região temporal, que foram encontradas maiores diferenças nos vários grupos etários. Foi nesta localização que maiores diferenças

foram encontradas entre os vários subgrupos permitindo também encontrar diferenças entre os subgrupos onde as variações são mais ténues (como entre DMI precoce com sinais de envelhecimento). A camada nuclear interna (CNI) apresentou uma boa capacidade de discriminar diferenças entre subgrupos com diferenças mais ténues, no entanto as grandes diferenças encontradas entre sexos e nos grupos etários podem atenuar a sua utilidade na presença e ausência de doença. As segmentações ao nível da zona mioide dos fotorreceptores, dos segmentos externos dos fotorreceptores (SEF), do complexo epitélio pigmentar da retina e Membrana de Bruch (EPR\_MB), e do complexo SEF com epitélio pigmentar da retina e Membrana de Bruch (SE\_EPR\_MB) apresentam grandes diferenças nos vários grupos etários sem aparentarem grandes diferenças entre sexos. Estas segmentações permitem encontrar grandes diferenças essencialmente entre subgrupos extremos (G1 com G4). Nestas segmentações não foram encontradas grandes diferenças entre ausência de doença com DMI precoce. Em relação à Coroide foram encontradas grandes diferenças ao longo dos grupos etários sendo mais diminuída no sexo feminino na presença de doença. Apresenta na globalidade boa capacidade de discriminação entre G4 com G1, G4 com G2, e G3 com G2.

---

**Abstract**

**Introduction** Age-related macular degeneration (AMD) is an ocular pathology resulting from the interaction between genetic and environmental factors. The direct impact it has in terms of blindness, the aging of the world population, or the impact and challenging economic level takes this pathology of a particular interest in public health. The characterization and monitoring of AMD has been improved through the use of optical coherence tomography (OCT). This technique has allowed, noninvasively, the acquisition of transversal and topographic high resolution images of tissues. In the diagnosis and monitoring of AMD it is important to separate the first pathological changes of changes in human aging. In this sense, the constant evolution and improvement of imaging has given some important contributions. An apparent decrease in retinal thickness in some topographical locations in the early AMD and changes the level of the outer layers have traditionally been studied and associated with AMD. However, these changes have not justified itself all the changes that occur as the disturbance of VA and the search for possible structural and morphological differences, possible to identify and quantify through SD-OCT emerge as an alternative to improve knowledge in the early forms of AMD.

**AIM** Study the mean thickness of various retinal and choroidal segmentations, obtained manually in the macular region by Spectral Domain Optical Coherence Tomography, among participants with early/intermediate AMD and participants in a control group.

**Methods** A cross-sectional study in which the retinal and choroidal structures were evaluated and quantified through SD-OCT up to 3 mm from the center of the fovea. Only participants with a confirmed AMD medical diagnosis (presence / absence), followed by the Dr. Gama Pinto Institute of Ophthalmology, and with essential clinical information for the study (polychromatic, monochromatic and infrared retinography by SLO) were included. According to the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) and more recent clinical classification to define early and intermediate stages of AMD, two groups were created. The early/intermediate AMD study group was formed by: cases with intermediate drusen (63-124  $\mu\text{m}$  in diameter) or mild RPE abnormalities designated by G3 (early AMD — AREDS category 2); and cases with numerous intermediate drusens, at least one large drusen ( $\geq 125$   $\mu\text{m}$  in diameter), and geographic atrophy (area of RPE's atrophy not involving the center of the fovea) designated by G4 (intermediate AMD — AREDS category 3). The control group

(no AMD — AREDS category 1) was formed by: cases with no apparent aging changes designated by G1 (no drusen and no AMD pigmentary abnormalities) and others with normal aging changes designated by G2 (only small drusen  $\leq 63 \mu\text{m}$  and no AMD pigmentary abnormalities). The manual analysis and quantification of the various layers of the retina and choroid will be based on the international nomenclature for the OCT (IN • Consensus) and the differences between the study groups described. The comparison between groups and / or subgroup in the study was made by applying the chi-square test or Fisher's exact test for categorical and nominal variables and the Student t-test for continuous variables. The nonparametric Mann-Whitney test it was used for comparing the mean thickness of the various segmented structures between the control group and early/intermediate AMD. To compare the differences in the thickness of the various segmented structures in four subgroups, it was used multiple comparisons of Kruskal-Wallis test. Finally, and adjusted for sex and age, estimates of the coefficients, Odds Ratio and p values, obtained from multiple logistic regression models of some characteristics of greater interest in AMD, were calculated.

**Results** 450 participants (38% of males and 61.8% of females) were studied. The control group, consisting of 43.6% male gender participants and 56.4% were female, had a mean age $\pm$ standard deviation of 71.5  $\pm$  9.5. Regarding early/intermediate AMD group, consisting of a lower percentage of males 33.7% and a higher percentage of females 66.3%, there was an increase in mean age $\pm$ standard deviation 75.7  $\pm$  10.3 compared with the control group (p <0.001). About 62.6% of participants with AMD have normal macular maps according to normative values SD-OCT and obtained a decreased number of letters (p <0.001) compared to the control group.

Intraoperator variability: it can be verified that the highest values were found in the locations of greater thickness. Interoperator variability: except the 0.826 (0.727; 0.898) obtained in the outer plexiform layer (T2,5) and the 0.634 (0.469; 0.771) obtained in the inner plexiform layer (N2) all other correlation values are higher than 0.92.

Except RNFL all structures studied have show thickness statistically significant differences between groups in disease compared to control groups. Between control and AMD group the following mean values were found: Ganglion cell complex (75.2  $\pm$  6.7, 72.1  $\pm$  6.6 p <0.001); ganglion cell layer (49.3  $\pm$  5.6, 47.1  $\pm$  5.4 p <0.001); inner plexiform layer (25.9



+/- 2.8, 25 +/- 2.7 p = 0.001); inner nuclear layer (44.1 +/- 4.2, 41.2 +/- 4.1 p <0.001); outer plexiform layer (15.1 +/- 2.1, 14.6 +/- 1.9 p = 0.014); outer nuclear layer and outer plexiform layer complex (90.6 +/- 6.6, 87.9 +/- 7.7 p <0.001); outer nuclear layer (76.7 +/- 6.4, 74.5 +/- 7.7 p = 0.002); myoid zone (24.5 +/- 1.3, 22.9 +/- 2.2 p <0.001); outer segments (22.7 +/- 1.9, 20.9 +/- 2.6 p <0.001); RPE\_BM (33.4 +/- 2.6, 40.5 +/- 9.7 p <0.001); Choroid (249.8 +/- 88.4; 200.2 +/- 76.9 p <0.001).

**Conclusion** The measurements of the various layers of the retina and choroid, studied in 13 locations manually by the SD-OCT, exhibit good repeatability and reproducibility. It has been shown that with training and following the protocol can be achieved ICC values quite high by manual quantification. The use of the total thickness of the retina to assess and monitor the retinal disease seems not to be sufficient (approximately 64% of cases of AMD are identified as being within the normal range). With the exception of RNFL, all segmentations of the inner retina clearly show marked differences between the extreme subgroups (G4 with G1). However, not all the segmentations appeared to be sensitive to the presence of small differences in mean thickness in the subgroups. It was in GCL\_IPL complex, especially in the temporal region, which were found major differences between age groups, this location which is most discriminate differences between the various subgroups also possible to find differences between subgroups where the variations are slight. Inner nuclear layer has a good ability to find differences between subgroups with fainter differences however large differences between genders and slight differences in the age groups can attenuate their usefulness between presence and absence of disease. The myoid zone, outer segments, RPE\_BM and OS\_RPE\_BM segmentations differ widely in age groups but no gender differences. These features allow find great differences between extreme subgroups. These segmentations were no major differences between the absences of disease with early/intermediate AMD. In choroid were found large differences across age groups being more decreased in females in the presence of disease. It has a good ability to discriminate between G4 with G1, G4 with G2, and G3 with G2.

## Agradecimentos

Fruto de um ideal de cuidados altamente diferenciados e de alta resolução, foi no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto que fui convidado a um crescimento de forma quase exclusiva e direcionada no contexto da imagiologia ocular. Neste sentido, o meu obrigado ao Professor Doutor António Castanheira Dinis.

Sendo impossível escrever e descrever a importância que teve para o meu crescimento profissional apresento aqui o meu obrigado e admiração à Dra. Sandra Barrão.

Porque na ciência também encontramos pessoas diferentes e especiais, quero prestar o meu agradecimento ao Dr. Paulo Rosa, Dr. João Nascimento e ao Dr. José Henriques pelo apoio absoluto e incentivo incondicional em todos os momentos.

A minha gratidão também à Professora Isabel Castanheira pela sua energia e motivação contagiante no início deste percurso académico.

À Professora Doutora Ana Papoila e à Professora Doutora Sofia Azeredo pela genuína disponibilidade e seus ensinamentos.

Ao Professor Doutor João O'Neill a minha gratidão pelo seu acompanhamento assertivo e rigor académico mas também pelo espírito crítico necessário durante todo este percurso.

Ao Professor Doutor Rufino Silva por todo o seu apoio e pela sua ajuda singular. Geograficamente distante, esteve sempre disponível e presente com a exigência e pensamento crítico que o caracterizam. Foi um grande privilégio poder receber os seus ensinamentos.

À Dra. Luísa Coutinho Santos e ao Dr. Victor Ágoas o meu obrigado e gratidão pelo apoio e compreensão durante este meu percurso.

A todos os meus colegas...em especial porque nada foi fácil nos últimos anos!

Para terminar, agradeço aos meus *amigos*, aos meus *pais*, à *minha mulher* e aos meus *pequenitos!* Porque não foi um período fácil e as ausências foram muitas. Apresento aqui o meu agradecimento à compreensão e apoio que sempre me foi dado.

Naturalmente longe do idealizado, a conclusão e entrega desta tese é também a minha forma de agradecer por todo o apoio que me foi dado!

**Publicações**

Camacho, P; Dutra-Medeiros, M.; Rosa, P.; Salgueiro, L.; Sadio, S.: Repeatability and reproducibility of manual segmentation of 12 layers of the retina and choroid through SD-OCT, in intermediate AMD. Submetido em 22 de Dezembro de 2016 International Journal of Ophthalmology

Camacho, P; Dutra-Medeiros, M; Páris, L.: Ganglion cell complex in early and intermediate AMD: evidence by SD-OCT manual segmentation. Aceite para publicação em 18 de Janeiro de 2017 Ophthalmologica.

## Índice geral

<b>Resumo</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>x</b>
<b>Publicações</b>	<b>xii</b>
<b>Índice geral</b>	<b>xiii</b>
<b>Índice de tabelas</b>	<b>xvi</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>xviii</b>
<b>Abreviaturas e acrónimos</b>	<b>xx</b>
<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 1. Degenerescência Macular da Idade ... <i>O problema</i></b>	<b>3</b>
1.1 Epidemiologia	5
1.2 Patofisiologia da DMI	9
1.2.1 DMI avançada – Atrofia Geográfica (AG)	10
1.2.2 DMI avançada – DMI Neovascular (DMI NV)	10
1.2.3 Drusens	12
1.2.4 Fotorreceptores	13
1.2.5 Epitélio Pigmentar Retiniano e Membrana de Bruch	14
1.2.6 Coroide	15
1.3 Fatores de risco e Prevenção	16
1.4 Aspetos e clínicos e classificação	17
<b>Capítulo 2. Tomografia de Coerência Ótica... <i>O instrumento</i></b>	<b>19</b>
2.1 Funcionamento do SD-OCT	20
2.2 Interpretação e segmentação retiniana	24
2.3 Validade, reprodutibilidade e artefactos	35
2.4 Futuro no presente	40
2.4.1 SWEF Source OCT	41
2.4.2 OCT A	42

---

<b>Capítulo 3. Abordagem conceptual</b>	<b>43</b>
<b>Capítulo 4. Objetivos</b>	<b>49</b>
4.1 Objetivo geral	49
4.2 Objetivos específicos	49
<b>Capítulo 5. Materiais e métodos</b>	<b>51</b>
5.1 Hipóteses em estudo	51
5.2 Tipo de estudo (Abordagem)	51
5.3 Instrumentos para a colheita de dados	52
5.3.1 Scans e instruções de protocolos a incluir em estudo	53
5.3.2 Nomenclatura e instruções de segmentação ao SD-OCT	54
5.3.3 Validade dos dados (SD-OCT)	57
5.3.4 Nomenclatura e instruções de classificação na observação clínica e/ou Retinografia policromática	58
5.4 Seleção dos participantes	61
5.4.1 Estudo principal	61
5.4.2 Estudo de variabilidade intra e interobservador	63
5.5 Cálculo da dimensão da amostra	63
5.5.1 Amostragem	65
5.6 Critérios de inclusão	65
5.7. Critérios de exclusão	66
5.8 Classificação da DMI	67
5.8.1 Operacionalização dos procedimentos de classificação	68
5.9 Considerações éticas	69
5.10 Definição e operacionalização das variáveis em estudo	70
<b>Capítulo 6. Resultados</b>	<b>73</b>
6.1 Caracterização da amostra	75
6.2 Segmentação da retina e coróide	93
6.3 Variabilidade de dados	169
6.3.1 Variabilidade intra-operador	169
6.3.2 Variabilidade interoperador	175

---

<b>Capítulo 7. Discussão</b>	177
7.1 Os resultados	177
7.1.1 Caracterização sociodemográfica – diferenças entre grupos	177
7.1.2 Segmentação da retina e coroide	181
7.1.3 Análise multivariada das variáveis de maior relevância	192
7.1.4 Variabilidade dos dados	193
7.2 Validade interna	196
7.3 Validade externa	197
7.4 Limitações do estudo	197
7.5 A ideia	198
7.5.1 Objetivos e desenho metodológico	198
7.5.2 A técnica	199
<b>Capítulo 8. Conclusões</b>	200
<b>Referências</b>	206
<b>Índice de Anexos e Apêndices</b>	223

**Índice de tabelas**

Tabela 1.1	Prevalência estimada da DMI em Portugal (formas precoces e avançadas) estratificados por sexo e idade	6
Tabela 1.2	Resumo de avaliações da espessura média da coroide subfoveal ( $\mu\text{m}$ ) através de OCT.	16
Tabela 1.3	Resumo das quatro categorias da classificação AREDS	18
Tabela 2.1	Espessura média retiniana no campo central ETDRS obtida em participantes saudáveis através da quantificação manual/automática de SD-OCT em diferentes estudos.	27
Tabela 2.2	Espessura média das várias camadas da retina (micras) no meridiano horizontal segundo anel ETDRS	28
Tabela 2.3	Espessura média da coroide, em participantes saudáveis, obtida através de SD-OCT	32
Tabela 2.4	Valores de reprodutibilidade das medições em segmentação automática de participantes saudáveis.	37
Tabela 2.5	Frequência absoluta e relativa de artefactos em exames realizados em SD-OCT (Spectralis Volume e linha)	39
Tabela 3.1	Descrição das estruturas a estudar ao nível do SD-OCT no grupo com DMI (formas precoces) Vs. grupo de controlo.	48
Tabela 5.1	Codificação manual para a classificação das alterações retinianas ligadas à DMI precoce (inicial e intermédia) e respetivas zonas alteradas.	60
Tabela 5.2	Risco de desenvolver DMI avançada a 5 anos em participantes do estudo AREDS pelo tamanho dos drusens e presença de alterações pigmentares.	61
Tabela 5.3	Distribuição do número de casos de DMI precoce/intermédia a estudar por sexo e idade	65
Tabela 5.4	Classificação utilizada no estudo com base nas categorias de risco AREDS	67
Tabela 5.5	Definição e operacionalização das variáveis em estudo – qualitativas	70
Tabela 5.6	Definição e operacionalização das variáveis em estudo 2 – qualitativas	71
Tabela 5.7	Definição e operacionalização das variáveis em estudo – quantitativas	72
Tabela 6.1	Caracterização da amostra por sexo, idade e condição metabólica segundo o grupo de estudo	75
Tabela 6.2	Caracterização de parâmetros oftalmológicos da amostra segundo os grupos em estudo	76
Tabela 6.3	Avaliação qualitativa da espessura retiniana obtida por mapa macular nos grupos em estudo.	77
Tabela 6.4	Distribuição de diagnóstico/alterações retinianas contralaterais pelos grupos em estudo.	79
Tabela 6.5	Distribuição dos participantes segundo o sexo e faixas etárias (anos de idade) pelos subgrupos estudados.	80
Tabela 6.6	Distribuição da idade média segundo o sexo e faixas etárias (anos de idade) pelos subgrupos estudados.	81
Tabela 6.7	Caracterização da amostra em relação ao diagnóstico de DM, HTA e Hipercolesterolemia nos subgrupos estudados.	82
Tabela 6.8	Caracterização de parâmetros oftalmológicos da amostra segundo os subgrupos estudados.	83
Tabela 6.9	Avaliação qualitativa e quantitativa da espessura retiniana obtida por mapa macular nos subgrupos estudados.	84



Tabela 6.10	Caracterização das linhas hiperrefletoras externas e resultado qualitativo do mapa retiniano segundo os subgrupos com DMI.	86
Tabela 6.11	Distribuição da frequência e dimensão dos drusens ( $\mu\text{m}$ ) e alterações pigmentares ao longo dos subgrupos estudados.	87
Tabela 6.12	Distribuição da frequência e localização de drusens reticulares no grupo de DMI intermédia.	88
Tabela 6.13	Distribuição da frequência e localização de drusens com dimensões $<63 \mu\text{m}$ .	89
Tabela 6.14	Distribuição da frequência e localização de drusens com dimensões entre os 63 a 124 $\mu\text{m}$ .	90
Tabela 6.15	Distribuição da frequência e localização de drusens de dimensões entre os 63 a 124 $\mu\text{m}$ nos subgrupos de DMI precoce/intermédia	91
Tabela 6.16	Distribuição da frequência e localização de drusens com dimensões a partir de 63 a $> 500 \mu\text{m}$ na DMI intermédia.	92
Tabela 6.17	Valores médios da espessura macular central ( $\mu\text{m}$ ), por sexo e idade, obtidos de forma automática entre grupos em estudo.	93
Tabela 6.18	Distribuição dos valores médios da espessura da CFN ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos em estudo.	94
Tabela 6.19	Caracterização da espessura média da CFN ( $\mu\text{m}$ ), por sexo e idade, no grupo de controlo e de DMI precoce/intermédia	96
Tabela 6.20	Caracterização da espessura média do complexo CCG_CPI ( $\mu\text{m}$ ), por sexo e idade, nos grupos estudados (valores totais, total temporal e total nasal).	98
Tabela 6.21	Distribuição dos valores médios da espessura do complexo CCG_CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	101
Tabela 6.22	Distribuição da espessura média da CCG ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valores total, total temporal e total nasal).	104
Tabela 6.23	Distribuição da espessura média da CCG ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	107
Tabela 6.24	Distribuição da espessura média da CPI ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	110
Tabela 6.25	Distribuição da espessura média da CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	112
Tabela 6.26	Distribuição da espessura média da CNI ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	115
Tabela 6.27	Distribuição da espessura média da CNI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	117
Tabela 6.28	Distribuição da espessura média da CPE ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	120
Tabela 6.29	Distribuição da espessura média da CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados	122
Tabela 6.30	Distribuição da espessura média do complexo CNE_CPE ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	124
Tabela 6.31	Distribuição da espessura média do complexo CNE_CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	126
Tabela 6.32	Distribuição da espessura média da CNE ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	129
Tabela 6.33	Distribuição da espessura média da CNE ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	131
Tabela 6.34	Distribuição da espessura média da ZMF ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	133
Tabela 6.35	Distribuição da espessura média da ZMF ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	136
Tabela 6.36	Distribuição da espessura média dos SEF ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	139

Tabela 6.37	Distribuição da espessura média dos SEF ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	141
Tabela 6.38	Distribuição da espessura média do complexo EPR_MB ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	144
Tabela 6.39	Distribuição da espessura média do complexo EPR_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	146
Tabela 6.40	Distribuição da espessura média do complexo SE_EPR_MB ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	149
Tabela 6.41	Distribuição da espessura média do complexo SE_EPR_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	151
Tabela 6.42	Distribuição da espessura média da coroide ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).	154
Tabela 6.43	Distribuição da espessura média da Coroide ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	157
Tabela 6.44	Distribuição da espessura média do complexo CCG_CPI, Coroide e camadas externas da retina ( $\mu\text{m}$ ) pela dimensão dos drusens.	160
Tabela 6.45	Distribuição da espessura média de algumas segmentações ( $\mu\text{m}$ ) na presença de drusens reticulares comparativamente aos drusens maiores de 125 $\mu\text{m}$ .	161
Tabela 6.46	Estimativas dos coeficientes de correlação entre a dimensão de drusens, coroide e as camadas externas da retina, ajustados para o sexo e idade, e respetivos valores p.	162
Tabela 6.47	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura de Coroide superior a 200 $\mu\text{m}$ .	163
Tabela 6.48	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura do complexo EPR_MB superior a 33 $\mu\text{m}$	164
Tabela 6.49	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura do SEF superior a 21,5 $\mu\text{m}$	165
Tabela 6.50	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura da ZMF superior a 23,5 $\mu\text{m}$ .	166
Tabela 6.51	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para a presença de drusens reticulares comparativamente aos drusens >124 $\mu\text{m}$ .	167
Tabela 6.52	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para a presença de DMI precoce/intermédia comparativamente ao grupo de controlo.	167
Tabela 6.53	Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística multinominal para a presença de DMI precoce/intermédia comparativamente ao grupo de controlo.	168
Tabela 6.54	Resumo dos valores de coeficiente de correlação intraclasse (ICC), obtidos nas 12 segmentações da retina e coroide nas 13 localizações do meridiano horizontal, para um IC de 95%	173
Tabela 6.55	Resumo dos valores de coeficiente de correlação interclasse (ICC) adaptado, obtidos nas 12 segmentações da retina e coroide nas 13 localizações do meridiano horizontal, para um IC de 95%	174

## Índice de figuras

Figura 2.1	Feixe de luz emitido pelo OCT a passar pelo espelho divisor antes de incidir nas estruturas (funcionamento TD-OCT).	21
------------	---	----

Figura 2.2	Representação dos vários scans A que compõem um scan transversal tipo B	22
Figura 2.3	Feixe de luz emitido pelo OCT a passar pelo espelho divisor antes de incidir nas estruturas (funcionamento SD-OCT)	23
Figura 2.4	Segmentação retiniana obtida manualmente através de SD-OCT (9mm) e adaptada segundo a nomenclatura internacional para o OCT ( <i>IN-Consensus</i> ).	25
Figura 2.5	As 4 linhas hiperrefletoras observadas através de SD-OCT na região macular em indivíduo sem alterações.	33
Figura 2.6	Representação dos cones na fóvea	34
Figura 2.7	Imagens de Scan B transversal de olho direito obtidas através de SD-OCT e SS-OCT	41
Figura 2.8	Exemplo de <i>output</i> de OCT-A (DRI OCT Triton) de olho direito sem patologia	42
Figura 3.1	Esquematização da abordagem conceptual do estudo	47
Figura 5.1	Ilustração das 13 localizações medidas	54
Figura 5.2	Ilustração das 13 estruturas segmentadas no estudo	55
Figura 6.1	Gráfico da proporção de participantes considerados normais e alterados através da quantificação da espessura total da retina obtida forma automática nos grupos em estudo	78
Figura 6.2	Representação gráfica espessura média retiniana obtida de forma automática em 5 localizações nos subgrupos estudados	85
Figura 6.3	Representação gráfica dos valores médios da espessura da CFN ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados	95
Figura 6.4	Representação gráfica da espessura média do complexo CCG_CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	102
Figura 6.5	Representação gráfica da espessura média da CCG ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	108
Figura 6.6	Representação gráfica dos valores médios da espessura da camada CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	113
Figura 6.7	Representação gráfica da espessura média da CNI ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	118
Figura 6.8	Representação gráfica da espessura média da CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	123
Figura 6.9	Representação da espessura média do complexo CNE_CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	128
Figura 6.10	Representação gráfica da espessura média da CNE ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	132
Figura 6.11	Representação da espessura média da ZMF ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados	137
Figura 6.12	Representação gráfica da espessura média dos SEF ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	142
Figura 6.13	Representação gráfica dos valores médios da espessura do complexo EPR_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.	148
Figura 6.14	Representação gráfica da espessura média do complexo SE_EPR_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	153
Figura 6.15	Representação gráfica da espessura média da coroide ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.	158
Figura 6.16	Representação gráfica dos coeficientes de correlação intraoperador e coeficiente de correlação interoperador nas 12 camadas segmentadas da retina em cada uma das 13 localizações no meridiano horizontal.	171

---

**Lista de abreviaturas e acrónimos**

AREDS - Age-Related Eye Disease Study

AV - Acuidade visual

C - Coroide

CCG - Camada das células ganglionares

CFN - Camada das fibras nervosa

CNE - Camada nuclear externa

CNI - Camada nuclear interna

CNPD - Comissão Nacional de proteção de Dados

CPE - Camada plexiforme externa

CPI - Camada plexiforme interna

dd - Diâmetro de disco

DMI - Degenerescência macular da idade

dp - Desvio padrão

EDI - Enhanced depth imaging

EFC – Espessura na fóvea central

EPR - Epitélio pigmentar retiniano

ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy study

EUA - Estados unidos da américa

EUREYE - European Eye Study

f - Constante

G – Grupo

G1 – Grupo sem alterações

G2 – Grupo com sinais de envelhecimento mas sem DMI

G3 – Grupo com DMI inicial

G4 – Grupo com DMI intermédia

ICC - coeficiente de correlação intraclass

IOGP - Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

IN.OCT - International Nomenclature for Optical Coherence Tomography

MAVC - Melhor acuidade visual corrigida

MB - Membrana de Bruch

MLE - Membrana limitante externa

MLI - Membrana limitante interna

mm - Milímetros

n - Total da amostra

Nº - Número

OCT - Tomografia de coerência ótica

OR - *Odds ratio*

p - Nível descritivo, probabilidade de significância

SD-OCT - Tomografia de coerência ótica de domínio espectral

SE - Segmento externo dos fotorreceptores

SLO - *Scanning laser ophthalmoscopy*

TD-OCT - Tomografia de coerência ótica de domínio temporal

VisMLE – Visualização Membrana limitante externa

VisZE – Visualização zona elipsoide dos fotorreceptores

VisMBruch - Visualização Membrana de Bruch

VisZoInter - Visualização da zona de interdigitação entre os processos apicais do EPR e os segmentos externos dos fotorreceptores

Vs. - Em comparação

> - Maior

$\alpha$  - Erro tipo I

$\beta$  - Erro tipo II

$\mu$  - Valor médio

$\mu\text{m}$  - Micrómetro

## Introdução

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma patologia ocular resultante da interação entre a componente genética e os fatores sociais. (1) Seja pelo impacto direto que tem ao nível da cegueira, (2), (3) acentuada pelo envelhecimento da população mundial, (4) ou pelo impacto indireto e desafiante ao nível económico, esta patologia possui um particular interesse em saúde pública. (5)

A tomografia de coerência ótica (OCT) tem sido um valioso instrumento para a caracterização e monitorização da DMI. Através desta técnica tem sido possível a aquisição não invasiva (6) de imagens transversais e topográficas de alta resolução dos tecidos através da interferometria de baixa coerência. (7)

Com o recurso à constante evolução e melhoria da imagiologia ocular, tem sido relatada uma aparente diminuição da espessura da retina em algumas localizações topográficas nas formas precoces da DMI. (8) Neste sentido tem sido descrito (9), mas não de forma consensual, (10) que possivelmente as primeiras manifestações desta doença podem ser detetadas ao nível das estruturas mais externas como o EPR, os fotorreceptores e a coroide (11).

Com a evolução da tecnologia alguns estudos sugerem a importância de separar os possíveis processos normais do envelhecimento humano, ao nível da retina, das formas precoces e/ou intermédias de DMI, com risco acrescido de progressão para as formas tardias. (12) Apesar da convencional diminuição da espessura retiniana associada às formas precoces/intermédias da DMI, cuja interpretação deve ser cautelosa, as primeiras alterações morfológicas continuam pouco esclarecidas. (5)

A noção que algumas das alterações referidas podem não justificar por si só a totalidade das alterações que ocorrem nas formas precoces/intermédias da DMI (13) esteve sempre presente. Por este motivo e pela pouca informação disponível foi, no âmbito da 3ª edição do Curso de Doutoramento em Ciências da Vida, especialização em Investigação Clínica, na Faculdade de Ciências Médicas (FCM), da Universidade Nova de Lisboa (UNL), proposta esta tese para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida.

Com a finalidade de poder contribuir à melhoria de conhecimento nas formas precoces/intermédias de DMI, pela procura de possíveis diferenças estruturais e morfológicas da retina, possíveis de identificar e quantificar através de SD-OCT foi definido o seguinte objetivo principal:

*Comparar a distribuição de parâmetros morfométricos da retina, através da Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral, entre participantes com Degenerescência Macular da Idade precoce e intermédia com participantes de um grupo de controlo.*

O complexo percurso entre as mais de 76050 medições, realizadas ao longo de 12 camadas em 13 localizações diferentes, numa amostra de 450 participantes, permitiu o estudo e descrição da espessura média das várias segmentações retinianas e da coróide. Os resultados obtidos de forma manual, na região macular através de SD-OCT, entre participantes com DMI precoce e intermédia com os participantes de um grupo de controlo, são a essência desta tese que está organizada da seguinte forma:

No capítulo 1 e capítulo 2 pode ser encontrado todo o trabalho de pesquisa e o estado da arte em relação à Degenerescência Macular da Idade, enquanto problema a estudar, mas também os fundamentos da pertinência e utilidade do instrumento utilizado - SD-OCT.

No capítulo 3 será apresentada a abordagem conceptual do trabalho de investigação.

No capítulo 4 é feita a apresentação do objetivo principal e a enumeração dos vários objetivos secundários que concorrem para o alcançar do objetivo principal inicialmente proposto.

O capítulo 5 reúne todo o conjunto de informação de caráter metodológico, como o tipo de estudo e procedimentos para o cálculo da amostra inicial, o protocolo de segmentação da retina desenvolvido e utilizado e a classificação e nomenclatura utilizada. Neste capítulo são também encontrados os critérios de inclusão e exclusão, a referência ao estudo da variabilidade de dados e a definição e operacionalização das variáveis em estudo.

No capítulo 6 serão apresentados os resultados obtidos seguidos da sua discussão e principais conclusões a encontrar nos capítulos 7 e 8 respetivamente.



## Capítulo 1. Degenerescência Macular da Idade – DMI

### ...o Problema

A degenerescência macular da idade (DMI), patologia ocular resultante da interação entre a componente genética e os fatores sociais (1), é atualmente uma das principais causas de cegueira irreversível. (14) Por definição, aparece a partir dos 50 anos de idade aumentando consideravelmente a sua frequência a partir dos 70 anos de idade. (14)

A sua designação traduz não apenas a região afetada – a mácula, com alterações ao nível das camadas mais externas da neuroretina incluindo os fotorreceptores, o epitélio pigmentar retiniano (EPR), a membrana de Bruch (MB) e a coriocapilar (15) - mas também o seu caráter degenerativo associado ao processo normal de envelhecimento. (14),(16)

A DMI começou por ser descrita por Nettleship (1884) e Haab (1885) ao identificarem uma lesão atrófica (forma avançada seca). Esta forma seca é identificada na presença de uma atrofia, mais ou menos extensa, da coriocapilar, do EPR e da retina. (3) A presença de neovascularização, forma avançada exsudativa, descrita por Pagenstecher e Genth (1875), é reconhecida quando existe o desenvolvimento de neovasos no EPR e na retina provenientes da coroide. (3)

No entanto, cerca de um século mais tarde (1973), Gass sugeriu que as designadas lesões atróficas e exsudativas poderiam ser manifestações da mesma doença. (3) Hoje em dia, persistindo ainda algumas dúvidas em relação à sua etiologia, foi aceite a designação de "degenerescência macular da idade" por incluir ambas as formas. A própria designação que inicialmente parece explicar e contextualizar esta patologia, na realidade, deixa também antever algumas imprecisões em relação ao seu diagnóstico e seus subtipos que ainda existem nos dias de hoje. Neste sentido, se nas fases avançadas é mais consensual um conjunto de terminologias e noções de classificação, o mesmo já não é tão evidente no que diz respeito às formas precoces e intermédias. (17) Assim, podem ser encontradas várias classificações e escalas de gravidade desenvolvidas ao longo dos anos para a DMI. (12)

Um exemplo da relativa fragilidade do conhecimento disponível sobre a DMI passa pela uniformização da sua classificação, baseada na aquisição de imagem fotográfica do polo posterior, que só chegou em 1995 com a metodologia do *Wisconsin Age-Related*

*Maculopathy Grading System* (Classificação Clínica Internacional). (2) Até ao presente a coexistência de várias classificações, como foi constatado nos estudos de *EUREYE* ou na meta-análise de Friedman e sua equipa em relação à frequência e magnitude da doença, tem dificultado o acesso aos dados e sua comparabilidade entre idades, localizações geográficas e/ou outras características de interesse. (2)

Até ser estabelecida alguma destas duas formas avançadas de DMI, existe um percurso composto por várias alterações morfológicas, resultantes do envelhecimento, que numa fase inicial não obrigam necessariamente a uma perda da função apesar de serem consideradas fatores de risco.(16) O olho humano, à semelhança de outras estruturas anatómicas também envelhece. Durante este processo existem alterações morfológicas iniciais da mácula como a presença de depósitos amarelados localizados entre a membrana de Bruch e o EPR (drusens) ou alterações pigmentares do EPR.(18),(14) Estas alterações iniciais que foram, desde 1995, reconhecidas como sinais precoces de lesões maculares ligadas à idade (3) fazem hoje parte dos critérios para a classificação da DMI precoce e intermédia. (12) Estas alterações acabam por marcar a fronteira entre as possíveis alterações inerentes da idade das alterações da doença. (15)

É nas formas precoces, e pela relativa indefinição, que é importante separar os possíveis processos normais do envelhecimento humano, ao nível da retina, das formas iniciais e/ou intermédias, de risco acrescido de progressão para as formas tardias. (12) Neste sentido, em Janeiro de 2011, foi constituído um comité por vários especialistas, para a construção de um sistema de classificação que permitisse distinguir as normais alterações maculares do envelhecimento das possíveis alterações patológicas das formas precoces, intermédias e tardias da DMI. (12) Partindo da análise da literatura disponível, complementada e sustentada nos estudos AREDS, este grupo apresentou em 2013, com grande concordância, um sistema de classificação adequado à evidência atual – Classificação Clínica para a DMI.

Seja pela gravidade da doença ou pelo constante crescimento da esperança média de vida esta patologia reveste-se de interesse no âmbito da saúde pública. (12) (4) Mesmo com diferenças metodológicas vários estudos epidemiológicos têm sido feitos e um conjunto diversificado de dados pode ser encontrado.

## 1.1 Epidemiologia

A DMI ocupa a terceira causa de cegueira mundial e, (2), (3) devido ao envelhecimento da população mundial, é estimado um aumento até 2050. (4) No Reino Unido, à semelhança de outros países desenvolvidos, é a principal causa de cegueira e responsável por grande parte dos novos casos de cegueira mesmo quando comparada com todas as restantes causas juntas. (8) De forma global, no Ocidente, a DMI é responsável por metade de todos os casos de cegueira registados para indivíduos com mais de 65 anos de idade. (19)

O potencial crescimento desta patologia tem levado à realização de vários estudos que, apesar das diferentes metodologias e classificações, têm mostrado algumas semelhanças na forma como a doença se distribui na população caucasiana da Europa e Estados Unidos da América (EUA). (2)

No entanto é nas formas tardias, pelo relativo consenso da sua nomenclatura e classificação, que são encontrados os resultados mais próximos e passíveis de comparação. Para as formas avançadas de DMI na Europa, e segundo a *EUREYE*, são estimados cerca de 3,3% de indivíduos (não exsudativa com 1,1% e exsudativa com 2,2%), com idades superiores a 65 anos de idade, tenham alguma forma avançada de DMI em pelo menos um dos olhos. (3) Estes dados, de alguma forma comparáveis à meta-análise realizada por Friedman et al, que em 2004 apresentava uma variação de cerca de 1,65% a 3,5% (2) poderão ser potencialmente agravados pelo envelhecimento da população mundial. (4) A própria prevalência estimada da DMI ao longo do envelhecimento humano é cerca de 10 vezes superior. Passando de pouco menos de 0,5%, entre os 50 e 60 anos de idade, para cerca de 12% e 16%, para o sexo masculino e feminino respetivamente, com idades iguais ou superiores a 80 anos. (2)

Em Portugal, os estudos mais recentes de caracterização epidemiológica, com base na população nacional, revelam uma prevalência estimada para as formas avançadas entre os 0,55% (formas exsudativas) e cerca de 0,61% (formas atróficas) para uma população com idade igual ou superior a 55 anos. No que diz respeito às formas não avançadas os valores encontrados e estimados para a população portuguesa, com idade igual ou superior a 55 anos, foram de 12,5%. (17) Estes valores acabam por ser próximos de outros estudos de referência como *EUREYE* (12,6%) e *Beaver Dam Eye Study* (14,1%). (3), (20)

Um aspeto importante, na compreensão da doença, passa também pelo estudo da distribuição da DMI por sexo e por idade. Neste sentido, parece haver uma tendência para uma maior frequência da doença no sexo masculino (para idades inferiores a 80 anos de idade) que se altera nos grupos etários mais velhos (mais de 80 anos) onde a DMI avançada aparece com maior frequência no sexo feminino. (2), (17) No entanto, apesar de algumas diferenças, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o sexo (3) e a idade será provavelmente o determinante de saúde conhecido mais relevante na DMI. (17), (3), (2)

**Tabela 1.1. Prevalência estimada da DMI em Portugal (formas precoces e avançadas) estratificados por sexo e idade.**

	Total	Sem DMI	Formas precoces	Formas avançadas	AG	NV
<b>Feminino</b>						
55-64	1311	91,53	8,24	0,23	0,08	0,15
65-74	1206	87,98	11,52	0,50	0,25	0,25
75-84	717	81,87	15,76	2,37	0,56	1,81
>85	145	81,38	13,30	5,52	4,83	0,69
<b>Total</b>	3379	87,78	11,22	1,00	0,44	0,56
<b>p</b>		0,131	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Masculino</b>						
55-64	1006	91,05	8,75	0,20	0,10	0,10
65-74	999	88,09	11,11	0,80	0,20	0,60
75-84	518	81,08	16,80	2,12	1,54	0,58
>85	94	87,23	8,51	4,26	2,13	2,13
<b>Total</b>	2617	87,81	11,23	0,96	0,50	0,46
<b>p</b>		0,271	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

**Legenda:** Quadro adaptado de *Cachulo et al.*; Os valores p representam os resultados obtidos no teste de qui-quadrado para os grupos etários. DMI= Degenerescência Macular da Idade; AG= DMI avançada Atrofia geográfica; NV = DMI avançada neovascular.

Um aspeto curioso, do estudo de Cachulo et al., e importante no estudo de potenciais grupos de risco, passa pela importância do contexto social. Este aspeto é evidenciado na comparação de amostras provenientes de regiões (interior Vs. litoral) com hábitos e estilos de vida potencialmente diferentes. Neste estudo foram descritas diferenças, com significado estatístico, não apenas em relação à prevalência das formas precoces de DMI (15,4% e

6,9% para o interior e litoral respetivamente) mas também para as formas avançadas alertando para a importância dos determinantes geográficos e dos hábitos e estilos de vida. (17)

Sem novidades nos vários estudos epidemiológicos, é descrito um aumento da severidade de DMI ao longo da idade (17),(3),(2) reforçando o desenvolvimento de medidas preventivas mas também terapêuticas. (21)

Vários estudos, como *The Age-Related Eye Disease Study (AREDS)*, têm tentado estudar os possíveis fatores de risco e de proteção no sentido de melhorarem o controlo sobre esta patologia responsável por um crescimento de casos de cegueira irreversível. (22) Perante algumas limitações ao nível do diagnóstico, da classificação e mesmo nas várias respostas terapêuticas disponíveis (15) a deteção e compreensão das alterações iniciais da doença é entendida como fulcral. Assim, o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos meios complementares de diagnóstico, e também dos tratamentos disponíveis, pode facilitar uma melhor compreensão e resposta nos primeiros estágios da doença. (1)

Independentemente das várias estimativas apresentadas em vários estudos, é importante realçar o crescimento de prevalência estimada ao longo do envelhecimento humano. Como já foi referido anteriormente, os cerca de 0,5%, entre os 50 e 60 anos de idade aumenta para cerca de 12% e 16% para o sexo masculino e feminino respetivamente com mais de 80 anos. (2), (17) Estes resultados parecem filtrar algumas das variáveis importantes como as diferenças geográficas e de hábitos e estilos de vida. (17)

Um aspeto importante, pela cada vez maior diversidade cultural, passa pelo conhecimento mais robusto sobre a manifestação desta doença nas minorias étnicas nos países desenvolvidos, que têm sido uma limitação para as estimativas da prevalência (2), (17) Segundo Cécile Delcourt parece certa a noção que a DMI é encontrada com maior frequência entre caucasianos do que nas populações mais pigmentadas. Podendo significar um menor risco para a DMI avançada, uma melhor caracterização desta realidade, percebendo as diferenças étnicas e geográficas, é um desafio para a melhoria do conhecimento dos determinantes desta doença. (2)

Apesar de, historicamente, o diagnóstico, a classificação e a monitorização da DMI consistirem em grande parte com recurso à informação da quantificação da acuidade visual,

à observação do pólo posterior e à realização de angiografia fluoresceínica e/ou com verde indocianina, os últimos anos têm sido diferentes. A melhoria do conhecimento sobre esta patologia retiniana tem beneficiado com os avanços da aquisição da imagem de alta resolução que permite revelar detalhes *in vivo* da anatomia, fisiologia e patologia essenciais para a prática clínica de uma forma não invasiva. De forma a complementar a fundoscopia, ou os métodos angiográficos, a análise detalhada da microestrutura retiniana através da tomografia de coerência ótica (OCT) (23) tornou-se obrigatória. A possibilidade de diagnosticar precocemente a DMI de forma fiável e monitorizar a sua progressão, de modo não invasivo, é essencial para a correta aplicação do plano terapêutico mas também para estabelecer o seu prognóstico.

*Há um aumento da prevalência da DMI fortemente associado ao envelhecimento da população e aumento da esperança média de vida que obrigam a uma melhor resposta a este problema de saúde da visão*

## 1.2 Patofisiologia da DMI

A DMI é o resultado da interação entre a componente genética e os fatores sociais. (1), (24) Como já foi referido anteriormente, o próprio processo normal de envelhecimento humano predispõe ao desenvolvimento da DMI. (16) As alterações ao nível das camadas mais externas da neuroretina, como os fotorreceptores, o EPR, a Membrana de Bruch ou mesmo a coroide (15) têm sido descritas. No entanto começam a surgir descrições relativas ao possível envolvimento das camadas mais internas nas formas precoces e intermédias de DMI.(10)

Segundo a história natural da DMI, a região da retina mais afetada e importante, onde as células ganglionares e os cones estão presentes com maior densidade, é a mácula. (14) *Encontraremos nas características maculares, fulcrais para a nossa visão mas penalizadoras durante o envelhecimento humano, algumas respostas no estabelecimento e/ou desenvolvimento desta doença?*

A retina está organizada de forma a garantir o suporte sanguíneo necessário à preservação da retina. (15) Anatomicamente a zona avascular central, com uma maior concentração de recetores neuronais e elementos na retina, necessita de um fornecimento vascular eficaz (1) que é feito essencialmente à custa da vascularização da coroide e do correto funcionamento da barreira hematoretiniana externa (BHRE). (15) Assim, qualquer perturbação ao nível da BHRE ou da coroide, comprometendo o correto aporte de nutrientes e de oxigénio, (25) poderá influenciar o normal funcionamento e integridade das camadas mais externas da neuroretina.

Uma vez que a região macular é tão importante para a visão de detalhe, facilmente se percebe que pequenas lesões resultantes da DMI, pelo número de células afetadas como as células ganglionares, têm um enorme impacto sobre a capacidade visual. Recuperando a ideia anterior de Jan Provis et al. poderá ser esta vascularização particular na área de alta acuidade (fóvea), aparentemente uma especialização associada com a acuidade visual, de certa forma, uma limitação fisiológica no fornecimento aos fotorreceptores das corretas necessidades oxigênio numa região (mácula) com alta densidade de células e necessidades

nutricionais. *Poderá ser uma limitação não evidente em indivíduos jovens e saudáveis mas de risco para idades avançadas e/ou vulneráveis a doenças degenerativas?* (1)

As formas avançadas da DMI, com perdas irreversíveis de acuidade visual, manifestam-se de duas formas: ou pela presença da atrofia geográfica (AG) caracterizada pela atrofia da coriocalilar, do EPR, e das camadas mais externas da retina; ou pela forma neovascular caracterizada pelo desenvolvimento de neovascularização. (12)

### **1.2.1 DMI Avançada – Atrofia Geográfica (AG)**

A AG caracteriza-se pelas áreas de atrofia da neuroretina e do EPR, sem haver ruturas na membrana de Bruch e neovasos sub-retinianos. Nos últimos anos vários estudos têm centrado atenção no estudo da coroide apontando para uma possível relação na redução do seu fluxo sanguíneo e na diminuição do volume da coroide. Segundo o estudo de Curcio et al. a diminuição da espessura da coriocalilar e subsequente do EPR, com comprometimento dos fotorreceptores da retina, é frequente. (1) Histologicamente na AG pode ser encontrada a atrofia da coriocalilar e do EPR bem como dos fotorreceptores. (14) A perda das células do EPR leva a uma degenerescência gradual dos fotorreceptores e perda das camadas mais externas que se pode observar até a CPE ou mesmo até à CNI. Apesar da atrofia das células do EPR ser bastante referida, verifica-se também um acompanhamento da diminuição da espessura da coroide mais acentuada nestas regiões de atrofia do EPR. (15)(25)

### **1.2.2 DMI Avançada – DMI Neovascular (DMI NV)**

Ao contrário da forma avançada descrita anteriormente, as formas avançadas neovasculares ou exsudativas, são caracterizadas pelo desenvolvimento de novos vasos com propriedades anómalas a partir da coriocalilar. Estes vasos podem originar descolamentos serosos ou hemorrágicos do EPR e/ou da neuroretina, hemorragias recorrentes subjacente na área macular que numa fase tardia levam à lesão cicatricial (14) e proliferação de tecido fibrovascular na gênese da cicatriz disciforme (1)



A DMI neovascular, apesar de ser menos frequente, é responsável por cerca de 90% dos casos de perda grave de AV por DMI. (16) Nas formas avançadas neovasculares, apesar da sua semelhança com outras patologias, podem ser identificados quatro subtipos: "DMI neovascular oculta " com neovascularização abaixo do EPR, "DMI neovascular clássica" com neovascularização acima do EPR, "proliferação angiomasiosa retiniana" com neovascularização intraretiniana (com ou sem anastomose corioretiniana) ou ainda a "vasculopatia polipoide coróideia". (1), (26), (27) Como foi referido, os subtipos de neovascularização clássica e neovascularização oculta apresentam diferenças histológicas e morfológicas que começam pela localização do desenvolvimento dos vasos anómalos em relação ao EPR. Quando a neovascularização se começa a desenvolver no espaço sub-EPR, e a exsudação é mínima ou inexistente, representa uma fase ainda não perceptível é designada de DMI neovascular oculta. (15) O padrão de crescimento dos neovasos passa, após haver a rutura da Membrana de Bruch (MB) e do EPR, pela sua expansão horizontalmente entre estas duas estruturas (26) cujas fases iniciais podem mesmo colmatar alguns fenómenos de hipoxia e isquémia ao nível das camadas externas. (15)

Na DMI NV clássica, ao contrário do subtipo anterior, já existe proliferação fibrovascular através do EPR para o espaço subretiniano. (26) O desenvolvimento da neovascularização, em conjunto com a descompensação endotelial, permite a passagem pela MB até ao espaço subEPR. Assim podem ser encontrados descolamentos do EPR ou descolamentos da neuroretina acompanhados ou não por exsudados lipídicos e sangue. (15)

É relativamente consensual, pela experiência clínica e estudos histológicos, que as alterações mais frequentes no desenvolvimento e evolução da DMI passam pela presença de drusens, pelo envolvimento do complexo EPR/MB e pela degeneração dos fotorreceptores. (1),(24) É sobre este processo atrófico ou neovascular, ao nível destas estruturas e com repercussões funcionais, que vários investigadores têm orientado os seus estudos (28) no sentido de acompanhar a patologia e poder encontrar possíveis biomarcadores. (24)

Assim, como já foi referido, se as formas avançadas são mais fáceis de identificar e cuja sua terminologia e classificação está relativamente bem definida, o mesmo não sucede com as alterações iniciais da DMI. Presentemente é aceite que a presença de pequenos depósitos de drusens de pequenas dimensões, <63 micras, sem a presença de alterações

pigmentares podem ser classificados como alterações normais do envelhecimento humano. (12) Por outro lado, assume-se que as alterações iniciais da DMI, com ou sem perturbações ligeiras da acuidade visual, caracterizam-se por alterações pigmentares ao nível do EPR e/ou pela presença de drusens. (3) Os drusens são, sem dúvida, um dos primeiros sinais no desenvolvimento da doença (24) que importa identificar e avaliar o seu tamanho, forma e estrutura. O crescimento em quantidade e dimensão dos drusens estão associados ao aumento do risco e gravidade da DMI.(29),(30)

### 1.2.3 Drusens

Referido anteriormente como importantes fatores de risco na historia natural da DMI (31), (32), (24), (33) é a partir dos 50 anos que se torna comum a visualização destas primeiras manifestações do envelhecimento da retina humana como depósitos focais de material extracelular localizado entre a membrana basal do EPR e a porção interna da MB. (32)

Entendidos como achados valiosos no diagnóstico e monitorização da DMI, (34) o aparecimento de drusens de pequenas dimensões poder ser considerado normal, no normal processo de envelhecimento humano. No entanto uma acumulação excessiva e com dimensões  $\geq 63 \mu\text{m}$  já fazem parte dos critérios de diagnóstico (27) constituindo-se como um dos fatores de risco no desenvolvimento das formas avançadas. (33)

Sejam biomarcadores ao nível genético (15) ou de caracter inflamatório, pela presença de proteínas específicas de caracter inflamatório (32) no seu núcleo, a importância dos drusens é bem evidente no interesse que assumiu a sua contagem, a análise do seu tamanho e a sua extensão para a classificação e monitorização da DMI. (15),(32)

Os drusens podem variar no tamanho, forma, cor, distribuição e consistência. Como já foi referido, apenas a presença de drusens com diâmetro inferior a  $63 \mu\text{m}$  não é suficiente para um diagnóstico de DMI. (12),(24),(3) Já a presença de drusens com um diâmetro  $\geq 125 \mu\text{m}$ , além de contribuírem para o diagnóstico de DMI, surgem relacionados com um maior risco de desenvolvimento das formas avançadas desta doença. (34) Os drusens moles, de maiores e com prognóstico mais reservado, aparecem geralmente associados à tendência de confluência e risco de descolamento do EPR. A presença deste tipo de drusens sugere

mesmo a existência de alterações difusas ao nível do complexo do EPR-membrana de Bruch.

Na realidade, apesar da importância da tríade EPR-Coroide-Drusens mencionada anteriormente, ainda não está completamente esclarecido se são os depósitos que vão causar alterações ao nível da coroide, ou é a disfunção ao nível da coroide que inicia todo o processo de acumulação de depósitos com o subsequente desenvolvimento patológico pela possível isquemia ao nível do EPR. (35) Independentemente do sentido do seu aparecimento e desenvolvimento, é descrita a sua relação com funcionamento e integridade com o complexo EPR/MB. (36), (37), (35) e também com a acuidade visual ou morte celular das células dos fotorreceptores. (9)

Alguns dos fatores já descritos, quando combinados com um património genético, podem favorecer o desenvolvimento das formas avançadas da DMI. O envelhecimento humano predispõe ao aparecimento de alterações precursoras da DMI seja ao nível dos fotorreceptores, do EPR, da MB ou da coriocapilar. O acumular de depósitos, o espessamento da MB e os capilares mais finos e com menos fenestrações potencia a hipoxia e comprometem a nutrição do EPR/fotorreceptores. (34)

#### **1.2.4 Fotorreceptores**

No sentido de melhor compreender a evolução da história natural desta doença, alguns investigadores têm estudado o possível efeito da idade em algumas estruturas como a MB e o EPR ou mesmo no aparecimento e na acumulação de drusens. (21),(24) No entanto outras estruturas têm recebido a atenção de forma quantitativa (como a CNE) ou qualitativa (pelo estado e/ou integridade da zona elipsoide dos fotorreceptores). (13),(38) As próprias alterações ao nível da função dos fotorreceptores durante os estágios iniciais da doença, podem fornecer informações valiosas sobre alterações clinicamente invisíveis constituindo-se como um bom marcador. (1)

Dentro das alterações que ocorrem nas fases iniciais da DMI podemos encontrar o comprometimento dos fotorreceptores. Este parece ocorrer de forma diferente entre os cones e bastonetes e com uma aparente preferência em fases subclínicas pela região

parafoveal (9) podendo indiciar algumas estruturas e regiões topográficas de interesse pelo seu possível comprometimento.

Ao nível da segmentação retiniana vários estudos têm sido feitos. Embora grande parte dos participantes sejam saudáveis (39)(40)(41) os últimos anos têm surgido estudos de segmentação na DMI tentando compreender melhor pequenas alterações nas fases iniciais desta patologia retiniana.(11)(10)

### **1.2.5 Epitélio Pigmentar Retiniano e Membrana de Bruch**

O EPR, constituído pela sua monocamada de células hexagonais que envolve toda a retina sensorial, desempenha um papel muito importante na integridade dos fotorreceptores pela fagocitose dos seus segmentos externos, regeneração do pigmento visual e transporte entre retina-coroide. (36), (42) Pela aparente relação e importância na patofisiologia da DMI, as alterações do EPR, como a migração de pigmento (43) e que podem passar despercebidos na retinografia, têm sido apontadas como possíveis marcadores da DMI. (44)

Ao longo da idade a quantidade de células do EPR vão diminuindo levando a algumas alterações estruturais com comprometimento funcional. (9) Pensa-se que o aumento de tamanho das células do EPR, com conseqüente diminuição de acumulação de melanina e um aumento progressivo de lipofusceína, façam parte de uma cadeia de fatores, que interferindo com o normal funcionamento do EPR, possam estar na origem das formas precoces da DMI e sua evolução para as formas avançadas secas. (34)

De forma semelhante, a MB que separa o EPR da coróide, tríade nutritiva para as camadas externas, também sofre alterações ao longo da idade. A diminuição da sua permeabilidade (21) propicia um aumento da acumulação de material, prejudicando o correto fluxo de substâncias nutritivas e/ou eliminação de produtos de degradação celular (DMI atrófica). (45). (46) E o aumento da porosidade camada elástica da MB pode ser um fator de risco para o aparecimento de vasos da coróide no espaço subretiniano (DMI exsudativa tipo 2). (45), (46)

### 1.2.6 Coroide

Como já foi referido a coroide tem um papel relevante para o funcionamento do olho humano. Esta estrutura contribui para o correto suporte metabólico essencial ao EPR e às camadas externas da retina. (47) Em relação à espessura média da coroide, quantificada através de SD-OCT, tem sido descrita uma aparente diminuição média por década de vida (25) sendo esta diminuição mais marcada na presença de DMI. (28),(43) Desta forma fará sentido que algumas alterações estruturais ao nível das camadas externas e estágio/severidade da DMI possam aparecer associadas com a integridade/funcionamento da coroide.

Talvez pelas pequenas alterações ao nível dos pequenos vasos a espessura da coroide, em vários estudos, surge inversamente relacionada com a idade sustentando a hipótese de défices de oxigénio e nutrientes ao longo da idade. (48), (49) No entanto as diferenças estatisticamente significativas são encontradas essencialmente a partir dos 60 anos de idade. (49) Com o avançar da idade a espessura da coroide tende a diminuir e aos 80 anos de idade um ser humano pode já ter perdido quase 1/3 da sua espessura na região subfoveal. (48)

Sendo a idade um dos principais fatores quando se estuda a DMI, a diminuição de quase para metade da espessura da coroide em idades mais avançadas (34) pode enviesar algumas associações com a DMI. Neste sentido alguns estudos são prudentes na avaliação que fazem sobre a relação da coroide com a DMI. (50),(51) Como pode ser observado na tabela 2.1, que resume as avaliações da espessura da coroide subfoveal ( $\mu\text{m}$ ) através de OCT, apenas dois autores encontraram relações entre a espessura da coroide subfoveal e a DMI.

Tabela 1.2: Resumo de avaliações da espessura média da coroide subfoveal ( $\mu\text{m}$ ) através de OCT.

Estudo	oct	Controlo			DMI intermédia		
		Média (dp)	Idade	N	Média (dp)	Idade	N
Chung et al	H	224,8 (52,9)	71,8 (8,2)	20	177,4 (49,8)	72,8 (6,1)	17
Kim et al	T	241,97(66,4)	59,75	29	186,62 (64)	69,67 (5,7)	37
Wood et al	S	213 (63)	67,6 (5,4)	16	231 (70)	71,6 (8,5)	16
<b>Sigler et al</b>	H	235 (49)	77 (6,5)	51	115 (40)	80 (6,4)	60
<b>Lee et al</b>	H	266,7 (12,6)	59 (5,5)	28	200,6 (8,8)	67,8 (8,2)	71
Manjunath et al	Z	-	-	-	213,4 (92,2)	78,2 (7,9)	17
Yamazaki et al	T	237 (80)	70,7 (7,7)	40	-	-	-
Young et al	Z	-	-	-	202,6 (81,9)	80,5 (8,2)	157
Fein et al	Z	-	-	-	192 (69,9)	78,5	19
Jonas et al	H	227 (100)	71,7 (11,8)	228	-	-	-

Legenda: H= Heidelberg Spectralis; T= Topcon 3D-OCT; S= Swept-source OCT; Z= Zeiss Cirrus OCT; dp= desvio padrão; N=amostra; Autores a negrito= foram obtidas diferenças com significado estatístico. Tabela adaptada de *Yiu et al.* (51)

### 1.3 Fatores de Risco e Prevenção

O controlo e gestão da DMI não é fácil e continua a ser um desafio. O principal objetivo passará sempre por minimizar a perda de acuidade visual, minimizar o seu impacto ao nível psicológico e melhorar os aspetos relacionados com o dia-a-dia e a qualidade de vida. (16)

Apesar de algumas incertezas no que diz respeito à sua etiologia e patogénese o papel do stress oxidativo tem sido descrito. (52) Mas vários outros determinantes de saúde conhecidos como os hábitos tabágicos, nutrição e aporte calórico, atividade física e cirurgia de catarata são referidos não apenas para o controlo da doença mas também na sua prevenção. No entanto a idade e a componente genética são possivelmente os fatores de maior peso e consensual nos vários estudos. (22)

Também a presença de DMI NV num dos olhos tem sido descrita pelo aparente risco acrescido de DMI NV no olho contralateral. No seguimento de doentes em tratamento por neovascularização coroideia é referido que existe um risco de cerca de 12% ao ano no desenvolvimento de DMI NV no olho contralateral. (53) É também descrito um elevado risco

de desenvolver DMI NV no olho contralateral, num prazo de 2 anos na presença alterações de elevação do EPR, em doentes com DMI em tratamento com anti-VEGF. (53)

Os fatores de proteção referidos em vários estudos, como no Age-Related Eye Disease Study (AREDS), passam pelas enzimas antioxidantes endógenos, (52) mas principalmente pelos antioxidantes exógenos provenientes da nossa alimentação como os carotenoides, bioflavonoides, o selenium, zinco, e as vitaminas A, C, e E. Em relação aos hábitos e estilos de vida, o sedentarismo, o consumo de tabaco e algumas doenças metabólicas, são recorrentemente associados, com maior ou menor significância estatística, ao desenvolvimento da DMI. (17)

#### **1.4 Aspetos clínicos e Classificação**

Um dos desafios relacionados com a DMI tem sido o correto e atempado diagnóstico, sobretudo das formas precoces. Para tal deve ser realizada a observação do polo posterior e a sua classificação complementada com os meios complementares de diagnóstico como angiografia fluoresceínia e/ou com verde indocianina (14) e OCT. A precisão no diagnóstico precoce da DMI e sua monitorização é fundamental na decisão terapêutica e no prognóstico da função visual. (8)

Historicamente o diagnóstico e a classificação da DMI foi baseada, em grande medida, pela quantificação da acuidade visual e pela avaliação do polo posterior. No entanto, nos últimos anos, uma análise detalhada da microestrutura da retina foi tornada realidade através de OCT (8) que assume um papel preponderante.

Tendo em conta a importância de utilizar instrumentos e parâmetros de consenso internacional (26) a classificação escolhida para este trabalho foi a classificação AREDS (27) sustentada na classificação clínica (12) na definição dos estágios iniciais e intermédios da DMI. A classificação AREDS, sustentada no conhecimento proveniente do ensaio clínico multicêntrico que decorreu entre 1992 e 2006, está estratificada em quatro categorias. (27)

Tabela 1.3 Resumo das quatro categorias da classificação AREDS

Classificação clínica	AREDS	Alterações com pelo menos 2 dd da fóvea em pelo menos um olho
Alterações normais da Idade	Categoria 1 AREDS	Drusens de pequenas dimensões (<63 µm diâmetro) e sem alterações pigmentares da DMI
DMI inicial	Categoria 2 AREDS	Múltiplos drusens médios (63-124 µm in diâmetro) e sem alterações pigmentares da DMI
DMI Intermédia	Categoria 3 AREDS	Vários drusens grandes ( ≥ 125 µm) e/ ou alterações pigmentares da DMI Atrofia geográfica sem envolvimento foveal
DMI Tardia	Categoria 4 AREDS	Neovascularização da DMI e/ou qualquer atrofia geográfica com envolvimento foveal

**Legenda dd= diâmetro de disco; AREDS= Age-related Eye disease study. Tabela adaptada de American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern® Guidelines: Age-Related Macular Degeneration. (27)**



## Capítulo 2. Tomografia de Coerência Ótica – OCT

### ...O Instrumento

A tomografia de coerência ótica (OCT) é uma técnica de aquisição de imagem não invasiva, (6) que permite a aquisição de imagens transversais e topográficas de alta resolução dos tecidos, através da interferometria de baixa coerência. (7) Esta aquisição, possível pela diferença de absorção e/ou dispersão da luz que incide nos tecidos, tem permitido uma melhor compreensão da patologia retiniana. (54)

Este meio complementar de diagnóstico tem vindo a revolucionar a oftalmologia na avaliação e gestão de doenças da retina tornando possível avaliar estruturalmente a retina *in vivo* de forma não invasiva. (55) Hoje em dia, a avaliação da morfologia da retina por OCT é muito utilizada para a deteção, seguimento e progressão da patologia retiniana e sua resposta terapêutica ou cirúrgica. (4) Apresentado no início da década de 90, (56) rapidamente se tornou essencial para uma melhor interpretação e gestão das patologias maculares como o edema macular diabético, a DMI (23), membranas epirretinianas ou dos buracos maculares. (57)

Os primeiros modelos, designados de OCT de domínio temporal (TD-OCT), possibilitaram, na prática clínica, a visualização de forma não invasiva a anatomia microscópica retiniana. (58) Utilizando cerca de 100 scans A por segundo os primeiros TD-OCT atingiram inicialmente uma resolução axial de cerca de 15 micras. E em 2002, com o aparecimento comercial da terceira geração do TD-OCT, com uma capacidade de realizar cerca de 400 scans A por segundo, a sua resolução axial foi melhorada para os 10  $\mu\text{m}$ . (59), (60), (61)

Na sequência da referida evolução dos convencionais TD-OCT, foram apresentados, pela primeira vez em 2002, os OCT de domínio espectral (SD-OCT) (61) com uma velocidade de aquisição de imagem que atinge cerca de 18.000 a 50.000 scans A por segundo. (6) Atualmente existem mesmo aparelhos que ultrapassam os 100,000 scans A por segundo. (6)

Com a aplicação da fórmula de transformação de Fourier foi possível a medição da luz refletida, pelas estruturas anatómicas, de forma simultânea, contrariamente ao que acontecia com os TD-OCT. Desta forma, houve um aperfeiçoamento na quantidade e qualidade de dados adquiridos com uma redução significativa de artefactos de movimento, melhoria do sinal e possibilitando ainda a aquisição de imagem em 3D. (62) Esta revolução na análise e interpretação da imagem retiniana, pela melhoria da resolução obtida nos cortes transversais segundo as diferentes refletividades das várias camadas retinianas, (55) permitiu uma otimização da quantificação da espessura da retina e monitorização da sua resposta em cenário de doença ou de aplicação terapêutica. (63)

Esta técnica de imagiologia tornou possível a avaliação e quantificação, sem contacto, da espessura da retina e suas alterações bem como das fibras nervosas, células ganglionares (40) e avaliação do disco ótico. Assim, esta melhoria orientou uma necessária melhoria de conhecimento ao nível das estruturas documentadas mas também a sua classificação. Na terceira geração de OCT, ainda TD-OCT, novos conceitos teóricos foram desenvolvidos relativamente às duas linhas hiperrefletoras externas paralelas que surgem ligeiramente separadas. A estrutura hiperrefletora mais externa, interpretada inicialmente nos TD-OCT de primeira geração como complexo EPR-Coriocapilar deixou de ser concordante com a evolução do conhecimento. (55) E nos últimos anos a nomenclatura ajustou-se à melhoria tecnológica surgindo os conceitos da zona mioide dos fotorreceptores, zona elipsoide dos fotorreceptores e segmento externos dos fotorreceptores. (56) (58)

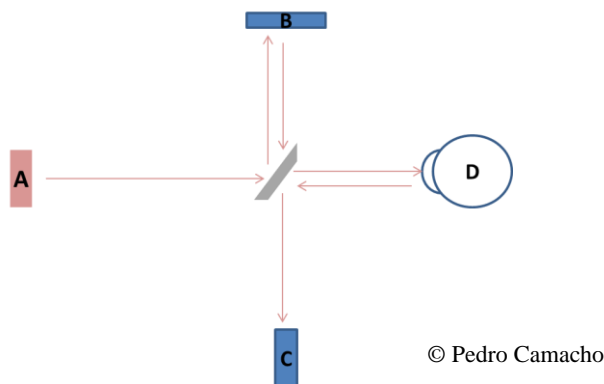
## 2.1 Funcionamento do SD-OCT

De forma simples e recorrendo aos esquemas clássicos, o funcionamento da tomografia de coerência ótica é análogo à ecografia de ultrassom tipo B mas utilizando uma fonte de luz e não o som. Esta particularidade começa por marcar a diferença nesta técnica permitindo uma resolução axial de cerca de 15 micras (TD-OCT) (60) contra os 150 micras da ecografia de ultrassom B. (54)

Conceptualmente, e como está ilustrado na figura inferior, um feixe de luz emitido por um díodo superluminescente (840nm) do OCT é dividido entre o braço de referência e o olho

humano. Uma parte do feixe dividido é dirigido para o espelho/estrutura de referência móvel que possui distâncias padrão conhecidas.

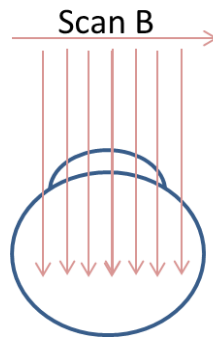
**Figura 2.1. Feixe de luz emitido pelo OCT a passar pelo espelho divisor antes de incidir nas estruturas (funcionamento TD-OCT).**



**Legenda: A - fonte emissora de luz (840nm), B – Espelho de referência móvel, C – Célula fotodetetora, D – Olho humano**

A outra parte do feixe, dirigido para o olho humano, sofre diferentes reflexões à medida que penetra nos diferentes tecidos (que possuem diferentes índices de refração). Por fim a análise vai incidir sobre a comparação do tempo de chegada entre a luz refletida do braço de referência e a luz que é refletida no olho humano (54) através da recombinação e quantificação no fotodetetor - baseado no princípio de Michelson (interferometria de baixa coerência).

A figura anterior ilustra o princípio físico do funcionamento do OCT no entanto é necessário esclarecer que não é enviado para o olho humano apenas um feixe de luz (scan A). São emitidos vários feixes de luz, que incidem perpendicularmente nas estruturas oculares com uma deslocação horizontal, como é apresentado na imagem seguinte. Serão os vários conjuntos de scan A que vão construir o designado Scan B.

**Figura 2.2 Representação dos vários scans A que compõem um scan transversal tipo B**

© Pedro Camacho

O espelho de referência, mencionado anteriormente, acabou por ter uma grande importância no funcionamento dos TD-OCT. Nos TD-OCT, a variação da posição deste espelho de referência tornava possível medir e registar a diferença da luz refletida entre o espelho de referência e o olho humano permitindo a construção de um scan A. Assim, conhecendo os diferentes índices de refração foi possível quantificar estruturas anatómicas. O resultado final pode ser observado na representação gráfica das diferentes estruturas no olho humano diferenciadas segundo a sua refletividade e representadas em escala de cores ou de cinzentos pelo *software* utilizado. (7)

Desta forma, a referida a resolução axial corresponderá à profundidade, dependente da capacidade de pontos estudados no scan A, e a resolução transversal do OCT corresponderá ao plano horizontal (64) que será tanto melhor quanto maior for o número de scans A que constituem cada scan B.

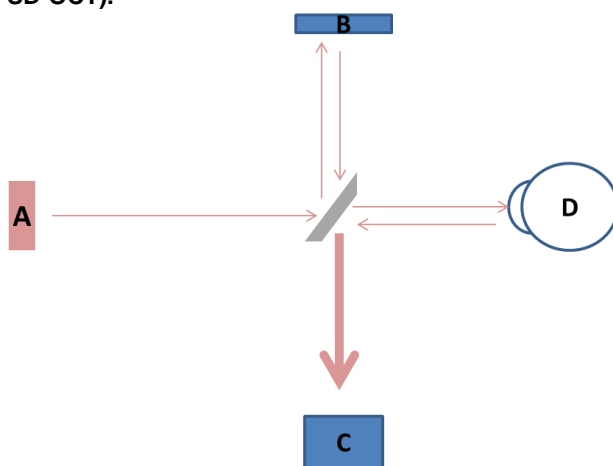
Apesar dos modelos TD-OCT terem contribuído para uma mudança na prática clínica, tem sido com os SD-OCT, com resoluções axiais de cerca de 2 a 5  $\mu\text{m}$ , que tem sido possível uma melhor visualização/compreensão da morfologia retiniana e patologias associadas com forte evidência da importância na consistência (59) e reprodutibilidade das medidas apresentadas. (63)

Os SD-OCT, além da utilização do princípio de interferómetro de baixa coerência, utilizam um espectrómetro para a deteção da fonte de luz em banda larga, cujos ganhos se traduzem numa resolução axial perto dos 5 micras, permitindo visualizar não apenas secções transversais da retina e segmento anterior mas também a construção de imagens

em 3 dimensões. (54) De qualquer forma, apesar destas melhorias mantém-se ainda algumas limitações ao nível da sensibilidade para a aquisição de imagens axiais mais profundas. (65)

De forma simplificada, a diferença entre os SD-OCT e TD-OCT está representada na figura seguinte onde os feixes de luz refletida pelo espelho de referência e provenientes do olho humano são interpretados numa única vez, através do espectrómetro, sem a necessidade de deslocar o espelho de referência descrito anteriormente no princípio de Michelson. Foi através da utilização de um espectrómetro no braço de deteção que possibilitou a recolha simultânea dos dados provenientes do braço de referência e a luz proveniente dos tecidos através do espectrómetro e medir as diferenças do tempo de chegada. (54) Com esta evolução deixou de ser necessário a translação axial do espelho de referência, na génese do TD-OCT, aumentando a velocidade de recolha de dados em cerca de 100 vezes (obtendo cerca de 40.000 scan A por segundo) com ganhos de rapidez e conseqüente resolução axial e transversal. (66) Este aumento de scans permite uma melhor resolução na construção dos scans B melhorando a capacidade de segmentação retiniana incluindo o EPR e coriocapilar. (23)

**Figura 2.3. Feixe de luz emitido pelo OCT a passar pelo espelho divisor antes de incidir nas estruturas (funcionamento SD-OCT).**



© Pedro Camacho

**Legenda: A - fonte emissora de luz (840nm), B – Espelho de referência estático, C – Espectrómetro, D – Olho humano**

Nos SD-OCT mais recentes foram desenvolvidas algumas estratégias para melhorar a qualidade do sinal e consequentes ganhos na resolução final da imagem. A combinação dos feixes de luz provenientes dos dois braços e a utilização dum filtro acoplador melhorou a resolução axial em relação aos antigos TD-OCT. (65)

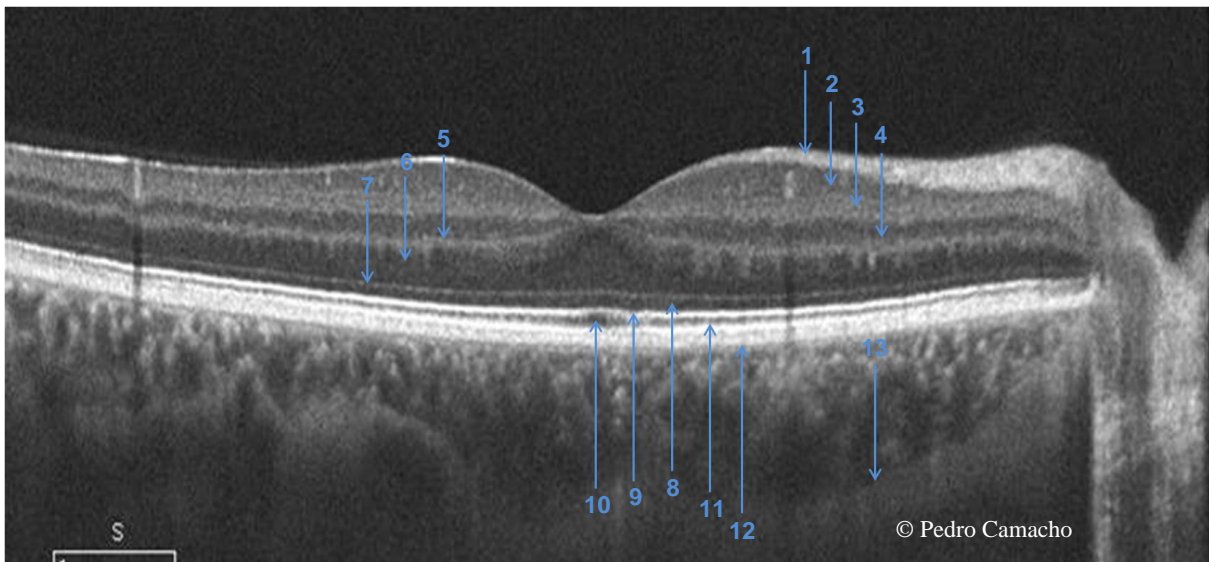
Outro dos aspetos que marcam os novos SD-OCT prende-se também pelos sistemas de perseguição contínua do olho humano, no sentido de melhorar a estabilidade do sinal, contribuindo para uma melhor resolução de imagem.(67)

## **2.2 Interpretação e segmentação retiniana**

No que diz respeito à interpretação, resultante da melhoria de resolução e subsequente melhoria na visualização das estruturas (39),(11) e suas alterações, (68) vários estudos apontam algumas limitações na quantificação automática, cujo algoritmo matemático se baseia nas diferentes refletividades dos limites anteriores e posteriores da retina.

Desde o início de 2000 que são relatados alguns aspetos associados à interpretação de imagem em escala de cinzentos no sentido de melhorar a discriminação das várias camadas. Os avanços na resolução, densidade de scan utilizado, rapidez de aquisição e a relação de sinal/ruído permitem atualmente a discriminação de algumas particularidades nas diferentes camadas da retina. (56) Apesar das contínuas melhorias, existe uma constante preocupação em construir práticas de execução e de análise padronizadas. Este desenvolvimento rápido da tecnologia associada ao OCT permitiu, como já foi dito anteriormente, uma melhoria na compreensão da patologia retiniana com a particularidade de discriminação de estruturas mais profundas como o EPR, a MB ou coroide.(13) No entanto, perante o avanço do conhecimento a concordância e nomenclatura das estruturas visualizadas nem sempre foi a desejada. (56) Seguindo a classificação anatómica proposta internacionalmente, a observação espectável para um tomograma aceite como normal está representada na figura seguinte.

Figura 2.4. Segmentação retiniana obtida manualmente através de SD-OCT (9mm) e adaptada segundo a nomenclatura internacional para o OCT (*IN•Consensus*).



Legenda: 1 = Camada das fibras nervosa; 2 - CCG (Camada das células ganglionares); 3 - CPI (Camada plexiforme interna); 4 - CNI (Camada nuclear interna); 5 - MPE (Camada plexiforme externa); 6 - CNE (Camada nuclear externa); 7 - MLE (Membrana limitante externa); 8 - zona mioide dos fotorreceptores; 9 - zona elipsóide dos fotorreceptores; 10 - segmentos externos dos fotorreceptores; 11 - Zona de interdigitação entre os processos apicais do EPR e a porção externa dos segmentos externos dos fotorreceptores; 12 - EPR/Membrana de Bruch; 13 - Junção esclera/coroide. Fonte: baseado na classificação anatômica proposta internacionalmente apresentada por *Staurenghi et al.* (56)

Em relação ao estudo analítico do tomograma destacam-se alguns aspetos importantes que passam pela morfologia e pela refletividade apresentada. (54)

Em relação à morfologia será necessário ter em conta possíveis causas de deformação do perfil da imagem tomográfica retiniana obtida. É necessário observar se o perfil da imagem se afasta do padrão normal, apresentado na figura anterior (figura 2.5), ou se apresenta côncava, como os casos de miopia patológica, ou ainda convexa, se estiver presente um edema macular ou uma neovascularização da coroide. Ainda em relação à morfologia deve ser observada com atenção a apresentação e forma da depressão foveal e também as várias camadas que se devem apresentar sem interrupções.

Em relação à refletividade são esperados alguns padrões de refletividade pela anatomia humana (56):

- a) Hiperrefletividade: ao nível das camadas das fibras nervosas, camada plexiforme interna, camada plexiforme externa, membrana limitante externa, zona elipsoide dos fotorreceptores, interdigitação cones com EPR, complexo EPR/Bruch.
- b) Moderada refletividade: ao nível da coriocapilar, zona de transição coroide/esclera
- c) Hiporrefletividade: ao nível do espaço vítreo, camada células ganglionares, camada nuclear interna, camada nuclear externa, zona mioide dos fotorreceptores.

Perante um tomograma com bom sinal, com uma boa visualização da retina, da coroide e suas estruturas é importante poder explorar ao máximo as reais possibilidades na prática clínica na caracterização de gestão da patologia retiniana. É também neste sentido que esta técnica, de importância crescente e massificada, tem sido estudada de forma repetida e com diferentes abordagens.

Apesar das melhorias da técnica, durante a utilização/análise do OCT, há que ter em conta as suas limitações (23) e algoritmos utilizados. Como exemplo, o algoritmo de quantificação retiniana do SD-OCT Cirrus utiliza a zona de interdigitação dos fotorreceptores com o EPR como o limite externo. No entanto o algoritmo do SD-OCT Spectralis vai mais externamente até ao complexo EPR/Bruch (69) para encontrar o limite externo na quantificação referida.

Se estas diferenças podem comprometer a validade das observações, estes aspetos ganham mais relevo na presença de patologia que podem potenciar os erros associados aos algoritmos do *software*. (7)

Tendo em conta as particularidades dos vários OCT utilizados na prática clínica, o estudo de Ehnes et al (70) foi interessante no sentido de comparar, controlando o algoritmo de segmentação dos vários aparelhos, as diferenças encontradas para a espessura retiniana. Independentemente das capacidades de cada aparelho, conhecer o algoritmo utilizado e estar desperto para as suas correções é fundamental. Controlando os erros de segmentação de cada algoritmo, os valores apresentados na tabela 2.1 mostram uma aparente proximidade de valores para a espessura retiniana. Em relação aos dois aparelhos



mais frequentes na prática clínica, pode ser observado o ligeiro aumento de espessura do SD-OCT Spectralis comparativamente ao SD-OCT Cirrus. Estas diferenças pelo que já foi descrito devem-se em grande medida às particularidades nos algoritmos de quantificação utilizados por cada aparelho.

**Tabela 2.1. Espessura média retiniana no campo central ETDRS obtida em participantes saudáveis através da quantificação manual/automática de SD-OCT em diferentes estudos.**

Autores	Stratus Radial lines Média (dp)	3D OCT- 1000 Média (dp)	RTVue- 100 Média (dp)	Cirrus 512x128 Média (dp)	Spectralis Volume scan Média (dp)	Copernicus Média (dp)
Sull AC, et al.	203,3 (17)	231 (16)	267 (15)	262 (16)		
Grover S et al	202,3				271,4	
Mylonas G et al	198	224		256	274	
Han IC et al	206 (25)			259 (19)	279 (21)	
Wolf- Schnurrbusch UE et al	213 (19)		245 (28)	276 (17)	288 (16)	246 (23)
Giani A et al	201 (24)	229+/-24	259 (21)	269 (27)	283 (27)	182 (42)
Ehnes A et al	268,6 (1)		270,1 (11,2)		275,5 (15,1)	

Legenda: (dp) =desvio padrão. Tabela adaptada de *Ehnes et al.* (70)

Além da aparente proximidade de valores encontrados entre vários aparelhos, mais evidente entre os SD-OCT, interessa clarificar o comportamento dos algoritmos existentes na presença de patologia retiniana. Na presença de alterações retinianas têm sido reportadas diferenças significativas na espessura central retiniana levando a uma taxa de erro elevada na construção automática. Assim, importa também uma análise cautelosa da informação que é fornecida e fica evidente o interesse em aspetos da medição/correção manual, em especial em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos onde podem ser utilizados diferentes dispositivos com diferentes algoritmos. (71),(57)

Quando verificamos alguma proximidade de valores encontrados em vários estudos, em especial sobre participantes sem patologia macular, as diferenças parecem pouco significativas, em relação à quantificação de espessura macular utilizando diferentes tecnologias de OCT e seus respetivos algoritmos. Independentemente da quantificação obtida pelos diversos estudos (72), (41), (73), (40) existem localizações que poderão ser

mais relevantes. No meridiano horizontal a região central e parafoveal parecem ser potenciais zonas de interesse (73).

A equipa de Curcio e Spaide, com importantes estudos e avanços na segmentação de retina, apresentaram a primeira base de valores para a retina e coroide. (72) Mas na presença de patologia e/ou em determinadas localizações da retina a segmentação manual ou correção manual é repetidamente referida como essencial para diminuir a variabilidade entre medições e melhorar a reprodutibilidade. (74)

Além da presença de patologia existem outros fatores que podem influenciar a quantificação obtida. Ooto et al. apresentou um dos primeiros estudos onde, em participantes sem patologia, foi realçada a possível importância do sexo, idade ou comprimento axial na segmentação e quantificação retiniana. Alguns dos valores médios encontrados para cada segmentação realizada pelos autores estão resumidos na tabela 2.2.

**Tabela 2.2 Espessura média das várias camadas da retina (micras) no meridiano horizontal segundo anel ETDRS**

	T6 Média (dp)	T3 Média (dp)	EFC Média (dp)	Nasal int Média (dp)	Nasal Média (dp)	Total Média (dp)
CFN	19,4 (2,5)	17,7 (2,7)	-	21,9 (3,4)	48,5+/-7,6	32,2+/-3,7
CCG	39,1 (4)	54,6 (7,1)	-	59,9 (7,4)	40,7+/-4,0	42,2+/-3
CPI	34,7 (3,2)	33,4 (3,6)	-	35,8 (3,5)	32,2+/-3,3	32,6+/-2,3
CNI	32,6 (2,9)	37,1 (4,1)	-	41,1 (4,1)	33,5+/-2,9	33,4+/-2,1
CPE+CNE	72,2 (7,6)	93,1 (9,1)	103,9 (10,6)	94,1 (8,8)	74,3+/-7,4	77,6+/-5,4
ZM	23,8 (4,4)	24,1 (3,2)	26,9 (2,3)	23,7 (2,6)	22,1+/-2,8	23,1+/-2,5
SE	37,9 (5,5)	37,7 (7,5)	39,8 (8,2)	37,7 (7,8)	36,5+/-5,3	37,8+/-4,8

Legenda: CFN= camada das fibras nervosas; CCG = camada das células ganglionares; CPI= camada plexiforme interna; CNI= camada nuclear interna; CPE\_CPN= complexo da camada plexiforme externa com camada nuclear externa; ZM= zona mioide dos fotorreceptores; SE= segmentos externos; (dp)= desvio padrão; T= temporal; N= nasal; EFC= espessura na fóvea central; 6= referente aos 6mm maculares; 3= referente aos 3 mm maculares. Tabela adapta de Ooto S. et al. (40)

Com algumas diferenças metodológicas foram feitos outros estudos onde, apesar da aparente simetria entre a região nasal e temporal (75), sugerem algumas diferenças, com maior ou menor significado estatístico, em determinadas localizações.(40),(73)(10) Estes achados parecem mais evidentes nas localizações mais excêntricas da fóvea em particular

ao nível da espessura total da retina, CFN, CCG, CNI e CNE. (75) Assim poderá ser importante analisar estas diferenças de simetria encontradas ao nível das camadas mais externas comparativamente com as mais internas. Partindo da classificação anatómica proposta internacionalmente (56) podem ser encontradas as seguintes camadas/estruturas durante a segmentação através de SD-OCT:

- a) Camada das fibras nervosas (CFN) – esta camada, composta essencialmente pelos axónios das células ganglionares, apresenta como é esperado uma maior espessura na proximidade da papila. (76) Quando estudada através de SD-OCT apresenta uma boa repetibilidade na quantificação (77) e têm sido descrito um comportamento de distribuição centrifuga com valores médios de  $58 \mu\text{m} \pm 11$  aos 6 mm no meridiano horizontal (73);
- b) Camada das células ganglionares (CCG) – numa porção mais interna à camada descrita anteriormente encontra-se a CCG composta pelos núcleos das células ganglionares. Nesta estrutura encontramos o seu máximo de espessura perto do 1 mm de excentricidade da fóvea ( $72 \mu\text{m} \pm 8$  nasal e  $59,3 \mu\text{m}$  temporal). (72) Em conjunto com a camada das fibras nervosas apresenta-se com menor espessura na região temporal (40);
- c) Camada plexiforme interna (CPI) – ao nível da CPI são descritas a presença de axónios que provem das células bipolares e das células amácrinas bem como dendritos das células ganglionares. (76) Apresenta tendencialmente valores de maior espessura na região parafoveal ( $36,9 \mu\text{m} \pm 8,9$  1 mm nasal) do que em regiões mais próximas da fóvea. (72) A idade tem sido um fator de relação com esta estrutura assim como o sexo no entanto não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ao longo do meridiano horizontal. (40) Devido a algumas particularidades na sua segmentação, é uma estrutura usualmente quantificada em conjunto com a CCG. São descritos valores médios de  $72 \mu\text{m} \pm 6,7$  (41) com valores máximos nos 3 mm centrais ( $86 \mu\text{m} \pm 11$  região temporal e  $91 \pm 11$  região nasal) (73);

- d) Camada nuclear interna (CNI) – nesta estrutura encontramos essencialmente, da porção mais interna para a externa, os núcleos das células horizontais, das células bipolares, das células de Muller e das células amácrinas. (76) Os valores descritos inicialmente para esta estrutura foram de 63,9  $\mu\text{m}$  (1 mm nasal) e 59,1  $\mu\text{m}$  (1 mm temporal) (72) bem distantes dos valores médios mais recentes de 33,81  $\mu\text{m}$   $\pm$  3,11 de (41) ou dos 30  $\mu\text{m}$   $\pm$  2 (6 mm temporal) e 39  $\mu\text{m}$   $\pm$  3 (3 mm nasal). (73) À semelhança da maioria das camadas da retina foram obtidos novamente valores máximos nos 3 mm centrais, em relação ao meridiano horizontal;
- e) Camada plexiforme externa (CPE) – nesta camada de ligação entre a CNI e a CNE são encontrados essencialmente os axónios dos fotorreceptores, das células bipolares e horizontais. (76) Assume tendencialmente também uma espessura sem grandes variações na região macular com valores médios de 20,9  $\mu\text{m}$   $\pm$  1,4. (41) São nos 3 mm centrais (37  $\mu\text{m}$   $\pm$  5 região temporal e 41  $\mu\text{m}$   $\pm$  6 região nasal) que são encontrados os valores de maior espessura decrescendo com a excentricidade. (73) A particularidade na sua quantificação resulta da forma como os axónios das suas células percorrem obliquamente os tecidos, o que obriga a alguma prudência nos resultados e análise a realizar devido às alterações da refletividade. (78)
- f) Camada nuclear externa (CNE) – apesar de ser constituída essencialmente pelos núcleos das células fotorreceptoras a presença das fibras de Henle torna a sua medição e comparação entre estudos algo desafiante. Esta dificuldade acaba por levar à sua quantificação em simultâneo com a CPE. (40) O valor da espessura média da CNE é cerca de 75  $\mu\text{m}$  (f0) aumentando para 77,5  $\mu\text{m}$  (1 mm região nasal) e cerca de 86,5  $\mu\text{m}$  (1 mm região temporal). (72) Com um algoritmo de segmentação diferente, resultado da quantificação da CNE até aos segmentos externos dos fotorreceptores, os valores máximos apresentados são encontrados na zona 1 ETDRS com cerca de 102  $\mu\text{m}$   $\pm$  7. Excentricamente, ao longo do meridiano horizontal, são descritos valores na ordem de 81  $\mu\text{m}$   $\pm$  7 e 81  $\mu\text{m}$   $\pm$  8 nos 3 mm, temporal e nasal respetivamente. Os valores mínimos aos 6mm são cerca de 76  $\mu\text{m}$   $\pm$  8 (região nasal) (73) De forma isolada é uma estrutura que apresenta valores médios totais de 71,7  $\mu\text{m}$   $\pm$  7,7. (41)

- g) Zona mióide (ZMF) dos fotorreceptores – esta zona corresponde microscopicamente à porção mioide do segmento interno do fotorreceptor tendo na sua constituição elementos celulares, como as mitocôndrias, essenciais para as suas necessidades metabólicas. (76) Apesar de obrigar a uma segmentação precisa, e ainda de difícil execução com os aparelhos atuais, apresenta-se como uma zona hiporrefletiva (56) e referida com alguma expectativa no diagnóstico e seguimento de patologia macular. (79) Os primeiros resultados apresentados para esta estrutura apontavam valores de cerca 29  $\mu\text{m}$  na fóvea (+/-19% da espessura) que decresce para cerca de 26  $\mu\text{m}$  (1 mm nasal) e cerca de 24  $\mu\text{m}$  (1mm temporal). (72) Já no estudo de Loduca et al. são apresentados valores médios ligeiramente inferiores (21,1  $\mu\text{m}$  +/-1,4); (41)
- h) Segmentos externos (SEF) dos fotorreceptores – nesta localização mais externa dos fotorreceptores são encontrados novamente vários componentes celulares como as mitocôndrias, núcleo dos fotorreceptores e DNA não mitocondrial. (76) Os primeiros valores apresentados foram de 28,4  $\mu\text{m}$  +/-5,2 (F0), 21,9  $\mu\text{m}$  +/-7,7 (1 mm região nasal) e 28,1  $\mu\text{m}$  +/-10,1 (1 mm região temporal). (72) Em estudos mais recentes são apresentados espessuras médias superiores a 30  $\mu\text{m}$ . (41), (40)
- i) Coroide – Mesmo com algumas limitações técnicas para a aquisição de imagem em maior profundidade (47), a visualização e quantificação da coroide tem adquirido um grande interesse no seguimento da patologia macular com boas referências relativas à validade de medição. (80), (81) A visualização e interpretação da imagem coroideia, melhorada pela técnica de OCT na sua capacidade de penetração nos tecidos, ainda são dificultadas pelas dúvidas na distinção clara das camadas e vasos. (56)

Em estudos que utilizaram uma fonte de luz de maior comprimento, cerca de 1060 nm, foi relatada uma melhor visualização sendo descritos para um grupo de controlo (idade 67,6  $\mu\text{m}$  +/-5,4) valores máximos de espessura de coroide na região da fóvea (213  $\mu\text{m}$  +/-63) e valores mínimos na região nasal (162  $\mu\text{m}$  +/-70). Na região temporal é descrito um decréscimo menos acentuado. (8) Foram vários os trabalhos a estudar esta estrutura. (82), (83) São apresentados, de forma resumida, os principais na tabela seguinte (tabela 2.3).

**Tabela 2.3: Espessura média da coróide, em participantes saudáveis, obtida através de SD-OCT.**

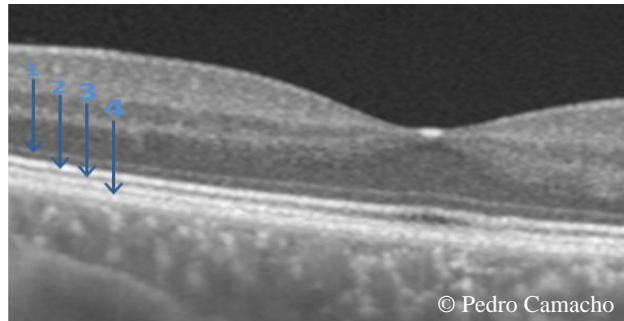
<b>Estudo</b>	<b>Média efc</b>	<b>Idade</b>	<b>N</b>
Chung et al	224,8+/-52,9	71,8+/-8,2	20
Kim et al	241,97+/-66,37	59,75	29
Wood et al	213+/-63	67,6+/-5,4	16
Sigler et al	235+/-49	77+/-6,5	51
Lee et al	266,7+/-12,6	59+/-5,5	28
Yamazaki et al	237+/-80	70,7+/-7,7	40
Jonas et al	227+/-100	71,7+/-11,8	228
Adhi et al	267,5+/-19,3	72,9	14

**Legenda:** dp =desvio padrão; N= dimensão da amostra; EFC= espessura na fóvea central. Tabela adaptada de Yiu et al. (51)

Mais do que a possível relação com a DMI, (51) é consensual a correlação negativa da espessura da coróide com a idade (diminuindo cerca de 16  $\mu\text{m}$  por 10 anos de vida) (62) e a boa capacidade de discriminação e validade de medição (81) desta estrutura.

Além da quantificação das camadas descritas anteriormente também a análise qualitativa tem melhorado com a evolução desta técnica. A crescente qualidade de imagem imagiológica tem impulsionado a compreensão dos tomogramas permitindo discriminar 3 ou 4 linhas mais externamente. (58) Independentemente de algumas dúvidas, ou falta consenso relacionadas com estas linhas hiperrefletoras externas, (56) interessa descrever e analisar da localização mais interna para a externa as seguintes estruturas apresentadas na figura (figura 2.6).

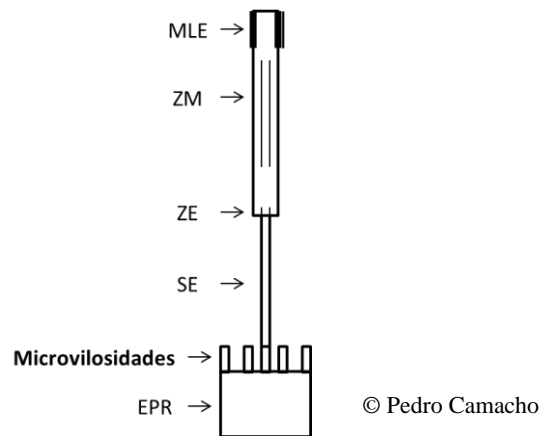
Figura 2.5 As 4 linhas hiperrefletoras observadas através de SD-OCT na região macular em indivíduo sem alterações.



Legenda: 1= Membrana limitante externa (MLE); 2= zona elipsoide dos fotorreceptores; 3= Zona de interdigitação entre os processos apicais do EPR e a porção externa dos segmentos externos dos fotorreceptores; 4= Complexo EPR/MB. Imagem adaptada de Curcio e Spaide (58) e apresentada segundo a classificação anatômica proposta internacionalmente apresentada por Staurenghi et al. (56)

- a) Membrana limitante externa (MLE) – esta estrutura traduz essencialmente a junção microscópica entre as células de Muller e os fotorreceptores. (76) Será uma estrutura que importa avaliar o seu estado de visualização e/ou interrupção;
- b) Zona elipsoide (ZE) dos fotorreceptores – a ZE, descrita no passado como interface SI/SE, apresenta-se como um linha hiperrefletiva que separa a ZM dos segmentos externos dos fotorreceptores. Esta porção dos fotorreceptores foi clarificada em 2011 e é ilustrada na figura seguinte (figura 2.7). (58) Pensa-se que a sua constituição e aparência hiperrefletora esteja ligada à disposição compactada das mitocôndrias. (56)

Figura 2.6 Representação dos cones na fóvea. (58)



**Legenda:** Apresentação da linha formada pelas células de Muller (MLE); a linha formada pela porção mais externa dos SI a zona elipsoide (ZE) que tem grande densidade de mitocôndrias. A zona de interdigitação parece ser compatível com os processos apicais do EPR com a porção externa dos segmentos externos dos fotorreceptores (SE). ZM= Zona mioide dos fotorreceptores.

- c) Zona de interdigitação (ZI) – Apesar da controvérsia foi aceite (56), até ao momento, que esta penúltima linha hiperrefletora possa corresponder à zona de interdigitação entre os processos apicais do EPR e a porção externa dos SE dos fotorreceptores. (58) Mais uma vez é uma estrutura para avaliar em relação ao seu estado de visualização e/ou interrupção e não no que diz respeito à possível espessura.
- d) Complexo EPR/Bruch – esta estrutura constitui a última linha hiperrefletora externa. (84) O EPR, constituído por células pigmentadas, tem um importante papel na sobrevivência e metabolismo dos fotorreceptores. Está descrito que as suas células diminuem de tamanho de forma centrípeta e atingem uma grande densidade celular na região central. (45) Em relação à membrana de Bruch, estrutura que separa a coriocapilar do EPR, é composta por elastina, diferentes tipos de colagénios, bem como por algumas glicoproteínas de adesão (fibronectina e laminina). (76) Este complexo pode apresentar valores médios de cerca de  $28,9 \pm 1,9$ . (41)



Como foi descrito um dos pontos fortes do SD-OCT, aproveitado, estudado e destacado em vários trabalhos tem sido a sua capacidade de segmentação. (85) A técnica tem sido tão aperfeiçoada que é referida uma concordância razoável entre os diferentes dispositivos de domínio espectral. (57) No entanto, não é isenta de alguns erros e de algumas limitações que importa conhecer bem como a sua possível influência na validade e reprodutibilidade das medidas obtidas. Estas limitações obrigam a uma visualização atenta e espírito crítico para a correta compreensão das imagens e identificação adequada das várias camadas e estruturas. (58)

### 2.3 Validade, reprodutibilidade e artefactos

A segmentação e quantificação da espessura da retina são feitas tradicionalmente de duas formas. O algoritmo tem que detetar e reconhecer a estrutura mais interna, usualmente a MLI, e a estrutura mais externa e hiperrefletora que corresponde ao complexo EPR/Bruch ou segmentos externos dos fotorreceptores dependendo do aparelho e algoritmo utilizado. São relatados alguns potenciais fatores de erro como os artefactos de imagem, erros de descentragem por alterações de fixação ou falha na correta deteção das várias estruturas que compõem a retina onde o operador pode ter maior ou menor contributo. (86)

Quando o objetivo é quantificar uma estrutura precisamos não apenas da capacidade de alcançar visualmente o que pretendemos mas de confiar nos dados que estamos a medir e recolher. Se por um lado a técnica de OCT é considerada *goldstandard*, por outro, os corretos limites das estruturas têm de ser corretamente identificados seja de forma manual ou automática. Neste sentido têm sido feitas várias abordagens na apresentação de resultados relacionados com a validade e reprodutibilidade da técnica seja pelo algoritmo utilizado seja pelo dispositivo testado. A noção que um coeficiente de variação (CV) abaixo dos 10% representa uma boa reprodutibilidade, e um CV abaixo dos 5% excelente reprodutibilidade, têm marcado a análise dos diversos resultados. (77)

Sendo uma quantificação válida e fiável essencial para qualquer dispositivo, a segmentação automática, alvo de constantes melhorias ao nível dos seus algoritmos, tem permitindo uma segmentação mais fiável (63) com excelentes valores de reprodutibilidade apresentados. (87)

Mas na presença de patologia macular algumas fragilidades e limitações são evidentes. E na dificuldade no estabelecimento dos limites externos e internos da retina, (86) prevalece a componente humana do observador para a sua correção. Assim, a segmentação da retina de forma manual surge como alternativa na prática clínica apesar de desafiante (78), (63) pela complexidade e pelo tempo despendido. (70) Apesar da subjetividade inerente, a segmentação manual acaba por minimizar algumas limitações no reconhecimento de estruturas na presença de patologia. Neste sentido emergem então, fruto da subjetividade humana, as noções da variabilidade intra e interoperador independentemente do consumo de tempo. (87)

A importância que cada estrutura da retina pode assumir em diferentes fases da doença, ao longo da idade ou entre sexos realça a importância do aperfeiçoamento da segmentação enquanto ferramenta de diagnóstico e de seguimento clínico. (82), (40)

No que diz respeito à idade foram apresentados alguns aspetos interessantes como a correlação negativa com a espessura total da retina. (40) Será que as várias camadas podem manifestar diferenças de espessura ao longo da idade? Neste sentido algumas camadas foram apontadas como diminuindo com a idade como a CFN, CCG, CPI, CNI e a ZMF. Aparentemente as relações mais fortes de diminuição de espessura com a idade apareceram ligadas às células neurais. Esta relação, mais vincada ao nível das camadas internas, pode ser a principal responsável do valor total da retina ao longo da idade. (40) No mesmo estudo os SEF apresentam correlação positiva com a idade e não foi encontrada relação na CPE/CNE. No que diz respeito à coroide a idade aparenta ser mesmo, ao momento, o maior fator de confundimento conhecido. (51)

Em relação ao sexo, enquanto fator de confundimento, existem algumas diferenças em vários estudos. Existem estudos que não apresentam relações estatisticamente significativas (72) mas existem outros autores que salientam algumas diferenças sobretudo nas CNI e CPE\_CNE (com maior espessura no sexo masculino) e ao nível das CFN (com maior espessura no sexo feminino) que até podem justificar as diferenças descritas na espessura total. (40).

O conhecimento sobre as diferenças encontradas ao nível das várias estruturas ao longo da idade e por sexo precisa de ser melhorado bem como na presença de patologia. Não sendo fácil, seria desejável também uma padronização de algoritmos utilizados bem como

esclarecida a repetibilidade e comparabilidade dos dados para uma melhoria da qualidade dos dados disponíveis. (78) Apesar da limitação da utilização de participantes saudáveis, os vários estudos tendem a apresentar valores de coeficiente de correlação intraclassa (ICC) elevados. Seja ao nível da variabilidade intra ou interoperador, tem sido apresentados excelentes e consistentes valores entre as várias visitas e por diferentes observadores. (41),(75),(78)

Outro aspeto a ter em conta no que diz respeito à comparabilidade, prende-se por esta ser estudada muitas vezes sobre a espessura total da retina que pode não ser semelhante quando estudamos as camadas da retina individualmente. (70) Por exemplo, ao nível da CPE, cujos menores valores de reprodutibilidade têm sido reportados, tem obrigado a alguns cuidados quando se utiliza como variável de estudo. Neste caso concreto pensa-se que possa ser mais pela sua complexidade anatómica e não apenas pela sua identificação dificultada pela refletividade obtida das fibras de Henle. (78),(70) Também ao nível dos SEF têm sido reportados alguns valores de reprodutibilidade baixos. Assim, a correta segmentação desta estrutura surge como um desafio pela dificuldade de identificação a linha de junção das microvilosidades do EPR. (41)

**Tabela 2.4: Valores de reprodutibilidade das medições em segmentação automática de participantes saudáveis.**

	CV				ICC			
	1mm	3mm	6mm	Total	1mm	3mm	6mm	Total
<b>CFN</b>	N/A	0,030	0,035	0,031	N/A	0,949	0,961	0,959
<b>CCG</b>	N/A	0,009	0,020	0,012	N/A	0,973	0,980	0,988
<b>CPI</b>	N/A	0,014	0,024	0,016	N/A	0,973	0,987	0,987
<b>CNI</b>	N/A	0,011	0,017	0,012	N/A	0,981	0,984	0,987
<b>CPE+CNE</b>	0,023	0,013	0,013	0,015	0,992	0,984	0,978	0,982
<b>SI</b>	0,025	0,027	0,035	0,029	0,986	0,866	0,939	0,931
<b>SE</b>	0,060	0,044	0,074	0,038	0,972	0,945	0,943	0,945

**Legenda:** 1mm anel central; 1-3mm anel interno; 3-6mm anel externo; CV= coeficiente de variação; ICC= coeficiente de correlação intraclassa; CFN= camada das fibras nervosas; CCG = camada das células ganglionares; CPI= camada plexiforme interna; CNI= camada nuclear interna; CPE\_CPN= complexo da camada plexiforme externa com camada nuclear externa; ZM= zona mioide dos fotorreceptores; SE= segmentos externos; N/a não aplicável. Adaptado de *Ooto et al.* (40)

Apesar das várias fragilidades descritas ao nível da segmentação retiniana e de algumas estruturas/camadas com maiores diferenças, existem boas indicações para o estudo em pessoas saudáveis e/ou com patologia macular através do SD-OCT (88), (40) sendo reportados valores de ICC tendencialmente superiores a 0,75. (41) Os valores de ICC intrasessão variam entre 92% e 99%. (6), (40) Regra geral os estudos têm apresentado valores excelentes de repetibilidade e reprodutibilidade. (77)

Uma das estruturas com melhores valores de fiabilidade é a coroide que, estudada em vários aparelhos, apresenta coeficientes correlação interdispositivos superior a 0,97 ( $p < 0,001$ ). (80)

Apesar dos bons valores de CV interoperador (0,012 a 0,038), (40) a maior parte dos estudos apresentados, com algoritmos de segmentação automática, reconhecem a importância de ajuste manual na melhoria dos coeficientes de repetibilidade. (88) Separar as limitações da técnica Vs. operador é importante também para compreender os tipos de erros/artefactos que o OCT pode produzir de forma a minimizar os erros de diagnóstico e tratamento (7)

O OCT marca como já foi referido um importante passo na aquisição de imagem retiniana *in vivo*. No entanto os possíveis artefactos que podem ocorrer na aquisição da imagem e resumidos na tabela 2.5 (89) assumem-se como um desafio significativo para a qualidade de imagem e sua precisão. Os artefactos são mais marcados e relevantes quando está em análise a quantificação das estruturas sendo aconselhado a visualização das linhas individualmente e se necessário a sua medição/correção manual. (63)

Apesar dos artefactos serem menos frequentes no anel central é nesta região que as medições envolvidas podem ter um maior peso clínico obrigando à revisão atenta dos exames. (63)

Tabela 2.5 Frequência absoluta e relativa de artefactos em exames realizados em SD-OCT (Spectralis Volume e linha)

Artefacto		Geral			1mm central		
		Nº scans*	% scans <sup>a</sup>	% lines <sup>b</sup>	Nº scans*	% scans <sup>a</sup>	% lines <sup>b</sup>
Identificação retina interna	incorreta	54	61,4	11,3	18	20,5	1,3
Retina identificada como interna	externa	19	21,6	5,7	5	5,7	0,4
Identificação retina externa	incorreta	38	43,2	13,2	20	22,7	3,7
Imagem degradada		10	11,4	2,1	5	5,7	0,5
Fora de registo		23	26,1	9,3	2	2,3	0,1
Imagem cortada		7	8	1	0	0	0
Impossível segmentação		4	4,5	0,6	2	2,3	0,1
Segmentação incompleta		71	80,7	33,2	2	2,3	0,1
Scan invertido		2	2,3	0,1	0	0	0

Legenda: \* = nº scans com artefacto em pelo menos 1 scan; <sup>a</sup> = % de protocolos de volume afetados; <sup>b</sup> = % de linhas afetadas

Neste sentido e apesar dos SD-OCT apresentarem uma menor frequência de artefactos (6) destacam-se os mais comuns: as alterações/limitações no reconhecimento das camadas internas e externas; falha na correta quantificação da espessura foveal por erro/quebra no reconhecimento dos limites das camadas internas/externas; erro na localização da fóvea comprometendo a qualidade de informação do mapa retinianos; e o corte/perda dos limites inferiores/superiores que origina a saída da imagem fora dos limites de visualização e a consequente falha na segmentação retiniana. (6)

Seja pelo algoritmo utilizado, pelo operador, ou ambos, os erros de descentramento (7),(90) e/ou perda de informação por corte de imagem (7) serão importantes. Também a densidade de scan utilizada, relacionada com área de retina analisada, e o comprimento axial, (90) são aspetos importantes a ter em conta que podem ganhar uma maior importância se houver efeito cumulativo. (90) No entanto outro aspeto a ter atenção e que tem vindo a ser minimizado, pela rapidez de aquisição dos scan B nos SD-OCT, são as aberrações causadas pelos movimentos oculares durante o exame. (54)

## 2.4 O Futuro no presente

Com o aparecimento dos SD-OCT e sua possibilidade de construção de uma biópsia virtual, houve uma melhoria qualitativa e quantitativa da anatomia e fisiologia retiniana mas também, ao nível da patofisiologia resultante dos dados disponíveis na prática clínica. (62)

Apesar de algumas limitações já referidas nos SD-OCT, a evolução ao nível da visualização da imagem em profundidade (EDI) em conjunto com a utilização de um feixe de luz com maior comprimento de onda, permitiu uma melhoria da visualização das estruturas mais externas como a coroide (91) e sua possível utilização no seguimento de patologias como a DMI. (92) Melhorando a qualidade de informação recolhida o estudo da coroide poderá mesmo ser um dos parâmetros no seguimento e tratamento das patologias retinianas. (80)

Apesar do consumo de tempo, a segmentação dos SD-OCT reúne cada vez mais a atenção para um melhor seguimento da patologia da retina e da coroide (80) (91), (16) e tem sido reportados excelentes valores de reprodutibilidade e repetibilidade. (93), (80)

Além da melhoria da avaliação da coroide com o SD-OCT, tem havido uma melhoria ao nível da avaliação da repercussão dos drusens na morfologia e arquitetura do EPR bem como a sua evolução de forma precisa nos mesmos pontos da retina com alta reprodutibilidade. (68) Outra das vantagens dos SD-OCT ainda ao nível camadas mais externas da retina, e com tendência para uma melhor visualização, passa por exemplo pela possibilidade de avaliação da zona elipsoide dos fotorreceptores, permitindo a sua diferenciação e estudo da sua relação e integridade na história natural de várias patologias retinianas com a função visual. (62)

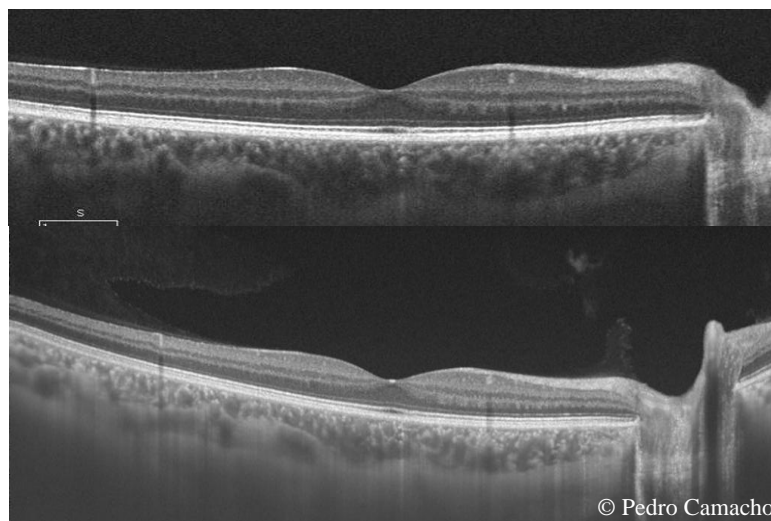
São várias as melhorias que estão a ocorrer com os novos SD-OCT. Mesmo em comparação com os novos SEWP Source OCT (SS-OCT) os SD-OCT ainda continuam a oferecer um conjunto de informação desafiante e a dar uma excelente resposta ao nível da investigação e prática clínica. (94)

### 2.4.1 SEWP Source OCT

Comparativamente aos SD-OCT, a nova abordagem imagiológica dos SS-OCT parece trazer um grande potencial de evolução. Seja pelas suas características ao nível de engenharia ou pelos princípios físicos utilizados. (61)

Na prática clínica, até ao momento, os SD-OCT utilizam fontes de luz com um comprimento de onda na ordem dos 840 nm. Este comprimento de onda acaba por ser fortemente limitado pelas opacificações dos meios transparentes, pela dispersão do tecido retiniano e pela absorção do EPR o que limita a correta visualização das camadas mais externas da retina, coróide e nervo ótico em profundidade. (61)

**Figura 2.7** Imagens de Scan B transversal de olho direito obtidas através de SD-OCT e SS-OCT



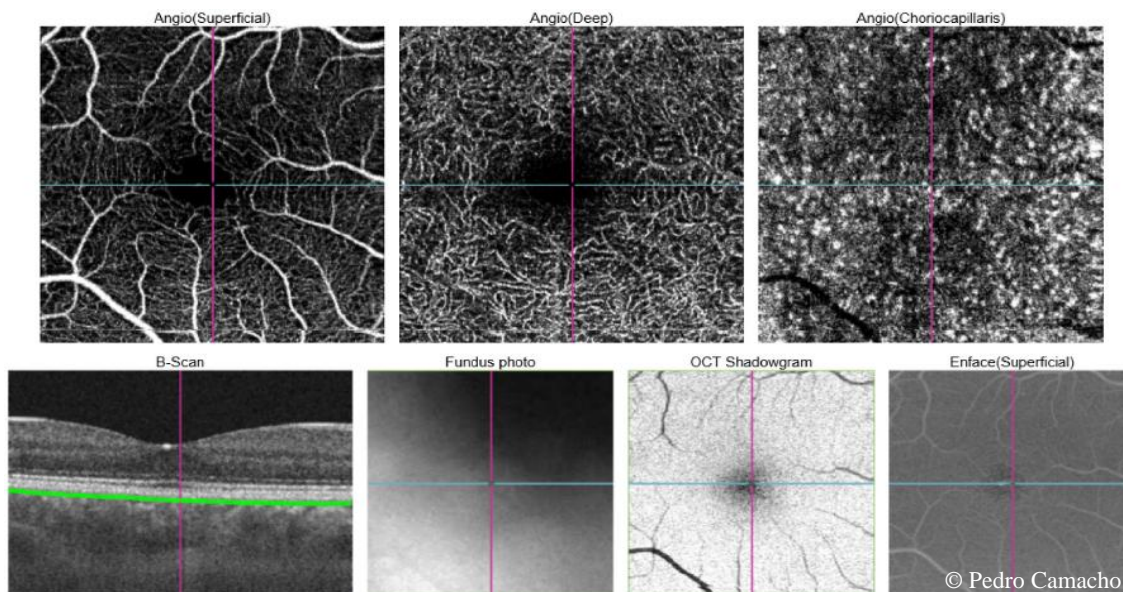
A aquisição de imagem através do SS-OCT, feita de forma muito mais rápida, utiliza um comprimento de onda na ordem dos 1060nm. (95) Com este comprimento de onda superior aos SD-OCT convencionais, é possível atingir uma maior profundidade nos tecidos com melhor qualidade de sinal mesmo na presença de opacificações. (96) No entanto o aproveitamento desta tecnologia, ainda a dar os primeiros passos, não é total e ao momento os resultados ainda demonstram uma grande semelhança na aquisição e nos algoritmos de segmentação entre estas duas técnicas (95), (94) sendo obtidos valores de maior espessura através dos SD-OCT. (95) Nesta comparação as maiores diferenças são reportadas na quantificação de coróides com uma espessura próxima dos 500 micras onde os SD-OCT já não atingem tão facilmente. (94)

### 2.4.2 OCT A

As novas técnicas de construção de imagem não só têm permitido o estudo de forma mais detalhada da anatomia da retina mas também têm acrescentado a possibilidade do estudo e avaliação do suporte sanguíneo. (96) A rápida evolução da aquisição de imagem volumétrica dos SD-OCT e SS-OCT, através de OCT-A, possibilitou a reconstrução da rede microvascular retiniana e da coroide, podendo mesmo utilizar a informação sobre a velocidade de circulação dependendo do modelo em questão. (97)

Apesar do princípio de funcionamento dos OCT-A ser muito próximo dos SD-OCT, são nos algoritmos utilizados para a construção de imagem que são encontradas as maiores diferenças. Com maior ou menor evolução é através da decorrelação de amplitude de onda que os vários algoritmos disponíveis realizam a deteção de fluxo sanguíneo permitindo o estudo das alterações vasculares em patologia da retina ou no glaucoma por exemplo. (98) Na prática este algoritmo é baseado na capacidade de distinguir entre o movimento associado ao fluxo sanguíneo da restante estática do interior do globo ocular pelo cálculo da decorrelação de vários scans transversais do tipo B. Assim, este aspeto vinca a importância de um bom sistema de seguimento de fixação e *software* de análise de valores extremos (com origem em movimentos sacádicos ou microsacádicos) entre outros aspetos. (98)

Figura 2.8 Exemplo de *output* de OCT-A (DRI OCT Triton) de olho direito sem patologia.





### Capítulo 3. Abordagem Conceptual

#### ...SD-OCT e DMI

A mácula é a região da retina mais afetada na DMI. Quais serão as particularidades desta região anatómica, onde as células ganglionares e os cones estão presentes com maior densidade, (14) que a tornam, com o avançar da idade, vulneráveis ao desenvolvimento da DMI? (1)

A evolução na aquisição de imagem obtida por SD-OCT (62) tem impulsionado vários estudos morfológicos da retina e coróide surgindo várias teorias para o aperfeiçoamento do seguimento e monitorização da DMI. A melhoria da aquisição da imagem em profundidade (*enhanced depth imaging* - EDI) facilitou um acompanhamento qualitativo e quantitativo das camadas mais externas da retina e da coróide permitindo a caracterização de algumas diferenças segundo a localização anatómica, idade ou intervenção terapêutica. (99)

Na DMI precoce e intermédia é sugerida uma aparente diminuição da espessura da retina em algumas localizações topográficas. (8) É aceite (9), mas não de forma consensual, (10) que são as camadas mais externas as primeiras a manifestarem algumas transformações sendo descritas algumas alterações ao nível do EPR, fotorreceptores e coróide (11). Nas formas precoces, e quando já existem alterações do campo visual, foi descrita uma aparente diminuição ao nível dos segmentos externos dos fotorreceptores (SEF) e da espessura do EPR.(41) Ao longo da idade é relatada também uma diminuição de espessura da coróide, mais marcada nos casos de DMI não exsudativa, quando comparada com grupo de controlo. (99)

Estes são dados, sobretudo dos últimos 5 anos e com abordagens mais amplas, que começam por apresentar envoltórios diferenciais das várias camadas da retina na DMI para além dos tradicionais drusens. No entanto os drusens serão, provavelmente, desde há muito mais tempo os biomarcadores mais estudados. (15), (32) Reconhecidos como um dos primeiros sinais no desenvolvimento da doença (24) a sua contagem, análise do seu

tamanho e a sua extensão têm sido amplamente estudados para a classificação e monitorização da DMI.

De qualquer forma, hoje em dia, mais do que monitorizar a presença e estado dos drusens interessa também perceber e estudar outros aspetos. São exemplos a diminuição acentuada de espessura dos fotorreceptores, sobre os depósitos de drusens, quando comparados com controlos; (100) a importância do estudo das camadas externas, em especial nas fases precoces, (11), (3) onde aparentemente pequenas ou nenhuma alterações são registadas nas camadas mais internas; (100) ou a análise do envolvimento anatómico das camadas internas como os complexos da CCG+CPI e da CNI+CPE (10). Os aspetos a ter em conta podem ir da descrição quantitativa (como a segmentação e quantificação da CNE) ou qualitativa (pelo estado e/ou integridade da zona elipsoide dos fotorreceptores). (38)

*Assim, existirão diferenças estruturais e morfológicas possíveis de identificar e quantificar, através de SD-OCT, permitindo caracterizar melhor os estádios da DMI precoce?*

Apesar de algumas limitações a técnica de SD-OCT parece ser uma preciosa ajuda ao nível da segmentação e quantificação das camadas da retina e coróide. No entanto é fulcral compreender a validade e limitações dos dados recolhidos através do SD-OCT para distinguir entre o que poderá corresponder a verdadeiras alterações clínicas e o que poderá resultar de variabilidade de medição. (88)

Até ao momento, a maioria dos estudos neste âmbito, e com boas indicações relativa a fiabilidade, incidiu em especial sobre participantes saudáveis e recorrendo a algoritmos automáticos. (75), (70), (77), (41), (73), (101) Mas na presença de patologia e/ou em determinadas localizações da retina, a segmentação manual ou correção manual é repetidamente referida como essencial para diminuir a variabilidade entre medições e melhorar a reprodutibilidade. (74) sendo escolhida nestas situações. (11)

Sabendo que em relação à espessura total da retina existe uma relação negativa com a idade (40) quais serão as camadas ou estruturas que mais contribuem neste processo. A segmentação automática é rápida e útil na prática clínica (73) no entanto, além de não estar ao alcance de todos, é evidente a dificuldade na segmentação de determinadas estruturas obrigando a quantificação conjunta de algumas estruturas. Existem autores que fazem a quantificação em conjunto de algumas estruturas como o complexo das CCG+CPI, (41), (73), (10), da CNI+CPE (10); da CNE+ZM (73); da CPE+CNE; (40) e da quantificação conjunta da ZMF e dos SEF. (75)

Nesta sequência, vários estudos começam a dar uma noção das possíveis diferenças morfológicas ao nível das várias camadas da retina. Incidindo particularmente em grupos de participantes saudáveis são sugeridas relações negativas com a idade das seguintes estruturas: CFN, CCG, CPI, CNI (-0,05; -0,07; -0,05; -0,03e -0,05  $\mu\text{m}/\text{ano}$  de idade respetivamente). (40) Com menor (8), (51) ou maior (83) consenso também a coroide surge relacionada negativamente com a idade e com a DMI precoce e intermédia.

Mas outras estruturas aparentam uma relação positiva com a idade. Neste sentido, foi reportado um aumento de comprimento dos SEF ao longo da idade (+0,05  $\mu\text{m}/\text{ano}$  de idade).

Ao longo da idade ou na presença de patologia o aumento de determinadas estruturas (40) em conjunto com a diminuição de outras estruturas (83) pode constituir um viés quando é feita apenas a quantificação da espessura total da retina. Assim será desejável compreender/equacionar qual o impacto que estas diferentes variações que ocorrem ao longo da idade (diminuição zona mioide dos fotorreceptores, aumento SEF) podem representar na convencional quantificação da espessura total da retina. Ainda em relação ao fator idade, e comparando as diferenças entre sexos, têm sido reportadas algumas diferenças. Ao nível das camadas internas são reportados valores médios da CNI, da CPE e da CNE superiores no sexo masculino e valores médios da CFN superiores no sexo feminino. (40)

Existem estruturas onde aparentemente a relação com a idade (CPE+CNE) pode ser mais duvidosa. (40) Mas mesmo este conhecimento pode ser relevante para comparar as diferenças em determinados grupos patológicos.

Pelos dados anteriormente apresentados, tem sido reforçada a pertinência de seguir as possíveis alterações patológicas e/ou ao longo da idade através de uma segmentação isolada e cuidadosa. Pela vulnerabilidade morfológica diferente de cada camada poderá ser compreensível que não sejam encontradas alterações significativas da espessura total da retina, ao longo da idade ou estádios de doença. Assim, poderão ser subvalorizadas possíveis alterações que ocorram isoladamente por camada ou em localizações topográficas específicas (contrariando uma aparente simetria nasal e temporal). (75)

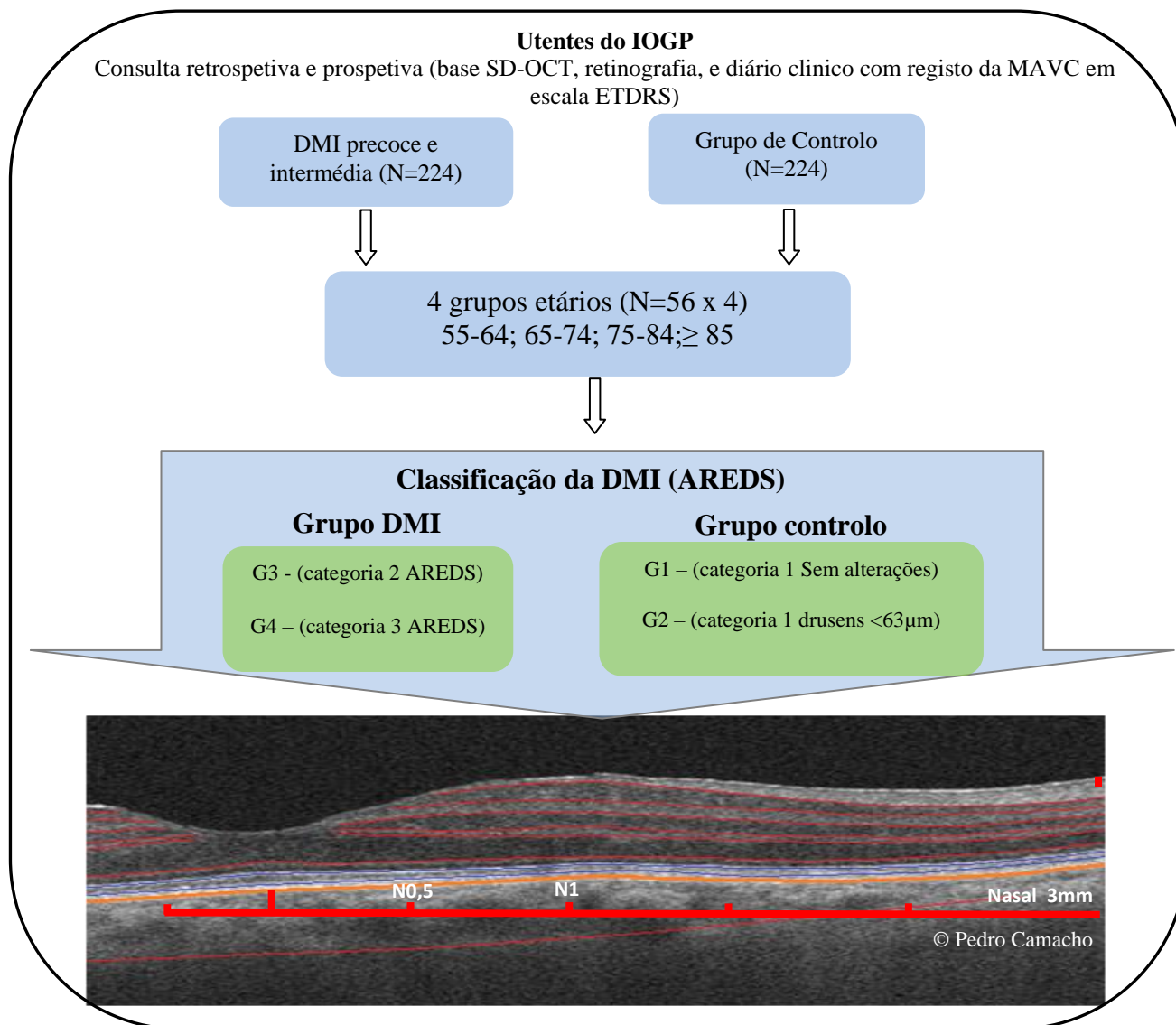
*Estas alterações morfológicas das diferentes camadas ocorrem de forma simétrica na região macular ao longo da idade e das formas precoces da Degenerescência macular da idade?*

Apesar de recomendado um maior número de estudos, aproveitando o desenvolvimento tecnológico, existem já alguns trabalhos sobre as alterações microestruturais da coróide nos vários estádios da DMI (82) ou da vulnerabilidade morfológicas de algumas camadas da retina nas formas precoces de DMI. (10) No entanto além da já mencionada quantificação importará também a análise qualitativa das 4 linhas hipereflectoras mais externas. (58), (56)

No sentido de poder contribuir para a melhoria de conhecimento disponível ao momento, o esquema seguinte ilustra a abordagem a realizar para a descrição dos valores médios e/ou integridade das diferentes estruturas retinianas nas formas precoces da DMI comparativamente a um grupo de controlo. A segmentação seguirá uma abordagem manual realizada a partir do centro da fóvea, com espaçamentos de 0,5mm no meridiana horizontal, tentando responder principalmente à seguinte questão:

*Existirá repercussão morfológica nas diferentes estruturas retinianas nos diferentes estádios da DMI não avançada quando comparada com indivíduos controlo?*

Figura 3.1 Esquemática da abordagem conceptual do estudo.



Como está apresentado na figura 3.1, apenas os participantes com diagnóstico médico de DMI confirmado (presença/ausência) do IOGP, e com informação clínica essencial para o estudo, foram considerados e divididos em dois grandes grupos. O grupo de controlo é constituído por subgrupo de participantes sem alterações ligadas à idade (G1 – sem drusens nem alterações pigmentares por DMI) e por participantes sem DMI mas com algumas alterações ligadas à idade (G2 - apenas alguns drusens <63 µm e sem alterações pigmentares por DMI). O grupo de DMI é constituído por participantes com drusens intermédios (63-124 µm) ou pela presença de alterações pigmentares por DMI que constituem o grupo de DMI precoce (G3 – categoria 2 AREDS) e os participantes com vários

drusens intermédios, pelo menos um drusen de grandes dimensões ( $\geq 125 \mu\text{m}$  de diâmetro), ou pela presença de atrofia geográfica sem envolvimento da fóvea constituem o grupo de DMI intermédia (G4 – categoria 3 AREDS). Cada subgrupo foi estratificado em 4 grupos etários (55-64; 65-74; 75-84; e  $\geq 85$  anos de idade) procurando uma constituição de cerca de 56 elementos (28 sexo feminino e 28 sexo masculino).

Com recurso à informação disponível no diário clínico e exames complementares foram apenas incluídos os participantes cujos dados e sua qualidade estejam em conformidade com a classificação AREDS para a DMI.

A análise e quantificação manual das várias segmentações da retina e da coroide serão baseadas na nomenclatura internacional para o OCT (*IN•Consensus*) e as diferenças encontradas entre os vários grupos em estudo descritas.

**Tabela 3.1 Descrição das estruturas a estudar ao nível do SD-OCT no grupo com DMI (precoce/intermédia) Vs. grupo de controlo.**

	<b>Estruturas a avaliar quantitativamente</b>	<b>Estruturas a avaliar qualitativamente</b>
Estruturas anatómicas	CFN, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, ZMF, SEF, EPR_MB e Coroide.	MLE, ZE dos fotorretores, ZoInter e EPR
Abordagem operacional	Quantificar a espessura média total, quantificar a espessura média temporal e quantificar a espessura média nasal.  Descrição detalhada na metodologia	Descrever em relação à visualização, não visualização e/ou interrupção
Estruturas quantificadas manualmente, com espaçamento de 0,5mm através de SD-OCT (Cirrus HD-OCT Versão 6.5; Carl Zeiss Meditec), até 3 mm do centro da fóvea		

**Legenda da figura 3.2:** CFN (Camada das fibras nervosa); CCG (Camada das células ganglionares); CPI (Camada plexiforme interna); CNI (Camada nuclear interna); CPE (Camada plexiforme externa); CNE (Camada nuclear externa); MLE (Membrana limitante externa); ZMF (zona mioide dos fotorretores); SEF (Segmentos externos dos fotorretores); ZE (zona elipsoide dos fotorretores); ZoInter (zona interdigitação dos SE dos fotorretores com EPR); EPR (epitélio pigmentar da retina); EPR\_MB (complexo formado pelo epitélio pigmentar de retina e membrana de Bruch).

## 4. Objetivos

### Objetivo geral

Comparar a distribuição de parâmetros morfométricos da retina, através da Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral, entre participantes com Degenerescência Macular da Idade precoce e intermédia com participantes de um grupo de controlo.

### Objetivos específicos

a) Estudar e comparar até 3 mm do centro da fóvea, segundo o sexo e idade, o grupo com DMI e o grupo de controlo no que diz respeito às seguintes estruturas:

- a.1 espessura média da região macular central;
- a.2 espessura média da camada das fibras nervosas;
- a.3 espessura média da camada das células ganglionares;
- a.4. espessura média da camada plexiforme interna;
- a.5 espessura média da camada nuclear interna;
- a.6 espessura média da camada plexiforme externa;
- a.7 espessura média da camada nuclear externa;
- a.8 espessura média da zona mioide dos fotorreceptores;
- a.9 espessura média dos SE dos fotorreceptores;
- a.10 espessura média do complexo EPR/Membrana de Bruch
- a.11 espessura média da coroide.

b) Descrever e comparar até 3 mm do centro da fóvea, segundo o sexo e idade, o grupo com DMI com o grupo de controlo no que diz respeito à integridade das seguintes estruturas:

b.1 Membrana limitante externa;

b.2 Zona elipsóide dos fotorreceptores;

b.3 Zona de interdigitação entre os processos apicais do epitélio pigmentar da retina e a porção externa dos segmentos externos dos fotorreceptores;

b.4 Epitélio pigmentar da retina.

c) Descrever a frequência e localização das alterações características da DMI precoce e intermédia:

c.1 Drusens pequenas dimensões

c.2 Drusens reticulares

c.3 Drusens

c.4 Hiper e/ou hipopigmentação do EPR

d) Estudar e comparar, segundo o sexo e idade, o grupo de DMI com o grupo de controlo no que diz respeito ao valor médio da melhor acuidade visual corrigida em escala ETDRS.

e) Descrever a variabilidade intra e interobservador na quantificação manual das camadas retinianas, segundo protocolo do estudo, através do SD-OCT.



## 5. Materiais e Métodos

### 5.1. Hipóteses em estudo

*Pretende-se estudar a possibilidade de existirem diferenças morfológicas nas estruturas retinianas entre o grupo com DMI precoce/intermédia em comparação com o grupo de controlo.*

*Pretende-se estudar a capacidade do SD-OCT em identificar e quantificar as alterações retinianas e da coroide na DMI precoce e intermédia.*

*Pretende-se estudar a capacidade do SD-OCT em identificar e quantificar as alterações retinianas e da coroide no processo normal de envelhecimento sem DMI.*

### 5.2. Tipo de estudo (Abordagem)

Este estudo, do tipo observacional, segue uma metodologia transversal, na forma como o tempo liga a exposição aos efeitos, em que partindo de casos com diagnóstico médico confirmado de DMI (categoria 2 e 3 AREDS) se procede à avaliação e quantificação de várias estruturas retinianas através do SD-OCT até 3 mm do centro da fóvea. No que diz respeito à cronologia das observações a realizar, ou seja, a relação deste trabalho com o momento em que os fenómenos estudados decorrem, é do tipo misto. Assim, concorrendo para a exequibilidade do estudo, a abordagem mista incluirá casos de forma retrospectiva mas também de forma prospetiva. Desta forma pretende-se descrever, quantificar e comparar as alterações encontradas ao nível da segmentação retiniana e da coroide entre o grupo com DMI (inclui subgrupo G3 – DMI precoce; e o subgrupo G4 – DMI intermédia) com o grupo de controlo (inclui subgrupo G1 – sem alterações; e o subgrupo G2 - com sinais normais do envelhecimento mas sem DMI).

### 5.3. Instrumentos para a colheita de dados

Para a operacionalização do estudo todos os dados foram recolhidos e guardados numa base de trabalho em suporte informático. A base, reuniu toda a informação pertinente para a construção das variáveis a estudar. Todas as variáveis a estudar encontram-se descritas de forma detalhada na tabela nº 5.5 à tabela nº 5.7 referente à definição e operacionalização das variáveis em estudo.

Esta informação foi obtida entre a consulta do processo clínico de cada participante, com diagnóstico médico de DMI confirmado (precoce e intermédia), da análise e classificação das imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e infravermelho) e da análise e quantificação dos dados provenientes da base do SD-OCT disponível no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto (Cirrus HD-OCT Versão 6.5; Carl Zeiss Meditec). Como já foi referido, para a exequibilidade do trabalho, a informação recolhida teve origem em casos selecionados retrospectivamente mas também em novos casos provenientes das várias consultas de oftalmologia do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto (desde que cumpridos todos os critérios de elegibilidade).

Em relação à nomenclatura e às instruções de classificação, a utilizar durante a observação clínica e/ou das imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e infravermelho) para a DMI precoce e intermédia, estão descritas detalhadamente no subcapítulo 5.3.4. Será também apresentada a codificação manual utilizada para a classificação das alterações retinianas no grupo com DMI (precoce e intermédia) e respetivas zonas alteradas para uma melhor caracterização dos casos a estudar

Em conjunto com a classificação/codificação manual das imagens do polo posterior, a segmentação manual da retina e da coróide foi, sem dúvida, um dos aspetos mais desafiantes deste trabalho. Assim, todos os procedimentos necessários para a aquisição dos dados serão detalhadamente descritos de seguida nos subcapítulos 5.3.1, 5.3.2 e 5.3.3.

### 5.3.1 Scans e instruções de protocolos a incluir em estudo

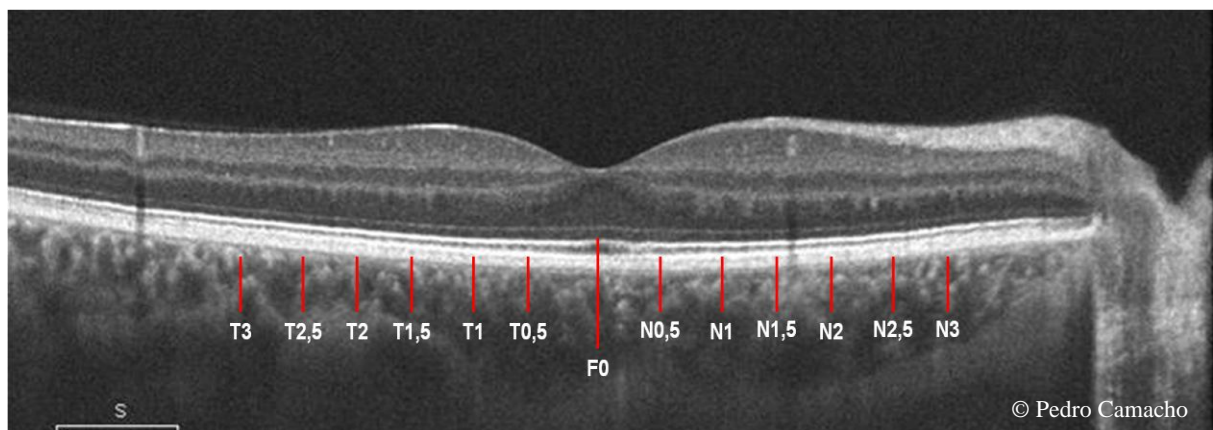
- a) Os scans a utilizar serão os scans-B obtidos através do modo *HD-5 Line*, a 0°, em que cada linha com 6 mm de comprimento é composta por 4096 scans-A. É um modo bastante utilizado na prática clínica que oferece resolução axial de cerca de 5 a 6 µm e uma resolução transversal de cerca de 15 a 20 µm. Esta resolução permite uma melhoria na definição e reconhecimento das camadas retinianas bem como das estruturas mais externas como a junção esclera-coroide;
- b) Os scans deverão ter um sinal igual ou superior a 6 numa escala de 10 e escolhido para o estudo **apenas** uma linha do scan-B corretamente centrada sobre a fóvea;
- c) O registo automático da espessura macular central será obtido através do modo *macular cube*. Esta aquisição permite um mapeamento dos 6x6mm da região macular através de 200 scans horizontais compostos por 128 scans-A (*macular cube 200x200*) ou 128 scans horizontais compostos por 512 scans-A (*macular cube 512x128*).
- d) Para a quantificação da coroide serão utilizados igualmente os scans-B, a 0°, que foram obtidos com o modo de profundidade de imagem melhorada (*enhanced depth imaging - EDI*) ativo;
- e) Os scans para o estudo da coroide deverão ter um sinal igual ou superior a 6 numa escala de 10 e escolhido para o estudo **apenas** a linha do scan-B corretamente centrada sobre a fóvea;

### 5.3.2 Nomenclatura e instruções de segmentação ao SD-OCT

A linha do scan-B horizontal a escolher será, como foi referido no ponto anterior, apenas a que estiver corretamente centrada sobre a fóvea e a sua visualização/segmentação será realizada com a imagem aumentada (2x) e em escala de cinzentos.

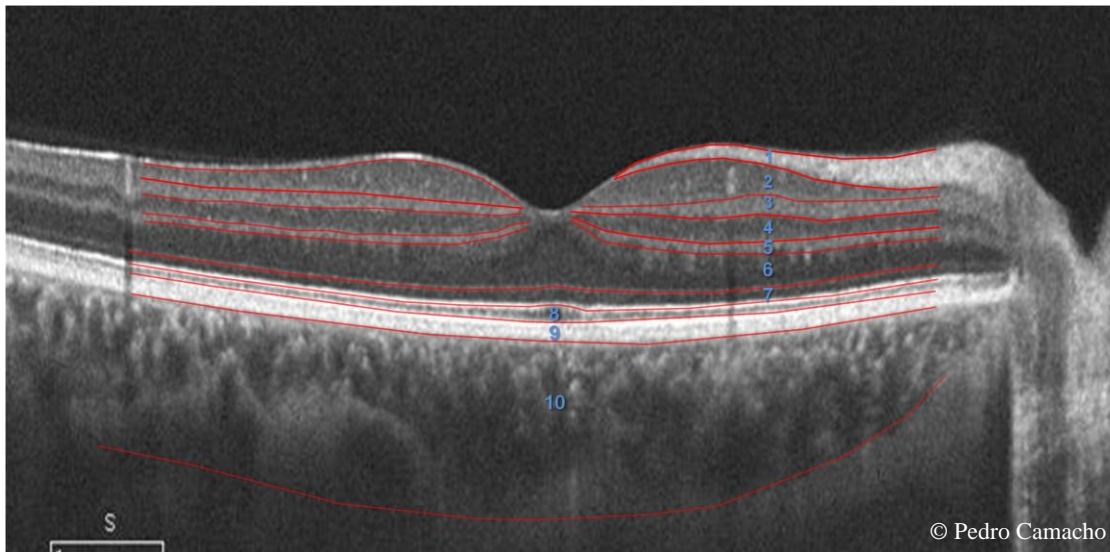
A segmentação das várias estruturas retinianas será realizada sempre perpendicularmente à linha do EPR numa extensão horizontal de 6 mm macular. Foram definidas para além da fóvea (F0), 6 medições com intervalos de 0,5 mm a partir centro da fóvea até aos 3 mm nasais e temporais de forma a respeitar o meridiano horizontal da grelha ETDRS e na sequência seguinte:

**Figura 5.1 Ilustração das 13 localizações medidas.**



**Legenda.** A figura esquematiza a o primeiro passo antes da realização da segmentação da retina e coroide. Estão representadas as 13 localizações medidas com intervalos de aproximadamente 0,5mm a partir do centro da fóvea. T= valores temporais; F0= valores foveais; N= valores nasais;

O scan-B escolhido para o estudo, medido em 13 localizações longitudinalmente a partir da fóvea e ilustrado na figura 5.1, será a base de trabalho para a quantificação das várias estruturas pretendidas.

**Figura 5.2 Ilustração das 13 estruturas segmentadas no estudo**

**Legenda:**1 = Camada das fibras nervosa; 2= Camada das células ganglionares; 3= Camada plexiforme interna; 2+3= Complexo camada das células ganglionares com camada plexiforme interna; 4= Camada nuclear interna; 5= Camada plexiforme externa; 6= Camada nuclear externa; 5+6= Complexo camada plexiforme externa com camada nuclear externa; 7 = zona mioide dos fotorreceptores; 8= segmentos externos dos fotorreceptores; 9= complexo epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; 8+9= complexo dos segmentos externos dos fotorreceptores com EPR\_MB; 10= coroide.

Todas quantificações/segmentações foram realizadas nas estruturas identificadas na figura 5.2. Com exceção da CFN, todas as restantes estruturas foram quantificadas nas 13 localizações previamente medidas e marcadas.

- a) Camada das fibras nervosas - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da Membrana limitante interna e o limite interno da camada das células ganglionares;
- b) Camada células ganglionares - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da camada das fibras nervosas e o limite interno da camada plexiforme interna;
- c) Camada plexiforme interna - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da camada das células ganglionares e o limite interno da camada nuclear interna;
- d) Camada nuclear interna - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da camada plexiforme interna e o limite interno da camada plexiforme externa;

- e) Camada plexiforme externa - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da camada nuclear interna e o limite interno da camada nuclear externa;
- f) Camada nuclear externa – Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da camada Plexiforme externa e o limite interno da Membrana Limitante externa;
- g) Zona mioide dos fotorreceptores - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da Membrana limitante externa e o limite interno da zona elipsoide dos fotorreceptores;
- h) SEF - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da zona elipsoide dos fotorreceptores e o limite interno do epitélio pigmentar retiniano;
- i) Complexo EPR/Membrana de Bruch - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo da Membrana de Bruch e o limite interno do epitélio pigmentar retiniano;
- j) Coroide - Para esta estrutura será medida a distância entre o limite externo epitélio pigmentar retiniano e o limite interno da esclera (102);

Após a quantificação das várias estruturas, e utilizando o scan-B estudado anteriormente, deve ser descrita até 3mm do centro da fóvea a integridade das seguintes estruturas:

- a) Membrana limitante externa - Visualização, não visualização, e interrupção;
- b) Zona elipsóide dos fotorreceptores - Visualização, não visualização, e interrupção;
- c) Zona de interdigitação entre os processos apicais do EPR e a porção externa dos segmentos externos dos fotorreceptores - Visualização, não visualização, e interrupção;
- d) Complexo Epitélio pigmentar da retina e Membrana de Bruch - Visualização, não visualização, e interrupção.

### 5.3.3 Validade dos dados (SD-OCT)

Apesar da melhoria na segmentação retiniana, com ganhos ao nível da caracterização da interface vítreo retiniana, retina, EPR ou em alterações como atrofia geográfica, e drusens (103), existem algumas diferenças nos estudos morfométricos. Estas diferenças, mais ou menos relevantes, têm como origem as diferentes resoluções de imagem dos equipamentos, os algoritmos de segmentação utilizados (73) ou da correção manual dos algoritmos de segmentação por parte do operador.

Apesar do algoritmo de segmentação automática ser extremamente útil e promissor, é necessário alguma prudência na presença de patologia. (73) Algumas limitações na deteção e quantificação de algumas camadas têm sido documentadas. (41) Assim, a abordagem manual ou mista parece ser a mais adequada quando a refletividade está afetada ou existem perturbações da informação estrutural.(11) Nos estudos de comparabilidade e reprodutibilidade a escolha sobre a medição manual na segmentação tem demonstrado boa concordância (inter e intravariabilidade). Na segmentação retiniana, apenas a quantificação da zona mioide dos fotorreceptores tem demonstrado um ICC baixo.(41) Neste sentido, a abordagem manual será a mais adequada apesar do consumo de tempo

Devido às diferenças encontradas em vários estudos (104)(105)(80)(41) em relação às medições manuais optou-se por estudar inicialmente a variabilidade intra-observador. A partir da amostra do trabalho principal foi retirada uma amostra de conveniência apenas constituída por participantes com DMI intermédia. A incidir sobre cada uma das estruturas em estudo já descritas, e nas distâncias apresentadas, este primeiro passo clarificou quais as estruturas e/ou locais da região macular que apresentam maior ou menor variabilidade. Aferindo quais os locais e estruturas de potencial interesse, esta descrição permitiu uma melhoria do algoritmo de segmentação e de operacionalização das medições inicialmente pretendidas.

No seguimento da ideia anterior, e de forma a salvaguardar a qualidade e reprodutibilidade das medições obtidas de forma manual no SD-OCT, foi também realizada a análise da variabilidade interoperador. Com a colaboração de 2 operadores independentes, treinados segundo o protocolo em estudo, foi novamente quantificada a amostra de conveniência. As medições realizadas por cada um dos elementos independentes foram comparadas com as medições obtidas inicialmente pelo investigador principal.

Para a análise intraobservador as medições foram repetidas por três momentos e estudadas as suas variações (r0 Vs. r1 Vs. r2). Para a análise interobservador as medições foram realizadas apenas uma vez por cada operador e comparadas com a última repetição do investigador principal (Operador1 Vs. Operador 2 Vs r2). A repetição das medições foi realizada com um intervalo de tempo não inferior a 48 horas evitando o viés de memória na influência das medições. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) deverá ser  $\geq 0,75$  em cada local das várias estruturas estudadas.

#### **5.3.4 Nomenclatura e instruções de classificação na observação clínica e/ou das imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e infravermelho)**

Apesar deste estudo se centrar na capacidade de segmentação do SD-OCT, e na análise da microestrutura retiniana e da coroide nas formas precoces de DMI, a retinografia (CFP) mantém-se como o *gold standard* na identificação e estudo das alterações da DMI seja ao nível do seu estadiamento quer para a melhoria do conhecimento epidemiológico. (44)

Assim, para a correta classificação e determinação do grupo a atribuir a cada participante é importante clarificar alguns aspetos como o aparecimento de pigmento na retina e os diferentes tipos de drusens e suas dimensões (desde  $> 63 \mu\text{m}$  até  $> 500 \mu\text{m}$  de diâmetro no caso de confluência). Outro aspeto igualmente, além das dimensões das alterações, passa pela definição das zonas onde estas são encontradas como a região central (zona 1 – 1 mm), média (zona 2 – 3 mm), e externa (zona 3 – 6 mm).



Após as alterações serem detetadas, a dimensão aferida e a sua localização determinada é importante padronizar a terminologia a utilizar para a sua codificação:

- a) Alteração presente significa que o classificador tem pelo menos cerca de 90% de certeza da presença da alteração em questão na área e região em estudo;
- b) Alteração ausente significa que a alteração em questão não está presente ou que existe pouca confiança, pelo classificador (<50%), para o seu registo na área e região em estudo;
- c) Alteração duvidosa significa que o classificador tem uma confiança superior a >50% , mas sem 90% de certeza, que a alteração em questão não está presente na área e região em estudo;
- d) Alteração impossível de classificar significa que o classificador, por alteração da qualidade de imagem, centragem incorreta, focagem insuficiente, ou má colaboração, não consegue descrever as alterações na área e região em estudo;

Para facilitar a compreensão da descrição anterior, o quadro 5.1 reúne as várias alterações a ter em conta na observação clínica e/ou nas imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e infravermelho) com atenção à presença, número e/ou severidade (106). A classificação dos casos estudados foi feita com recurso às várias imagens disponíveis do polo posterior de acordo com a classificação AREDS para definir os estádios de DMI precoce e intermédia. No que diz respeito à presença, à localização e à dimensão dos drusens, todos os casos incluídos no estudo foram também aferidos durante a análise no SD-OCT. Devido à importância destes marcadores (107) houve a necessidade de complementar a tradicional imagem do polos posterior com a informação proveniente da imagem do polo posterior por infravermelho e pelas alterações observadas na análise dos scans B no *macular cube 512x128* ou *macular cube 200x200*.

**Tabela 5.1 Codificação manual para a classificação das alterações retinianas ligadas à DMI precoce (inicial e intermédia) e respetivas zonas alteradas.**

Alterações	Codificação	Zona
Drusens de pequena dimensão <63 µm	0. Ausente; 1. duvidoso; 2. de 1 a 9; 3. de 10-19; 4. de 20-50; 5. >50; 6. impossível de classificar	Zona 1 a 3
Drusens 63-124 µm		
Drusens 125-249 µm		
Drusens 250-499 µm		
Drusens >500 µm		
Hiperpigmentação (presença)	0. ausente; 1. Duvidoso; 2 ≤63; 3. > 63	Zona 1 a 3
Hiperpigmentação (tipo)	0. ausente; 1. Duvidoso; 2. Linear; 3. Punctata; 4. Mista	Zona 1 a 3
Hipopigmentação (presença)	0. ausente; 1. Duvidoso; 2 ≤63; 3. > 63	Zona 1 a 3

**Adaptado de Scholl HPN, Peto T, Dandekar S, et al. (Inter- and intra-observer variability in grading lesions of age-related maculopathy and macular degeneration) segundo o sistema de classificação de imagem AREDS. (108)**

A observação do polo posterior é de grande importância na identificação e estudo das alterações da DMI (44) bem como na definição de possíveis perfis de risco. Os drusens são uma das alterações que podem ser observadas e fulcrais na descrição da DMI. No entanto é um termo utilizado de forma ampla, desde os mais pequenos aos maiores, misturando alterações com diferentes características e diferentes riscos associados à progressão da doença.(12)

As alterações pigmentares são outras das alterações que importa descrever. Neste sentido, segundo as categorias de risco AREDS (27) sustentada na classificação clínica (12) para a definição dos estágios precoces e intermédios da DMI, foi aceite que sem estar associada à presença de pelo menos um drusen médio (63 a 125) não parece significar um risco acrescido no desenvolvimento da DMI tardia. Já na presença de um ou mais drusens médios o risco acrescido de DMI tardia a 5 anos aumenta para cerca de 5 a 20% dependendo da bilateralidade das alterações pigmentares (tabela 5.2).

**Tabela 5.2. Risco de desenvolver DMI avançada a 5 anos em participantes do estudo AREDS pelo tamanho dos drusens e presença de alterações pigmentares.**

<b>Drusens</b>	<b>Sem alterações pigmentares</b>	<b>Alterações pigmentares unilaterais</b>	<b>Alterações pigmentares bilaterais</b>
Ausência ou drusens pequenos	0,4%	0%	12,5%
Drusens médios num olho sem drusens grandes	0,5%	5,0%	12,9%
Drusens médios nos dois olhos sem drusens grandes	2,1	12%	20%
Drusens de grandes dimensões num olho	3,9	10,1%	25,6%
Drusens de grandes dimensões nos dois olhos	13%	27,3%	47,3

Adaptado de Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al.(12)

## 5.4. Seleção dos participantes

### 5.4.1 Estudo principal

A seleção dos potenciais participantes passou em grande medida pela consulta retrospectiva da base de dados do SD-OCT (Cirrus HD-OCT Versão 6.5; Carl Zeiss Meditec) do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto (IOGP). É uma base construída essencialmente por utentes seguidos nas consultas de mácula e retina médica (departamento de retina) mas também de outros departamentos de oftalmologia desta instituição. Para este estudo foram apenas considerados participantes que tenham tido pelo menos uma consulta a partir de Janeiro de 2013 (data a partir do qual foi feita a atualização do software) e que tenham registos de imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e se possível infravermelho por SLO). A data de consulta escolhida para o estudo foi a mais recente. No sentido de poderem ser estudadas as diferenças mais ténues, optou-se por escolher o melhor olho de cada participante. E de forma a evitar alguns viéses, pelo tratamento emparelhado da amostra, foi apenas estudado um olho por participante.

Todos os participantes com doença foram selecionados a partir de casos com diagnóstico médico confirmado de DMI (precoce e intermédia) seguidos no departamento de retina do IOGP. Para o grupo de controlo foram selecionados todos os casos sem diagnóstico nem sinais de DMI bem como ausência de outras patologias corioretinianas que possam alterar os resultados.

Para estudo apenas foram considerados os participantes com registo de imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e se possível infravermelho por SLO). Desta forma a base de dados existente foi filtrada, segundo os critérios de inclusão e exclusão a seguir apresentados, até à obtenção da amostra final e os participantes classificados segundo as categorias de risco AREDS (27) sustentada na classificação clínica (12) para a definição dos estágios precoces e intermédios da DMI.

Em ambos os grupos quando fosse verificado estadiamento semelhante e a mesma acuidade visual, e havendo necessidade de escolher qual o olho a estudar, o critério incidia na qualidade de sinal no SD-OCT (melhor sinal privilegiado).

Os participantes foram assim divididos inicialmente em dois grandes grupos (grupo com DMI precoce/intermédia e grupo de controlo), estratificados em quatro grupos etários (55-64; 65-74; 75-84;  $\geq 85$ ), segundo o cálculo da dimensão da amostra (pelos *outcomes* a estudar) e da técnica de amostragem aleatória de conveniência.

#### 5.4.2 Estudo de variabilidade intra e interobservador

Com base na amostra do trabalho principal foi retirada uma amostra de conveniência apenas constituída por participantes com formas precoces de DMI (n=40).

Todos os participantes desta fase cumprem os critérios de inclusão/exclusão do trabalho principal.

#### 5.5. Cálculo da dimensão da amostra

Para este estudo pretende-se conhecer e comparar os valores médios das várias estruturas retinianas entre o grupo DMI precoce/intermédia Vs grupo de controlo. Assim, e de forma a possibilitar a inferência estatística, a fórmula a aplicar para a estimativa de vários valores médios das várias estruturas da retina e coroide será:

$$N \geq \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) \times f(\alpha, \beta)}{(\mu_2 - \mu_1)^2}$$

$\sigma_1^2$   $\sigma_2^2$  – Desvio padrão dos dois grupos em estudo (controlo e DMI precoce/intermédia)

$\mu_2 - \mu_1$  – Diferença esperada entre os valores médios dos dois grupos em estudo (DMI precoce/intermédia e controlo);

$(\alpha, \beta)$  – Erro tipo I de 0,05 e Erro tipo II de 0,2 (para uma confiança de 95 % e uma potência de 80%) = 7,9

N – Número de indivíduos em cada grupo;

Esta fórmula foi aplicada aos vários valores médios disponíveis na literatura para cada uma das segmentações retinianas e também da coroide. Com uma abordagem mais conservadora, foi escolhido o maior valor obtido (calculado através da média e desvio padrão da coroide do estudo de Wood et al. (8)).

Assim, para um nível de confiança de 95% ( $z = 1,96$   $\alpha$  0,05), assumindo um valor médio para a espessura manual da coroide de 213 (controlo) e 231 (DMI precoce) com um desvio padrão de 63 (controlo) e 70 (DMI precoce), e com uma potência de 80% a dimensão da amostra necessária para o estudo deve ser de:

$$n \geq (8869/324) \times 7,9$$

**$n \geq 217$  participantes**

A dimensão da amostra deverá ser de pelo menos 217 participantes com degenerescência macular da idade precoce/intermédia (G3 e G4) e número idêntico para o grupo de controlo (G1 e G2). Por facilidade de cálculo e divisão da amostra a estratificar por sexo e idade optou-se por:

**N= 224**

### 5.5.1 Amostragem

Como já foi dito anteriormente os dados epidemiológicos para a DMI são frágeis. E este, é um problema mais acentuado para as formas precoces, pelas razões já apontadas, e que limitou a construção da amostra. Partindo das estimativas de Friedman, ajustadas às estimativas para a população portuguesa, segundo o Censos de 2011, tentou calcular-se a distribuição da DMI pelas faixas etárias escolhidas para o estudo. No entanto, o papel preponderante da idade no aparecimento e desenvolvimento da DMI e a reduzida constituição de alguns subgrupos acabou por limitar esta escolha.

Assim, optou-se por utilizar a técnica de amostragem aleatória estratificada por sexo e idade como está apresentada na tabela 5.3.

Tabela 5.3. Distribuição do número de casos de DMI precoce/intermédia a estudar por sexo e idade

Idade	Nº casos homens	Nº casos mulheres	Total
55-65	28	28	56
66-75	28	28	56
76-85	28	28	56
>85	28	28	56
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>224</b>

### 5.6 Critérios de inclusão

a) Para o grupo com DMI foram considerados:

Participantes com 55 anos de idade ou superior com diagnóstico médico confirmado de DMI (precoce e intermédia).

b) Para o grupo de controlo foram considerados:

Participantes com 55 anos de idade ou superior, sem diagnóstico de DMI (confirmado por médico), sem apresentarem características associadas com DMI.

### 5.7 Critérios de exclusão

#### a) Grupo com DMI (precoce e intermédia)

Alta miopia ou hipermetropia (maior do que 6 dioptrias mesmo em equivalente esférico), opacificação dos meios impedindo a correta visualização e quantificação das estruturas, imagem descentrada sem passar no centro da fóvea, impossibilidade de quantificar algumas das estruturas sem causa patológica, hemorragia subfoveal, história de inflamação ocular, história de descolamento da retina, história de descolamento seroso da neuroretina, história de terapia fotodinâmica, história de qualquer outra patologia coriorretiniana (além da DMI avançada) vitrectomia anterior, cirurgia ocular (incluindo cirurgia de catarata) há menos de 1 ano da data do OCT, história de trauma ocular, história de glaucoma (incluindo nervo ótico suspeito e/ou PIO  $\geq 19$  mmHg), história de injeção intravítrea (mesmo de triamcinolona). Foram tidos em conta também a presença de história de acidentes vasculares cerebrais, acidentes isquémicos transitórios, demência e/ou outras patologias neurológicas.

#### b) Grupo de Controlo

Alta miopia ou hipermetropia (maior do que 6 dioptrias mesmo em equivalente esférico), opacificação dos meios impedindo a correta visualização e quantificação das estruturas, imagem descentrada sem passar no centro da fóvea, impossibilidade de quantificar algumas das estruturas sem causa patológica, hemorragia subfoveal, atrofia geográfica central, história de inflamação ocular, história de descolamento da retina, história de descolamento seroso da neuroretina, história de terapia fotodinâmica, história de outra patologia coriorretiniana que possa alterar a morfologia das estruturas a estudar, vitrectomia anterior, cirurgia ocular (incluindo cirurgia de catarata) há menos de 1 ano da data do OCT, história de trauma ocular, história de glaucoma (incluindo nervo ótico suspeito e/ou PIO  $\geq 19$  mmHg), história de injeção intravítrea (mesmo de triamcinolona). Foram tidos em conta também a presença de história de acidentes vasculares cerebrais, acidentes isquémicos transitórios, demência e/ou outras patologias neurológicas.



### 5.8 Classificação da DMI

Neste estudo todos os participantes com diagnóstico médico de DMI confirmado (presença/ausência), e com informação clínica essencial para o estudo, foram classificados segundo as categorias de risco AREDS (27) sustentada na classificação clínica (12) para a definição dos estágios precoces e intermédios da DMI.

**Tabela 5.4. Classificação utilizada no estudo com base nas categorias de risco AREDS**

Classificação utilizada com recurso a retinografia poli/monocromática, IR por SLO e SD-OCT		AREDS	Alterações com pelo menos 2 dd da fóvea em pelo menos um olho
Grupo de Controlo	Sem alterações aparentes ligadas à Idade <b>G1</b>	-	Sem drusens e sem alterações pigmentares da DMI
	Alterações normais da Idade <b>G2</b>	<b>Categoria 1 AREDS</b>	Drusens de pequenas dimensões (<63 µm diâmetro) e sem alterações pigmentares da DMI
Grupo de DMI	DMI inicial <b>G3</b>	<b>Categoria 2 AREDS</b>	Múltiplos drusens médios (63-124 µm in diâmetro) e sem alterações pigmentares da DMI
	DMI Intermédia <b>G4</b>	<b>Categoria 3 AREDS</b>	Vários drusens grandes (≥ 125 µm) e/ ou alterações pigmentares da DMI
	DMI Tardia	<b>Categoria 4 AREDS</b>	Neovascularização da DMI e/ou qualquer atrofia geográfica

**Legenda dd= diâmetro de disco; AREDS= Age-related Eye disease study. Tabela adaptada de American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern® Guidelines: Age-Related Macular Degeneration. (27)**

Assim, como é visível pela tabela anterior, o grupo de controlo é constituído por um subgrupo de participantes sem alterações ligadas à idade (G1 – sem drusens nem alterações pigmentares por DMI) e por participantes sem DMI mas com algumas alterações ligadas à idade (G2 - apenas alguns drusens <63 µm e sem alterações pigmentares por DMI). O grupo de DMI é constituído por participantes com drusens intermédios (63-124 µm) ou pela presença de alterações pigmentares por DMI que constituem o grupo de DMI

precoce (G3 – categoria 2 AREDS) e os participantes com vários drusens intermédios, pelo menos um drusen de grandes dimensões ( $\geq 125$   $\mu\text{m}$  de diâmetro), ou pela presença de atrofia geográfica sem envolvimento da fóvea constituem o grupo de DMI intermédia (G4 – categoria 3 AREDS). Cada subgrupo foi estratificado em 4 grupos etários (55-64; 65-74; 75-84; e  $\geq 85$  anos de idade) procurando uma constituição de cerca de 56 elementos (28 sexo feminino e 28 sexo masculino).

### 5.8.1 Operacionalização dos procedimentos de classificação

A nomenclatura utilizada e as instruções para a classificação, (27),(108) essenciais na avaliação dos registos de imagens do polo posterior (retinografia policromática, monocromática e infravermelho por SLO), foram feitos com recurso a imagens captadas a 45/50°. Em relação à presença, à localização e à dimensão dos drusens, todos os casos incluídos no estudo foram também aferidos durante a análise no SD-OCT. Esta avaliação foi complementada também, sempre que possível, com a informação proveniente da análise dos scans B no *macular cube 512x128* ou *macular cube 200x200*.

A classificação utilizada, seguindo a codificação manual já apresentada e respetivas zonas a avaliar, foi feita de acordo com as categorias de risco AREDS e aplicada, em função da cronologia das observações, da seguinte forma:

- a) Retrospectiva: Obrigou sempre à observação de retinografia policromática com data coincidente da realização do SD-OCT e qualidade suficiente para a sua análise.
- b) Prospectiva: Pode dispensar a existência de retinografia policromática (válido apenas para o grupo de controlo sem sinais quaisquer drusens nem alterações pigmentares de DMI) se a observação clínica do segmento posterior seguir o protocolo de estudo com respetivo registo na base de dados.

### **5.9 Considerações éticas**

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do IOGP em Janeiro de 2015 (Anexo C); submetido e aprovado pela Comissão Nacional de proteção de Dados (CNPD) em Agosto de 2016 (Anexo A) e submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas em Junho de 2016 (Anexo B).

A total confidencialidade de todos os casos é garantida pelo tratamento dos dados de forma agregada.

Apesar de tratar-se de um estudo em grande parte de natureza retrospectiva, os participantes, por sugestão da CE do IOGP, preencheram um termo de consentimento informado (Apêndice A) autorizando a recolha de dados para fins científicos. Ou em alternativa, ter no seu processo clínico semelhante consentimento da própria instituição, obtido durante algum procedimento clínico, cujo participante tenha dado autorização de utilização dos seus dados, desde que assegurado o anonimato e a total confidencialidade, para fins científicos.

## 5.10 Definição e operacionalização das variáveis em estudo

Tabela 5.5. Definição e operacionalização das variáveis em estudo – qualitativas.

Designação	Definição	Tipo/Escala	Valor Possível
<b>Sexo</b>	Sexo	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Masculino Feminino
<b>GC</b>	Grupo de controlo	Variável qualitativa Escala nominal e dicotómica	Sem sinais envelhecimento (G1) Com sinais de envelhecimento mas sem DMI (G2)
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Sim Não
<b>HCoI</b>	Hipercolesterolemia	Variável qualitativa Escala nominal tricotómica	Sim Não Duvidoso
<b>HTA</b>	Hipertensão Arterial	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Sim Não
<b>Olho</b>	Olho em estudo Olho direito (OD) Olho esquerdo (OE)	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	OD OE
<b>Faco</b>	Cirurgia de catarata	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Sim Não
<b>DMIp</b>	Grupo de DMI precoce/intermédia	Variável qualitativa Escala ordinal dicotómica	DMI precoce (G3) DMI Intermédia (G4)
<b>Mapa Retina</b>	Resultado mapa retiniano	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Normal Alterado
<b>Mapa retina localização</b>	Resultado do mapa retiniano por localização	Variável qualitativa Escala nominal policotómica	Normal Alterado Alterado Superior Inferior 1mm Inferior 3mm Inferior nasal Inferior temporal

Tabela 5.6. Definição e operacionalização das variáveis em estudo 2 – qualitativas parte 2

Designação	Definição	Tipo/Escala	Valor Possível
<b>VisZE</b>	Visualização zona elipsoide dos fotorreceptores	Variável qualitativa Escala nominal tricotómica	Visualização Ausência Perturbações
<b>AltEPR</b>	Integridade EPR	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Sim Não
<b>VisMLE</b>	Visualização MLE	Variável qualitativa Escala ordinal tricotómica	Visualização Ausência Perturbações
<b>VisZolnter</b>	Visualização da zona de interdigitação entre os processos apicais do EPR e os SEF	Variável qualitativa Escala ordinal tricotómica	Visualização Ausência Perturbações
<b>VisMB</b>	Visualização Membrana de Bruch	Variável qualitativa Escala ordinal dicotómica	Sim Não
<b>Drusens</b>	Dimensão drusens	Variável qualitativa Escala ordinal policotómica	<63 63 a 124 125 a 249 250 a 499 ≥500
<b>Hiperpig</b>	Hiperpigmentação	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Ausente Duvidoso <63 ≥63
<b>Hipopig</b>	Hipopigmentação	Variável qualitativa Escala nominal dicotómica	Ausente Duvidoso <63 ≥63
<b>DrusRet</b>	Drusens reticulares	Variável qualitativa Escala nominal policotómica	Presente Ausente Duvidoso

Legenda: MLE= Membrana limitante externa; EPR = epitélio pigmentar retiniano; ZE= zona elipsoide dos fotorreceptores; SEF= segmentos externos dos fotorreceptoreres

Tabela 5.7. Definição e operacionalização das variáveis em estudo – quantitativas

Designação	Definição	Tipo/Escala	Valor Possível
<b>Idade</b>	Idade	Variável quantitativa continua Escala métrica	[50; 98[ anos
<b>Letras</b>	Melhor acuidade visual corrigida (letras ETDRS)	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,85)letras
<b>PIO</b>	Pressão Intra-ocular	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,18)mmHg
<b>EquiEsferico</b>	Equivalente esferico	Variável quantitativa continua Escala métrica	(-3 a 3) dioptrias
<b>Valor mapa</b>	Espessura macular automática em 5 zonas (Temp6, Temp3, F0, Nasal3 e Nasal6)	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,400)µm
<b>CNE</b>	Espessura CNE	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,200) µm
<b>CNI</b>	Espessura CNI	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,100) µm
<b>CPE</b>	Espessura CPE	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,50) µm
<b>CPI</b>	Espessura CPI	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,50) µm
<b>CCG</b>	Espessura CCG	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,100) µm
<b>CCG_CPI</b>	Espessura complexo CCG com CPI	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,150) µm
<b>CFN</b>	Espessura CFN	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,150) µm
<b>ZMF</b>	Espessura zona mioide dos fotorreceptores	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,80) µm
<b>SEF</b>	Espessura dos segmentos externos dos fotorreceptores	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,80) µm
<b>EPR_MB</b>	Espessura do complexo EPR com Membrana de Bruch	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,250) µm
<b>EC</b>	Espessura coroide	Variável quantitativa continua Escala métrica	(1,...,600)µm

Legenda: CFN= Camada das fibras nervosas; CCG= Camada das células ganglionares; CPI= Camada plexiforme interna; CNI= Camada nuclear interna; CPE= Camada plexiforme externa; CNE= Camada nuclear externa; ZMF= zona mioide dos fotorreceptores; SEF= segmentos externos fotorreceptores; EPR\_MB= complexo epitélio pigmentar da retina e membrana de Bruch

## Capítulo 6. Resultados

Os resultados da amostra estudada (n=450) são apresentados em três fases com descrição das medidas de localização e de dispersão, para as variáveis contínuas, e frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Serão ainda apresentados os valores p referentes à comparação entre os grupos e/ou subgrupo em estudo através da aplicação do teste qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, para variáveis categóricas e nominais e Teste T-Student para as variáveis contínuas. Em relação às várias estruturas segmentadas optou-se pela utilização do teste não paramétrico Mann-Whitney pela ausência de condições de normalidade e/ou pela dispersão de dados e pelos valores *outliers* encontrados. Por fim, e com ajuste para o sexo e idade, procedeu-se à estimativa dos coeficientes, *Odds Ratio* (OR) e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos de algumas características de maior interesse na DMI.

### Primeira fase

- a) Com recurso aos dados clínicos foi feita a caracterização sociodemográfica da amostra, caracterização de parâmetros oftalmológicos e caracterização das alterações oftalmológicas contralaterais. Estes parâmetros serão apresentados por frequências absolutas e relativas totais pelos grupos em estudo;
- b) Foi efetuada a caracterização da amostra estratificada por sexo e grupo etários ao longo dos subgrupos estudados;
- c) Em todos os subgrupos foi efetuada a caracterização das alterações metabólicas conhecidas bem como dos parâmetros oftalmológicos obtidos por processo clínico;
- d) A descrição dos drusens e das linhas hiperrefletoras externas é efetuada quase na totalidade sobre a DMI intermédia (categoria 3 AREDS)

### Segunda fase

- a) Caracterização dos valores médios totais, valores médios da região temporal e valores médios da região nasal das várias camadas, complexos e estruturas por sexo e idade nos grupos de controlo e grupo com formas precoces de DMI;
- b) De forma complementar são descritos os valores médios das várias estruturas segmentadas obtidos em cada uma das 13 localizações estudadas nos grupos de controlo e grupo com formas precoces de DMI mas também ao longo dos vários subgrupos;
- c) Em relação às estruturas segmentadas são ainda descritas as diferenças significativas encontradas nos subgrupos em estudo com recurso ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis;
- d) Ao nível da análise multivariada, foi realizada a análise de regressão logística múltipla para variáveis dependentes categóricas (drusens) e a análise de regressão linear múltipla para variáveis dependentes contínuas (coroide).
- e) Para concluir esta segunda fase, após categorização das variáveis contínuas de maior interesse, foi feita a análise de regressão logística múltipla e também a análise de regressão multinominal (subgrupos em estudo).

### Terceira fase

- a) Descrição dos valores obtidos em relação à qualidade dos dados pelo estudo inicial da variabilidade intra e interoperador.

O programa utilizado foi o *IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows* “*SPSS Statistics*”, versão 22.



## 6.1 Caracterização da amostra

Tabela 6.1 Caracterização da amostra por sexo, idade e condição metabólica segundo o grupo de estudo.

	Total n= 450	Controlo n=204 (45,3%)	DMIp n= 246 (54,7%)	p
<b>Sexo</b>				
<b>Masculino, n (%)</b>	172 (38,2)	89 (43,6)	83 (33,7)	<b>0,032<sup>a</sup></b>
<b>Feminino, n (%)</b>	278 (61,8)	115 (56,4)	163 (66,3)	
<b>Idade (anos)</b>				
<b>55-64, n (%)</b>	119 (26,4)	63 (30,9)	56 (22,8)	
<b>65-74, n (%)</b>	118 (26,2)	59 (28,9)	59 (24)	<b>0,005<sup>a</sup></b>
<b>75-84, n (%)</b>	125 (27,8)	56 (27,5)	69 (28)	
<b>≥85, n (%)</b>	88 (19,6)	26 (12,7)	62 (25,2)	
<b>Total</b>	450	204	246	
<b>Média (dp)</b>	73,8(10,1)	71,5 (9,5)	75,7 (10,3)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>(Min-Max)</b>	(55-98)	(55-98)	(55-96)	
<b>DM</b>				
<b>Sim</b>	86 (19,1)	37 (18,1)	49 (19,9)	
<b>Não</b>	364 (80,9)	167 (81,9)	197 (80,1)	0,632 <sup>a</sup>
<b>Hipercolestolemia</b>				
<b>Sim</b>	123 (27,3)	63 (30,9)	60 (24,4)	
<b>Não</b>	264 (58,7)	121 (59,3)	143 (58,1)	<b>0,040<sup>a</sup></b>
<b>Duvidoso</b>	63 (14)	20 (9,8)	43 (17,5)	
<b>HTA</b>				
<b>Sim</b>	229 (50,9)	110 (53,9)	119 (48,4)	
<b>Não</b>	221 (49,1)	94 (46,1)	127 (51,6)	0,241 <sup>a</sup>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito. n=frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; <sup>a</sup> = Teste qui-quadrado; <sup>b</sup> = Teste T-Student

Na tabela 6.1 pode observar-se que amostra estudada é constituída por 450 participantes (38% do sexo masculino e 61,8% do sexo feminino) distribuídos por 4 grupos etários. O grupo entre os 55-64 anos representa 26,4% da amostra total, entre os 65-74 representa cerca de 26,2%, entre os 75-84 anos de idade representa cerca de 27,8% e por fim o grupo etário  $\geq$  a 85 anos de idade representa a menor proporção de participantes do total da amostra com aproximadamente 19,6%.

A amostra inicialmente dividida entre o grupo DMI precoce/intermédia (54,7%) e comparada com grupo de controlo (45,3%) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre sexos ( $p=0,032$ ). O grupo de controlo, constituído por 43,6% de participantes do sexo masculino e 56,4% de participantes do sexo feminino, apresentou uma idade média e desvio padrão de 71,5+/-9,5. Em relação ao grupo de DMI precoce/intermédia, constituído por uma menor percentagem do sexo masculino 33,7% e por uma maior percentagem do sexo feminino 66,3%, verificou-se um aumento da idade média e desvio padrão de 75,7+/-10,3 comparativamente ao grupo de controlo ( $p<0,001$ ).

Ainda em relação à constituição dos grupos etários observou-se uma maior proporção de casos entre os 55-64 anos de idade e uma proporção diminuída para idades  $\geq 85$  no grupo de controlo comparativamente ao grupo com DMI precoce/intermédia.

No que diz respeito à informação referente às alterações metabólicas não se verificaram diferenças entre os dois grupos ( $p=0,632$  para a DM e  $p=0,241$  para a HTA). Neste âmbito, a exceção encontrada foi ao nível da hipercolesterolemia com uma maior proporção no grupo de controlo 30,9% comparativamente com os cerca de 24,4% do grupo DMI precoce/intermédia ( $p=0,040$ ) no entanto neste grupo foi encontrado um maior número de informação duvidosa (17,5%).

**Tabela 6.2: Caracterização de parâmetros oftalmológicos da amostra segundo os grupos em estudo.**

	<b>Total n= 450</b>	<b>Controlo n=204 (45,3%)</b>	<b>DMIp n= 246 (54,7%)</b>	<b>p</b>
<b>Olho estudado</b>	450			
OD, n (%)	249 (55,3)	107 (52,5)	142 (57,7)	0,263 <sup>a</sup>
OE, n (%)	201 (44,7)	97 (47,5)	104 (42,3)	
<b>PIO</b>				
<b>Média <math>\pm</math> DP (Min-Max)</b>	15,6 $\pm$ 2,2 (10-18)	15,4 $\pm$ 2,2 (10-18)	15,7 $\pm$ 2 (10-18)	0,256 <sup>b</sup>
<b>EquiEsferico</b>				0,168 <sup>b</sup>
<b>Média <math>\pm</math> DP (Min-Max)</b>	0,41 $\pm$ 1,4 (-4,5 a 4,25)	0,51 $\pm$ 1,3 (-4,5 a 4)	0,32 $\pm$ 1,4 (-4 a 4,25)	
<b>Letras</b>	78,77 $\pm$ 7,4 (44-85)	80,27 $\pm$ 5,9 (50-85)	77,5 $\pm$ 8,4 (44-85)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Cirur.Catarata</b>				
Sim	170 (37,8)	71 (34,8)	99 (40,2)	0,236 <sup>a</sup>
Não	280 (62,2)	133 (65,2)	147 (59,8)	

**Legenda:** Valor significativo aparece a negrito. n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; OD=olho direito; OE= olho esquerdo; PIO= pressão intra-ocular; EquiEsferico= Equivalente esférico; Cirur.=cirurgia; <sup>a</sup> = Teste de Qui-quadrado; <sup>b</sup> = Teste t-Student.

Descrevendo a amostra em relação aos parâmetros oftalmológicos, recolhidos pelo processo clínico, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao olho estudado por grupo ( $p=0,263$ ), em relação a realização de catarata no olho em estudo por grupo ( $p=0,236$ ) e ao valor médio do equivalente esférico entre os dois grupos ( $p=0,168$ ). Em relação à PIO com valores de 15,4 $\pm$ 2,2 (grupo de controlo) e 15,7 $\pm$ 2 (grupo DMI precoce/intermédia) também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,274$ ).

Em relação à MAVC na escala ETDRS, apresentada em número de letras que cada participante discriminou com a sua correção refrativa, observaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ) com o grupo de controlo a ver em média cerca de 80,3+/-5,9 e o grupo de DMI precoce/intermédia com valores inferiores de cerca de 77,5+/-8,3.

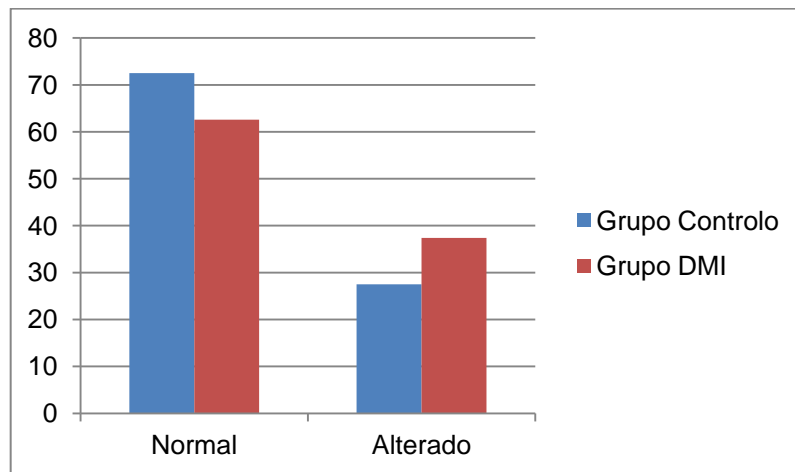
Tabela 6.3 Avaliação qualitativa da espessura retiniana obtida por mapa macular nos grupos em estudo.

	Total n= 450	Controlo n=204 (45,3%)	DMIp n= 246 (54,7%)	p
<b>Mapa retina</b>				
Normal, n (%)	302 (67,1)	148 (72,5)	154 (62,6)	<b>0,025<sup>a</sup></b>
Alterado, n (%)	148 (32,9)	56 (27,5)	92 (37,4)	
<b>Mapa Retina localização</b>				
Normal, n (%)				
Alterado, n (%)	302 (67,1)	148 (72,5)	154 (62,6)	
Alterado superior, n (%)	42 (9,3)	14 (6,9)	28 (11,4)	
Inferior				
1mm, n (%)	23 (5,1)	8 (3,9)	15 (6,1)	
Inferior				0,217 <sup>a</sup>
3mm, n (%)	35 (7,8)	17 (8,3)	18 (7,3)	
Inferior				
nasal, n (%)	20 (4,4)	6 (2,9)	14 (5,7)	
Inferior				
temporal, n (%)	10 (2,2)	5 (2,5)	5 (2)	
	18 (4)	6 (2,9)	12 (4,9)	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito. n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado;  
<sup>a</sup> = Teste de Qui-quadrado;

Em relação aos resultados do mapa macular, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao mapeamento da espessura total da retina ( $p=0,025$ ) entre os grupos em estudo. No que diz respeito a este parâmetro, e visível no gráfico 6.1, cerca de 62,6% de participantes com DMI precoce/intermédia apresentam valores de espessura total de retina, obtidos de forma automática, dentro dos valores considerados normais para a idade. Observa-se também que a maioria dos casos alterados foi encontrada no grupo de DMI precoce/intermédia (37,4%).

Figura 6.1. Gráfico da proporção de participantes considerados normais e alterados através da quantificação da espessura total da retina obtida forma automática nos grupos em estudo



Em relação às diferentes localizações de espessura alterada, através de mapeamento automático, não foram encontradas diferenças com significado estatístico ( $p=0,217$ ). No entanto, pode observar-se um padrão de casos alterados na região dos 3mm centrais, mais acentuado na região temporal, entre os grupos em estudo.

Tabela 6.4 Distribuição de diagnóstico/alterações retinianas contralaterais pelos grupos em estudo.

	Total N	Controlo n=204	DMIp n=246
Drusens, n (%)	108 (24)	24 (11,8)	84 (34,1)
CRCS, n (%)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,4)
TVM, n (%)	8 (1,8)	5 (2,5)	3 (1,2)
V.Polipoide, n (%)	5 (1,1)	5 (2,5)	0 (0)
Lesão atrofica, n (%)	33 (7,3)	11 (5,4)	22 (8,9)
Neovascularização, n (%)	130 (28,9)	19 (9,3)	111 (45,1)
Edema macular, n (%)	8 (1,8)	5 (2,5)	3 (1,2)
MPM, n (%)	45 (10)	35 (17,2)	10 (4,1)
BM, n (%)	17 (3,8)	13 (6,4)	4 (1,6)
OV, n (%)	39 (8,7)	35 (17,2)	4 (1,6)
Cori.Miopica, n (%)	2 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,4)
Sem alterações, n (%)	54 (12)	51 (25)	3 (1,2)
<b>Total</b>	<b>450</b>	<b>204</b>	<b>246</b>

Legenda: n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; CRCS=corioretinopatia central serosa; TVM= tração vitreomacular; MPM= membrana pré-macular; BM= buraco macular; OV=oclusão venosa; Cori.Miopica=corioretinopatia miópica; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia)

A tabela 6.4 descreve a frequência absoluta e relativa das diferentes alterações/diagnósticos encontrados nos olhos contralaterais dos participantes estudados. Pode observar-se que as alterações inerentes à DMI como os drusens (34,1%), neovascularização da coroide (45,1%) e lesões atroficas (8,9%) representam uma grande maioria de alterações relativas ao grupo de DMI precoce/intermédia.

Pelo contrario as patologias ligadas a alterações vasculares e/ou de componente cirúrgica como a TVM (2,5%), MPM (17,2), BM (6,4%) e OV (17,2%) em conjunto com casos sem alterações (25%) constituem a grande maioria de casos que constituem o grupo de controlo

Tabela 6.5 Distribuição dos participantes segundo o sexo e faixas etárias (anos de idade) pelos subgrupos estudados.

	Controlo			DMIp		p
	Total n= 450	G1 n=82 (18%)	G2 n=126 (28%)	G3 n=86 (19%)	G4 n=157 (35%)	
<b>Masculino,</b>						
<b>55-64, n (%)</b>	50 (29,1)	12 (30,8)	15 (28,3)	13 (41,9)	10 (20,4)	
<b>65-74, n (%)</b>	46 (26,7)	15 (38,5)	15 (28,3)	5 (16,1)	11 (22,4)	
<b>75-84, n (%)</b>	48 (27,9)	10 (25,6)	14 (26,4)	6 (19,4)	18 (36,7)	0,148 <sup>a</sup>
<b>≥85, n (%)</b>	285 (16,3)	2 (5,1)	9 (17)	7 (22,6)	10 (20,4)	
<b>Total</b>	172 (38,2)	39 (22,7)	53(30,8)	31 (18)	49 (28,5)	
<b>Média ± DP</b>	73,2+/-9,9	69,9+/-8,7	73+/-9,9	73,3+/-10,8	76+/-9,6	<b>0,05<sup>b</sup></b>
<b>(Min-Max)</b>	(55-98)	(55-87)	(56-98)	(59-93)	(55-91)	
<b>Feminino</b>						
<b>55-64, n (%)</b>	69 (24,8)	15 (34,9)	23 (31,5)	14 (25,9)	17 (15,7)	
<b>65-74, n (%)</b>	72 (25,9)	13 (30,2)	16 (21,9)	16 (29,6)	27 (25)	
<b>75-84, n (%)</b>	77 (27,7)	12 (27,9)	21 (28,8)	12 (22,2)	32 (29,6)	0,057 <sup>a</sup>
<b>≥85, n (%)</b>	60 (21,6)	3 (7)	13 (17,8)	12 (22,2)	32 (29,6)	
<b>Total</b>	278 (61,8)	43 (15,5)	73 (16,3)	54 (19,4)	108 (38,8)	
<b>Média ± DP</b>	74,2+/-10,2	69,7+/-9,2	72,5+/-9,7	73,9+/-10,7	77,2+/-10,1	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>(Min-Max)</b>	(55-96)	(55-90)	(55-89)	(55-94)	(55-96)	
<b>Total</b>						
<b>55-64, n (%)</b>	119 (26,4)	27 (32,9)	38 (30,2)	27 (31,8)	27 (17,2)	
<b>65-74, n (%)</b>	118 (26,2)	28 (34,1)	31 (24,6)	21 (24,7)	38 (24,2)	
<b>75-84, n (%)</b>	125 (27,8)	22 (26,8)	35 (27,8)	18 (21,2)	50 (31,8)	0,030 <sup>a</sup>
<b>≥85, n (%)</b>	88 (19,6)	5 (6,1)	22 (17,5)	19 (22,4)	42 (26,8)	
<b>Total</b>	450	82	126	86	157	
<b>Média ± DP</b>		69,8+/-8,9	72,7+/-9,7	73,7+/-10,7	76,8+/-9,9	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>(Min-Max)</b>		(55-90)	(55-98)	(55-94)	(55-96)	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup> = Teste de qui quadrado; <sup>b</sup> = Teste de Kruskal-Wallis

No que diz respeito aos subgrupos observa-se uma maior proporção de participantes em G4 (35%) e menor nos subgrupos G1 (18%) e G3 (19%). Na observação total são visíveis as diferenças existentes na constituição das faixas etárias pelos subgrupos (p= 0,03). Com exceção de G4, observa-se uma menor proporção de participantes das faixas etárias ≥ 85 anos de idade. Esta é uma situação mais vincada em G1. De forma geral, os subgrupos com presença de patologia são constituídos por participantes mais velhos e com preponderância do sexo feminino (em G4:F 38,8% Vs. M 28,5%). Os subgrupos de controlo, aparentam ligeira preponderância do sexo masculino (em G1: M 30,8 Vs. F 16,3%), sendo constituídos por participantes mais novos (p <0,001).

Na distribuição dos participantes pelos grupos etários foram observadas ligeiras diferenças em relação ao sexo, em especial nas faixas etárias  $\geq 85$  anos de idade, mas sem significado estatístico (Masculino  $p=0,148$ ; Feminino  $p=0,057$ ).

Tabela 6.6: Distribuição da idade média segundo o sexo e faixas etárias (anos de idade) pelos subgrupos estudados.

	Total	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	AMD Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	G1 Média $\pm$ dp (Min-Max)	G2 Média $\pm$ dp (Min-Max)	G3 Média $\pm$ dp (Min-Max)	G4 Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	
<b>55-64</b>	M	61.5+/-2.9 (55-64)	60.9+/-3.2 (55-64)	62+/-2.4 (55-64)	0.309	60.1+/-3.6 (55-64)	61.9+/-2.7 (56-64)	62.3+/-1.7 (59-64)	61.4+/-3.3 (55-64)	0.425
	F	60.6+/-3.5 (55-64)	60.7+/-3.2 (55-64)	60.6+/-3.9 (55-64)	0.956	59.9+/-2.9 (55-64)	61.2+/-3.4 (55-64)	60.1+/-3.9 (55-64)	60.9+/-3.9 (55-64)	0.589
<b>p</b>		0.310 <sup>a</sup>	0.788 <sup>a</sup>	0.384 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.863 <sup>b</sup>	0.639 <sup>a</sup>	0.078 <sup>b</sup>	0.938 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>65-74</b>	M	70.5+/-3 (65-74)	69.5+/-2.9 (65-74)	72.2+/-2.1 (69-74)	<b>0.003</b>	69.3+/-2.9 (65-74)	69.7+/-3 (65-74)	72.8+/-2.9 (69-74)	71.9+/-1.8 (69-74)	<b>0.023</b>
	F	70.4+/-2.9 (65-74)	69.7+/-3 (65-74)	70.9+/-2.7 (66-74)	0.120	69.2+/-2.9 (65-74)	70.2+/-3.2 (66-74)	71.1+/-2.8 (66-74)	70.7+/-2.7 (67-74)	0.320
<b>p</b>		0.852 <sup>a</sup>	0.789 <sup>a</sup>	0.072 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.870 <sup>b</sup>	0.646 <sup>a</sup>	0.263 <sup>b</sup>	0.139 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>75-84</b>	M	79.3+/-2.6 (75-84)	78.7+/-2.3 (76-84)	80+/-2.7 (75-84)	0.124	79.5+/-2.5 (76-84)	78.1+/-2.1 (76-82)	80.2+/-1.8 (78-83)	79.9+/-3 (75-84)	0.245
	F	79.1+/-2.5 (76-84)	78+/-2 (76-84)	79.9+/-2.6 (76-84)	0.100	78.1+/-1.7 (76-81)	78+/-2.1 (76-84)	79.1+/-2.6 (76-84)	80.3+/-2.5 (76-84)	<b>0.005</b>
<b>p</b>		0.652 <sup>a</sup>	0.274 <sup>a</sup>	0.839 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.125 <sup>b</sup>	0.850 <sup>a</sup>	0.379 <sup>b</sup>	0.768 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b><math>\geq 85</math></b>	M	88.3+/-3.4 (85-98)	88.7+/-4.8 (85-98)	88+/-2.3 (85-93)	0.543	86+/-1.4 (85-87)	89+/-5 (85-98)	88+/-2.5 (86-93)	88.2+/-2.4 (85-91)	0.720
	F	87.9+/-2.8 (85-96)	86.8+/-1.7 (85-90)	88.3+/-3 (85-96)	0.091	88+/-2.6 (85-90)	86.5+/-1.5 (85-89)	88.3+/-2.6 (85-94)	88.3+/-3.1 (85-96)	0.261
<b>p</b>		0.895 <sup>a</sup>	0.744 <sup>a</sup>	0.931 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.413 <sup>b</sup>	0.630 <sup>a</sup>	0.787 <sup>b</sup>	0.846 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>Total</b>										
<b>55-64</b>		61+/-3.3 (55-64)	60.8+/-3.2 (55-64)	61.2+/-3.3 (55-64)	0.420	60+/-3.2 (55-64)	61.5+/-3.1 (55-64)	61.2+/-3.2 (55-64)	61.1+/-3.6 (55-64)	0.274
<b>65-74</b>		70.4+/-2.9 (65-74)	69.6+/-2.9 (65-74)	71.2+/-2.6 (66-74)	<b>0.004</b>	69.3+/-2.8 (65-74)	69.3+/-3 (65-74)	71.5+/-2.9 (66-74)	71.1+/-2.5 (67-74)	<b>0.024</b>
<b>75-84</b>		79.2+/-2.5 (75-84)	78.3+/-2.1 (76-84)	79.9+/-2.6 (75-84)	<b>0.001</b>	78.7+/-2.1 (76-84)	78.1+/-2.1 (76-84)	79.4+/-2.4 (76-84)	80.1+/-2.7 (75-84)	<b>0.002</b>
<b><math>\geq 85</math></b>		88+/-3 (85-98)	87.5+/-3.3 (85-98)	88.2+/-2.8 (85-96)	0.085	87.2+/-2.3 (85-90)	87.6+/-3.5 (85-98)	88.2+/-2.5 (85-94)	88.2+/-2.9 (85-96)	0.298

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; (Mann-Whitney U-test) valor p na coluna vertical é referente à comparação da idade média entre grupo com DMI e grupo de controlo; valor p na coluna horizontal é referente à comparação da idade média por sexos; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; <sup>a</sup>= teste de Mann-Whitney; <sup>b</sup>= test T-student; <sup>c</sup> = valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro subgrupos em estudo pelo Teste de Kruskal Wallis.

No sentido de caracterizar mais detalhadamente a média de idade de cada subgrupo em estudo, estratificado por idade e sexo, foi constituída a tabela anterior. Pela sua observação

é clara a ausência de diferenças estatisticamente significativas nas idades médias entre sexos. Isto ocorre entre o grupo de controlo e o grupo com DMI, mas também entre os vários subgrupos em estudo. Na faixa etária de 65-74 anos, o sexo masculino apresentou uma idade média inferior ( $p = 0,003$ ). Foi também neste grupo etário (65-74), que foram encontradas novamente diferenças estatisticamente significativas entre sexos ao longo dos vários subgrupos ( $p = 0,023$ ).

Apesar da proximidade de idade média, também foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no sexo (75-84) nos vários subgrupos em estudo ( $p = 0,005$ ).

**Tabela 6.7 Caracterização da amostra em relação ao diagnóstico de DM, HTA e Hipercolesterolemia nos subgrupos estudados.**

	Controlo			DMIp		p
	Total n= 450	G1 n=82 (18%)	G2 n=126 (28%)	G3 n=86 (19%)	G4 n=157 (35%)	
<b>DM</b>						
<b>Sim</b>	86 (19,1)	13 (15,1)	25 (29,1)	11 (12,8)	37 (43)	0,194 <sup>a</sup>
<b>Não</b>	364 (80,9)	69 (19)	101 (27,7)	74 (20,3)	120 (33)	
<b>Hipercolesterolemia</b>						
<b>Sim</b>	123 (27,3)	20 (16,3)	43 (35)	17 (13,8)	43 (35)	0,005 <sup>a</sup>
<b>Não</b>	264 (58,7)	49 (18,6)	75 (28,4)	59 (22,3)	81 (30,7)	
<b>Duvidoso</b>	63 (14)	13 (20,6)	8 (12,7)	9 (14,3)	33 (52,4)	
<b>HTA</b>						
<b>Sim</b>	229 (50,9)	44 (19,2)	67 (29,3)	38 (16,6)	80 (34,9)	0,612 <sup>a</sup>
<b>Não</b>	221 (49,1)	38 (17,2)	59 (26,7)	47 (21,3)	77 (34,8)	

**Legenda:** n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; DM= Diabetes Mellitus; HTA= hipertensão arterial; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup> = Teste de qui quadrado;

Em relação à distribuição das alterações metabólicas, recolhidas no processo clínico pelos subgrupos, mantem-se o mesmo padrão de ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os vários subgrupos (DM  $p=0,194$  e HTA  $p=0,612$ ). A maior proporção de casos positivos de DM e HTA são encontrados em G4 com 43% e 34,9% dos casos respetivamente.

No que diz respeito à variável hipercolesterolemia observaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,005$ ) ao longo dos vários subgrupos. Em relação à



proporção de casos duvidosos o maior valor foi encontrado ao nível do subgrupo com DMI intermedia com cerca de 52,4% dos casos duvidosos.

Tabela 6.8 Caracterização de parâmetros oftalmológicos da amostra segundo os subgrupos estudados.

	Controlo			DMIp		p
	Total n= 450	G1 n=82 (18%)	G2 n=126 (28%)	G3 n=86 (19%)	G4 n=157 (35%)	
<b>Olho</b>	450					
<b>estudado</b>	249 (55,3)	41 (16,5)	69 (27,7)	50 (20,1)	89 (35,7)	0,683 <sup>a</sup>
<b>OD, n (%)</b>	201 (44,7)	41 (20,4)	57 (28,4)	35 (17,4)	68 (33,8)	
<b>OE, n (%)</b>						
<b>PIO</b>						
<b>Média ± DP</b>	15,6+/-2,2	15,5+/-2,2	15,4+/-2,2	15,7+/-2,1	15,7+/-2	0,768 <sup>b</sup>
<b>(Min-Max)</b>	(10-18)	(10-18)	(10-18)	(10-18)	(10-18)	
<b>EquiEsferico</b>						
<b>Média ± DP</b>	0,41+/-1,4	0,11+/-1,5	0,76+/-1,2	0,24+/-1,6	0,37+/-1,4	<b>0,007<sup>b</sup></b>
<b>(Min-Max)</b>	(-4,5 a 4,25)	(-4,5 a 3,25)	(-2,75 a 4)	(-4 a 4)	(-3,75 a 4,25)	
<b>Letras</b>	78,77+/-7,4	81,2+/-4,9	79,6+/-6,4	78,9+/-8,1	76,8+/-8,5	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
	(44-85)	(62-85)	(50-85)	(44-85)	(50-85)	
<b>Cirur.Catarata</b>						
<b>Sim</b>	170 (37,8)	28 (16,5)	45 (26,5)	33 (19,4)	64 (37,6)	0,724 <sup>a</sup>
<b>Não</b>	280 (62,2)	54 (19,3)	81 (28,9)	52 (18,6)	93 (33,2)	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito obtido através do Teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis; n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; OD=olho direito; OE= olho esquerdo; PIO= pressão intra-ocular; EquiEsferico= Equivalente esférico; Cirur.=cirurgia; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup> = Teste de qui quadrado; <sup>b</sup> = Teste de Kruskal-Wallis

Pela observação da tabela anterior observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre subgrupos nas variáveis equivalente esférico (p=0,007), número de letras no olho em estudo (p<0,001) e no resultado do mapa de espessura retina automático (p=0,015).

De forma global é observada uma diminuição do número médio de letras ao longo dos grupos (G1 a G4). Pelo teste de comparações múltiplas de Kruskal Wallis foram encontradas diferenças entre o grupo sem alterações Vs. DMI intermédia (p<0,001) com diferença de letras 81,2+/-4,9 e 76,8+/-8,5 respetivamente. Também foi encontrada entre os subgrupos de sinais de envelhecimento Vs. DMI intermedia (p=0,012) apresentado score final médio de letras de 79,6+/-6,4 e 76,8+/-8,5 respetivamente.

Em relação ao equivalente esférico apenas foram encontradas diferenças entre os subgrupos sem alterações Vs. Sinais de envelhecimento ( $p=0,006$ ).

Tabela 6.9 Avaliação qualitativa e quantitativa da espessura retiniana obtida por mapa macular nos subgrupos estudados.

	Controlo			DMIp		p
	Total n= 450	G1 n=82 (18%)	G2 n=126 (28%)	G3 n=86 (19%)	G4 n=157 (35%)	
<b>Mapa</b>						
<b>Normal</b>	302 (67,1)	67 (22,2)	83 (27,5)	51 (16,9)	101 (33,4)	<b>0,015<sup>a</sup></b>
<b>Alterado</b>	148 (32,9)	15 (10,1)	43 (29,1)	34 (23)	56 (37,8)	
		82	126	85	157	
<b>Valor mapa</b>						
<b>Temp6</b>	260,8+/-17,6 (175-350)	264,9+/-15,2 (233-350)	263,5+/-17,1 (188-319)	257,1+/-20,5 (175-301)	258,5+/-16,9 (202-330)	<b>0,006<sup>b</sup></b>
<b>Temp3</b>	309,2+/-18,9 (227-395)	312,2+/-14,8 (288-395)	315+/-17,8 (268-374)	308,6+/-19,6 (263-363)	303,4+/-19,8 (227-347)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>F1</b>	258+/-25,3 (176-336)	258,7+/-20,9 (188-322)	263,5+/-26,2 (191-335)	254,9+/-26,4 (194-320)	255+/-25,5 (176-336)	0,059 <sup>b</sup>
<b>Nasal 3</b>	322,6+/-20,1 (228-385)	324,2+/-14,1 (296-362)	327,6+/-22,2 (228-385)	321,9+/-22,2 (243-367)	318,3+/-19,2 (253-362)	<b>0,001<sup>b</sup></b>
<b>Nasal 6</b>	291,9+/-18,5 (213-377)	293,5+/-15,2 (259-332)	294,9+/-19,9 (244-377)	289,7+/-21,5 (213-331)	289,9+/-16,7 (240-329)	0,176 <sup>b</sup>

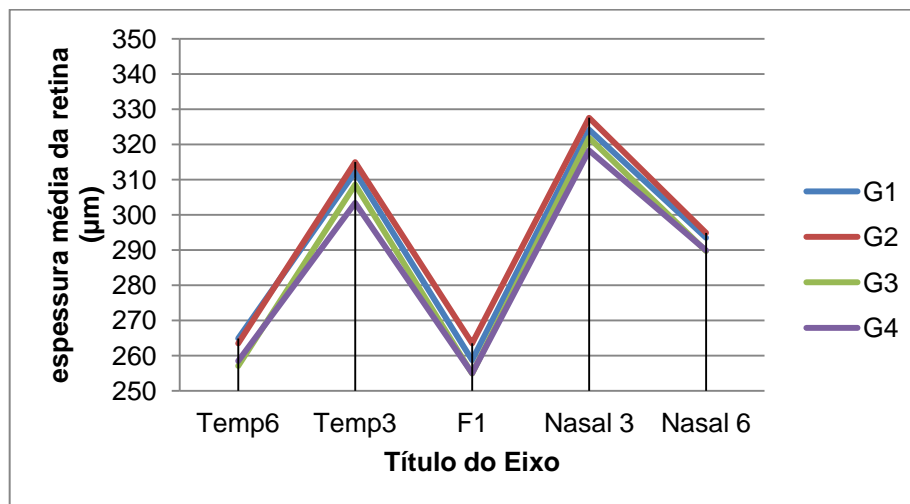
Legenda: Valor significativo aparece a negrito; n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; Temp6=valor medio nos 6mm temporais; Temp3= valor medio nos 3mm temporais; F1=valor medio 1mm central; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup> = Teste de qui quadrado; <sup>b</sup> = Teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis

Ao observar-se os resultados do mapa de espessura total de retina, pela base normativa, encontra-se que a maior proporção de valores normais encontram-se nos subgrupos sem DMI e que o subgrupo com DMI intermédia reúne a maior proporção de mapeamento alterado (37,8% dos casos). No entanto, é novamente interessante observar que mais de 50% de G4 apresentam mapas classificados como normais.

Em relação aos valores médios da espessura total de retina, medida de forma automática, verificaram-se diferenças com significado estatístico em toda a região temporal com maior evidência na zona 2 temporal ( $p<0,001$ ) onde foram registados os menores valores médios em G4 (303,4 $\mu$ m +/-19,8) e os maiores valores em G2 (315 $\mu$ m +/-17,8). O menor valor médio encontrado para a zona 3 temporal entre os 4 subgrupos foi de 258 $\mu$ m +/-16,9 em G4

sendo o maior valor em G1 ( $264,9\mu\text{m} \pm 115,2$ ). Também na zona 3 nasal foi encontrada evidência de diferenças nos valores médios entre os 4 subgrupos ( $p=0,001$ ).

Figura 6.2 Representação gráfica espessura média retiniana obtida de forma automática em 5 localizações nos subgrupos estudados.



Legenda: Temp6=valor medio nos 6mm temporais; Temp3= valor medio nos 3mm temporais; F1=valor medio 1mm central; G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia;

Ao realizar o teste de comparações múltiplas sobre os valores significativos obtidos foram calculados os seguintes valores:  $p=0,023$  (zona 3 temporal) entre DMIp intermedia e o subgrupo sem alterações;  $p=0,019$  (zona 2 temporal) entre a DMIp intermedia e o subgrupo sem alterações;  $p<0,001$  ( zona 2 temporal) entre DMI intermedia e grupo com sinais de envelhecimento; e  $p<0,001$  (zona 2 nasal) entre DMI intermedia e grupo com sinais de envelhecimento.

Tabela 6.10 Caracterização das linhas hiperrefletoras externas e resultado qualitativo do mapa retiniano segundo os subgrupos com DMI

	Total n=242	G3 n= 86	G4 n= 157	p
<b>VisMLE</b>				
Sim, n (%)	130 (53,7)	71 (83,5)	59 (37,6)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Interrupção, n (%)	112 (46,3)	14 (16,5)	98 (62,4)	
<b>VisZoEli</b>				
Sim, n (%)	82 (33,9)	50 (58,8)	32 (20,4)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Interrupção, n (%)	160 (66,1)	35 (41,2)	125 (79,6)	
<b>VisZoInter</b>				
Sim, n (%)	36 (14,9)	22 (25,9)	14 (8,9)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Não, n (%)	74 (30,6)	19 (22,4)	88 (56,1)	
Interrupção, n (%)	132 (54,5)	44 (51,8)	55 (35)	
<b>Alt.EPR</b>				
Sim, n (%)	151 (62,4)	24 (28,2)	127 (80,9)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Não, n (%)	91 (37,6)	61 (71,8)	30 (19,1)	
<b>VisMBruch</b>				
Sim, n (%)	145 (59,9)	18 (21,2)	127 (80,9)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Não, n (%)	97 (40,1)	67 (78,8)	30 (19,1)	
<b>Mapa retina</b>				
Normal, n (%)	152 (62,8)	51 (60)	101 (64,3)	0,506 <sup>a</sup>
Alterado, n (%)	90 (37,2)	34 (40)	56 (35,7)	

Legenda: n= frequência absoluta %= proporção por grupo estudado; VisMLE=visualização da membrana limitante externa; VisZoEli=visualização da zona elipsoide dos fotorreceptores; VisZoInter= visualização da zona de interdigitação dos processos apicais dos fotorreceptores com EPR; Alt.EPR= alterações do epitélio pigmentar da retina; VisMBruch= Visualização da membrana de Bruch; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup> = Teste de qui quadrado.

Em relação à tabela 6.10 é visível uma proporção aumentada de alterações das estruturas estudadas na DMI intermédia quando comparada com o subgrupo de DMI precoce. Em sentido inverso a maior proporção de estruturas integras são encontradas no subgrupo de DMI precoce ( $p < 0,001$ ).

Neste sentido foi no subgrupo de DMI intermédia que foram registados 62,4% de casos de interrupção ao nível da MLE, 79,6% ao nível da zona elipsoide dos fotorreceptores, 80,9% de casos com alterações ao nível do EPR e cerca de 80,9% dos casos em que foi possível a visualização da Membrana de Bruch.

No que diz respeito à espessura macular não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre G3 e G4 ( $p=0,506$ ).

**Tabela 6.11 Distribuição da frequência e dimensão dos drusens ( $\mu\text{m}$ ) e alterações pigmentares ao longo dos subgrupos estudados.**

	Controlo			DMIp	
	Total	G1	G2	G3	G4
<b>Dim. Drusens</b>					
<b>Ausente, n (%)</b>	86 (19,1)	82 (100)	4 (3,2)	0 (0)	0 (0)
<b>&lt;63, n (%)</b>	128 (24,4)	0 (0)	122 (96,8)	5 (5,9)	1 (0,6)
<b>63 a 124, n (%)</b>	100 (22,2)	0 (0)	0 (0)	80 (94,1)	20 (12,7)
<b>125 a 249, n (%)</b>	69 (15,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	69 (43,9)
<b>250 a 499, n (%)</b>	56 (12,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	56 (35,7)
<b><math>\geq 500</math>, n (%)</b>	11 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (2,4)
<b>Hiperpigmentação</b>					
<b>Ausente, n (%)</b>	318 (70,7)	82 (100)	123 (97,6)	81 (95,3)	32 (20,4)
<b>Duvidoso, n (%)</b>	31 (6,9)	0 (0)	3 (2,4)	4 (4,7)	24 (15,3)
<b>&lt;63, n (%)</b>	98 (21,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	98 (62,4)
<b><math>\geq 63</math>, n (%)</b>	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,9)
<b>Hiperpig.Local.</b>					
<b>Ausente, n (%)</b>	320 (71,1)	82 (100)	124 (98,4)	82 (96,5)	32 (20,4)
<b>Zona 1, n (%)</b>	121 (26,9)	0 (0)	2 (1,6)	3 (3,5)	116 (73,9)
<b>Zona 2, n (%)</b>	5 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3,2)
<b>Zona 3, n (%)</b>	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2,5)
<b>Hipopigmentação</b>					
<b>Ausente, n (%)</b>	376 (83,6)	82 (100)	125 (99,2)	84 (98,8)	85 (54,1)
<b>Duvidoso, n (%)</b>	29 (6,4)	0 (0)	1 (0,8)	1 (1,2)	27 (17,2)
<b>&lt;63, n (%)</b>	44 (9,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (28)
<b><math>\geq 63</math>, n (%)</b>	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
<b>Hipopig.Local.</b>					
<b>Ausente, n (%)</b>	378 (84)	82 (100)	125 (99,2)	84 (98,8)	87 (56,1)
<b>Zona 1, n (%)</b>	69 (15,3)	0 (0)	1 (0,8)	1 (1,2)	67 (43,2)
<b>Zona 2, n (%)</b>	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)
<b>Zona 3, n (%)</b>	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)

**Legenda:** DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; Não foram obtidas as condições de aplicabilidade do teste qui-quadrado bem como a aplicação do teste exato de Fisher.

Pela observação da tabela verifica-se que o subgrupo sem alterações não apresenta qualquer tipo de referência ou dúvida em relação à presença de Drusens, híper ou hipopigmentação retiniana. Em relação ao grupo com sinais de envelhecimento foram referidos a presença de drusens de pequenas dimensões em 96,8% dos casos. Em relação à híper ou hipopigmentação houve a suspeita não confirmada de 3 casos (2,4%) com alterações de hiperpigmentação na zona 1 (1,6%) e de um caso (0,8%) de hipopigmentação na zona 1 igualmente.

Em relação ao grupo com DMI precoce/intermédia, começando por G3 foram encontrados drusens entre os 63 e 124 em 94,1% dos casos. Em relação às alterações pigmentares foram encontrados apenas 4 casos de hiperpigmentação (4,7%) e 1 de hipopigmentação (1,2%) de suspeita não confirmada. Estes casos suspeitos são todos referentes à zona 1.

No que diz respeito a G4 apenas um caso (0,6%) de drusens de pequenas dimensões foi reportado. A dimensão mais frequente neste subgrupo foi de 125 a 249 (43,9%) seguindo-se os drusens de dimensões entre os 250-499 com 35,7%. Os drusens de dimensões superiores a 500 foram encontrados em 11 casos (2,4%). Em relação à hiper e hipopigmentação foi referida respetivamente em cerca de 62,4% e 28,6 % dos participantes em G4. A localização referida foi na maioria na zona1.

**Tabela 6.12 Distribuição da frequência e localização de drusens reticulares no grupo de DMI intermédia.**

<b>Drusens Reticulares</b> n=62 (39,5%)	
<b>Drus. Ret.</b>	
Ausente, n (%)	95 (60,5)
Duvidoso, n (%)	0 (0)
Presente (%)	62 (39,5)
<b>Drus. Ret.Zona 1</b>	
Ausente, n (%)	95 (60,5)
Duvidoso, n (%)	0 (0)
Presente, n (%)	62 (39,5)
<b>Drus. Ret.Zona 2</b>	
Ausente, n (%)	96 (61,2)
Duvidoso, n (%)	0 (0)
Presente, n (%)	61 (38,8)
<b>Drus. Ret.Zona 3</b>	
Ausente, n (%)	121 (77)
Duvidoso, n (%)	0 (0)
Presente, n (%)	36 (23)

**Legenda: n= frequência absoluta; %= proporção por grupo estudado**

Na tabela anterior pode observar-se uma que os drusens reticulares tiverem uma frequência muito próxima na zona 1 e zona 2. Foi na zona 3 onde se verificou uma maior ausência de drusens reticulares (77%)

Tabela 6.13 Distribuição da frequência e localização de drusens com dimensões &lt;63 µm.

	Controlo			DMIp	
	Total	G1	G2	G3	G4
<b>Drusens &lt;63</b>					
Ausente, n (%)	117 (26)	82 (100)	29 (23)	1 (1,2)	5 (3,2)
Duvidoso, n (%)	22 (4,9)	0 (0)	9 (7,1)	1 (1,2)	12 (7,6)
1 a 9, n (%)	181 (40,2)	0 (0)	70 (55,6)	41 (48,2)	70 (44,6)
10 a 19, n (%)	70 (15,6)	0 (0)	11 (8,7)	20 (23,5)	39 (24,8)
20 a 50, n (%)	40 (8,9)	0 (0)	2 (1,6)	17 (20)	21 (13,4)
>50, n (%)	20 (4,4)	0 (0)	5 (4)	5 (5,9)	10 (6,4)
<b>Drusens &lt;63 Zona1</b>					
Ausente, n (%)	152 (33,8)	82 (100)	55 (43,7)	6 (7,1)	9 (5,7)
Duvidoso, n (%)	26 (5,8)	0 (0)	14 (11,1)	1 (1,2)	11 (7)
1 a 9, n (%)	159 (35,3)	0 (0)	44 (34,9)	45 (52,9)	70 (44,6)
10 a 19, n (%)	67 (14,9)	0 (0)	9 (7,1)	18 (21,2)	40 (25,5)
20 a 50, n (%)	33 (7,3)	0 (0)	3 (2,4)	12 (14,1)	18 (11,5)
>50, n (%)	13 (2,9)	0 (0)	1 (0,8)	3 (3,5)	9 (5,7)
<b>Drusens &lt;63 Zona2</b>					
Ausente, n (%)	158 (35,1)	82 (100)	60 (47,6)	4 (4,7)	12 (7,6)
Duvidoso, n (%)	31 (6,9)	0 (0)	17 (13,5)	2 (2,4)	12 (7,6)
1 a 9, n (%)	134 (29,8)	0 (0)	33 (26,2)	38 (44,7)	63 (40,1)
10 a 19, n (%)	67 (14,9)	0 (0)	8 (6,3)	20 (23,5)	39 (24,8)
20 a 50, n (%)	42 (9,3)	0 (0)	3 (2,4)	17 (20)	22 (14)
>50, n (%)	18 (4)	0 (0)	5 (4)	4 (4,7)	9 (5,7)
<b>Drusens &lt;63 Zona3</b>					
Ausente, n (%)	162 (36)	82 (100)	57 (45,2)	9 (10,6)	16 (10,2)
Duvidoso, n (%)	28 (6,2)	0 (0)	15 (11,9)	1 (1,2)	12 (7,6)
1 a 9, n (%)	122 (27,1)	0 (0)	35 (27,8)	30 (35,3)	57 (36,3)
10 a 19, n (%)	72 (16)	0 (0)	9 (7,1)	22 (25,9)	41 (26,1)
20 a 50, n (%)	41 (9,1)	0 (0)	5 (12,2)	15 (17,6)	21 (13,4)
>50, n (%)	23 (5,1)	0 (0)	5 (4)	8 (9,4)	10 (6,4)

Legenda: n= frequência absoluta; %= proporção por grupo estudado; DMIp= Formas precoces de degenerescência macular da idade; G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce inicial; G4= Degenerescência macular da idade precoce intermédia; Não foram obtidas as condições de aplicabilidade do teste qui-quadrado bem como a aplicação do teste exato de Fisher.

Pela observação da tabela anterior, pode observar-se que é no subgrupo de sinais de envelhecimento que foi encontrada a maior proporção de casos com ausência de drusens <63 µm, sendo que existe uma aproximação na proporção entre os 3 subgrupos no intervalo de frequências entre 1 a 9 drusens (55,6%, 48,2% e 44,6%). À medida que avançamos nos subgrupos (G1 a G4) verifica-se um aumento do número de drusens e das localizações afetadas.

Tabela 6.14 Distribuição da frequência e localização de drusens com dimensões entre os 63 a 124  $\mu\text{m}$ .

	Total n=450	G3 n= 85 (18,9%)	G4 n= 157 (34,9%)
<b>Drusens 63 a 124</b>			
Ausente, n (%)	219 (48,7)	8 (9,4)	5 (3,2)
Duvidoso, n (%)	7 (1,6)	2 (2,4)	3 (1,9)
1 a 9, n (%)	96 (21,3)	37 (43,5)	59 (37,6)
10 a 19, n (%)	71 (15,8)	19 (22,4)	52 (33,1)
20 a 50, n (%)	42 (9,3)	13 (15,3)	29 (18,5)
>50, n (%)	15 (3,3)	6 (7,1)	9 (5,7)
<b>Drusens 63 a 124 Zona1</b>			
Ausente, n (%)	232 (51,6)	16 (18,8)	10 (6,4)
Duvidoso, n (%)	12 (2,7)	4 (4,7)	6 (3,8)
1 a 9, n (%)	91 (20,2)	36 (42,4)	55 (35)
10 a 19, n (%)	69 (15,3)	18 (21,2)	51 (32,5)
20 a 50, n (%)	35 (7,8)	8 (9,4)	27 (17,2)
>50, n (%)	11 (2,4)	3 (3,5)	8 (5,1)
<b>Drusens 63 a 124 Zona2</b>			
Ausente, n (%)	230 (51,1)	16 (18,8)	10 (6,4)
Duvidoso, n (%)	9 (2)	3 (3,5)	5 (3,2)
1 a 9, n (%)	80 (17,8)	33 (38,8)	46 (29,3)
10 a 19, n (%)	75 (16,7)	16 (18,8)	58 (36,9)
20 a 50, n (%)	41 (9,1)	12 (14,1)	29 (18,5)
>50, n (%)	15 (3,3)	5 (5,9)	9 (5,7)
<b>Drusens 63 a 124 Zona3</b>			
Ausente, n (%)	244 (54,2)	21 (24,7)	18 (11,5)
Duvidoso, n (%)	8 (1,8)	2 (2,4)	6 (3,8)
1 a 9, n (%)	64 (14,2)	26 (30,6)	37 (23,6)
10 a 19, n (%)	78 (17,3)	18 (21,2)	59 (37,6)
20 a 50, n (%)	37 (8,2)	9 (10,6)	28 (17,8)
>50, n (%)	19 (4,2)	9 (10,6)	9 (5,7)

Legenda: n= frequência absoluta; %= proporção por grupo estudado; DMIP= Formas precoces de degenerescência macular da idade; G3= Degenerescência macular da idade precoce inicial; G4= Degenerescência macular da idade precoce intermédia; Não foram obtidas as condições de aplicabilidade do teste qui-quadrado bem como a aplicação do teste exato de Fisher.

Pela observação da tabela 6.14 pode observar-se que a proporção desta dimensão de drusens nas 3 zonas foi muito semelhante entre os dois subgrupos. No entanto destaca-se aumento de proporção de casos ausentes em G3 à medida que se afasta da zona 1. Por outro lado também pode ser observado que é em G4 que é observada uma maior frequência de drusens nas 3 zonas. No entanto como pode ser observado na tabela 6.15, categorizada em variável dicotómica, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois subgrupos.



**Tabela 6.15 Distribuição da frequência e localização de drusens de dimensões entre os 63 a 124  $\mu\text{m}$  nos subgrupos de DMI precoce/intermédia.**

	Total n=450	G3 n= 85	G4 n= 157	p
<b>Drus. 63-124</b>				
<b>Ausente, n (%)</b>	18 (7,4)	10 (11,8)	8 (5,1)	0,059 <sup>a</sup>
<b>Presente, n (%)</b>	224 (92,6)	75 (88,2)	149 (94,9)	

**Legenda:** n= frequência absoluta; %= proporção por grupo estudado; G3= Degenerescência macular da idade precoce inicial; G4= Degenerescência macular da idade precoce intermédia; <sup>a</sup> = Teste qui quadrado.

Pela observação da tabela anterior, estudando apenas a presença/ausência desta dimensão de drusens, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à distribuição da frequência nos dois subgrupos com DMI precoce/intermédia ( $p=0,059$ )

Tabela 6.16 Distribuição da frequência e localização de drusens com dimensões a partir de 63 a > 500 µm na DMI intermédia.

	DMIp Intermédia 63-124	DMIp Intermédia 125-499	DMIp lintermédia >500
<b>Ausente, n (%)</b>	5 (3,2)	48 (30,6)	135 (86)
<b>Duvidoso, n (%)</b>	3 (1,9)	0 (0)	1 (0,6)
<b>1 a 9, n (%)</b>	59 (37,6)	56 (35,7)	15 (9,6)
<b>10 a 19, n (%)</b>	52 (33,1)	19 (12,1)	4 (2,5)
<b>20 a 50, n (%)</b>	29 (18,5)	30 (19,1)	1 (0,6)
<b>&gt;50, n (%)</b>	9 (5,7)	4 (2,5)	1 (0,6)
<b>Zona1</b>			
<b>Ausente, n (%)</b>	10 (6,4)	64 (40,8)	143 (91,1)
<b>Duvidoso, n (%)</b>	6 (3,8)	3 (1,9)	3 (1,9)
<b>1 a 9, n (%)</b>	55 (35)	50 (31,8)	9 (5,7)
<b>10 a 19, n (%)</b>	51 (32,5)	20 (12,7)	1 (0,6)
<b>20 a 50, n (%)</b>	27 (17,2)	17 (3,8)	1 (0,6)
<b>&gt;50, n (%)</b>	8 (5,1)	3 (1,9)	0 (0)
<b>Zona2</b>			
<b>Ausente, n (%)</b>	10 (6,4)	70 (44,6)	144 (91,7)
<b>Duvidoso, n (%)</b>	5 (3,2)	1 (0,6)	2 (1,3)
<b>1 a 9, n (%)</b>	46 (29,3)	33 (21)	6 (3,8)
<b>10 a 19, n (%)</b>	58 (36,9)	22 (14)	3 (1,9)
<b>20 a 50, n (%)</b>	29 (18,5)	27 (17,2)	1 (0,6)
<b>&gt;50, n (%)</b>	9 (5,7)	4 (2,5)	1 (0,6)
<b>Zona3</b>			
<b>Ausente, n (%)</b>	18 (11,5)	74 (47,1)	139 (88,5)
<b>Duvidoso, n (%)</b>	6 (3,8)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>1 a 9, n (%)</b>	37 (23,6)	33 (21)	13 (8,3)
<b>10 a 19, n (%)</b>	59 (37,6)	20 (12,7)	2 (1,3)
<b>20 a 50, n (%)</b>	28 (17,8)	24 (15,3)	1 (0,6)
<b>&gt;50, n (%)</b>	9 (5,7)	5 (3,2)	1 (0,6)

Legenda: n= frequência absoluta; %= proporção por grupo estudado; DMIp= Formas precoces de degenerescência macular da idade; G3= Degenerescência macular da idade precoce inicial; G4= Degenerescência macular da idade precoce intermédia; Não foram obtidas as condições de aplicabilidade do teste qui-quadrado bem como a aplicação do teste exato de Fisher.

Em relação aos drusens nas dimensões apresentadas na tabela anterior, observa-se que à medida que a dimensão dos drusens aumenta a frequência observada vai diminuindo em G4. Esta diminuição é mais vincada para os grupos com drusens de dimensões >500 µm.

A zona 1 é novamente a zona mais afetada não havendo muitas diferenças entre a proporção encontrada para a zona 2 e zona 3.

## 6.2 Segmentação da retina e corioide

Tabela 6.17 Valores médios da espessura macular central ( $\mu\text{m}$ ), por sexo e idade, obtidos de forma automática entre grupos em estudo.

Anos de idade	Controlo	DMIp	Valor p
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	
<b>Masculino, n (%)</b>			
<b>55-64</b>	275,4 $\pm$ -26,9 (230-332)	268,8 $\pm$ -24 (210-320)	0,503 <sup>a</sup>
<b>65-74</b>	270,6 $\pm$ -21,8 (218-322)	264,7 $\pm$ -20 (233-308)	0,173 <sup>a</sup>
<b>75-84</b>	266,7 $\pm$ -19,8 (227-304)	264,8 $\pm$ -25,7 (221-332)	0,726 <sup>a</sup>
<b><math>\geq 85</math></b>	283,5 $\pm$ -25,6 (240-335)	268,4 $\pm$ -28,7 (201-308)	0,270 <sup>a</sup>
<b>Feminino</b>			
<b>55-64</b>	261,4 $\pm$ -20,7 (222-304)	258,6 $\pm$ -23,8 (225-321)	0,476 <sup>a</sup>
<b>65-74</b>	250,8 $\pm$ -20,5 (216-306)	247,8 $\pm$ -25,9 (197-291)	0,836 <sup>a</sup>
<b>75-84</b>	247 $\pm$ -18,6 (188-282)	245,5 $\pm$ -23,9 (176-297)	0,552 <sup>a</sup>
<b><math>\geq 85</math></b>	247 $\pm$ -22,3 (191-285)	249,3 $\pm$ -24,3 (191-336)	0,987 <sup>a</sup>
<b>Total</b>			
<b>55-64</b>	266,9 $\pm$ -24,2 (222-332)	263,2 $\pm$ -24,2 (210-321)	0,504 <sup>a</sup>
<b>65-74</b>	260,8 $\pm$ -23,2 (216-322)	252,4 $\pm$ -25,4 (197-308)	0,144 <sup>a</sup>
<b>75-84</b>	255,5 $\pm$ -21,3 (188-304)	252,2 $\pm$ -26,1 (176-332)	0,315 <sup>a</sup>
<b><math>\geq 85</math></b>	261 $\pm$ -30,3 (191-335)	254,9 $\pm$ -26,9 (191-336)	0,351 <sup>a</sup>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; DMIp= Degenerescência macular da idade precoce/intermédia; <sup>a</sup> = Teste de Mann Whitney

Em relação aos valores de espessura média da retina central, medida de forma automática, e apresentados na tabela 6.17, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, por sexo e nas várias faixas etárias, entre o grupo de controlo e com DMI precoce/intermédia. Em média os valores obtidos no grupo com DMI precoce/intermédia foram ligeiramente menores que no grupo de controlo. Este comportamento está presente em todas as faixas etárias encontrando-se valores médios maculares ligeiramente superiores no sexo masculino.

Em relação ao sexo masculino foram encontrados os valores médios de espessura central de retina mais elevados no grupo etário  $\geq 85$  anos (283  $\mu\text{m}$  $\pm$ -25,6) para o grupo de controlo

e no grupo etário 55-64 anos de idade (268,8  $\mu\text{m}$  +/- 24) para o grupo com DMI precoce/intermédia. Já os valores médios mais baixos foram encontrados no grupo etário dos 75-84 anos de idade (266,7  $\mu\text{m}$  +/-19,8) para o grupo de controlo e no grupo etário dos 65-74 anos de idade (264,7  $\mu\text{m}$  +/- 20) para o grupo DMI precoce/intermédia.

Em relação ao sexo feminino os valores médios mais elevados foram no grupo etário dos 55-64 anos de idade com cerca de 261,4  $\mu\text{m}$  +/- 20,7 (controlo) e de 258,6  $\mu\text{m}$  +/- 23,8 (DMI precoce/intermédia). Os valores mais baixos foram encontrados no grupo etário dos 75-84 anos de idade com 247  $\mu\text{m}$  +/- 18,6 e 245,5  $\mu\text{m}$  +/-23,9 no grupo de controlo e no grupo de DMI precoce/intermédia respetivamente.

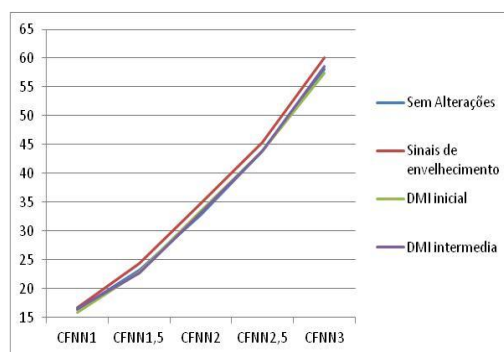
Tabela 6.18 Distribuição dos valores médios da espessura da CFN ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos em estudo.

Grupo/CFN	CFNN1	CFNN1,5	CFNN2	CFNN2,5	CFNN3
<b>Controlo</b>					
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	16,5+/-3,3	23,8+/-5,3	34,1+/-5,9	44,7+/-8	59,1+/-12,4
<b>(Min-Max)</b>	(8-26)	(13-49)	(21-56)	(26-77)	(33-130)
<b>DMI</b>					
<b>Média <math>\pm</math> DP</b>	15,7+/-3,2	22,8+/-4,6	33,3+/-5,9	43,9+/-7,4	58,3+/-11,3
<b>(Min-Max)</b>	(8-32)	(12-36)	(18-49)	(23-73)	(36-115)
<b>Valor p</b>	<b>0,018</b>	0,108	0,254	0,199	0,482
<b>G1</b>	16,4+/-3,3	23,2+/-4,5	32,9+/-5,5	43,9+/-7,6	58+/-11,4
<b>n=82</b>	(8-25)	(13-34)	(21-46)	(26-62)	(36-89)
<b>G2</b>	16,7+/-3,3	24,3+/-5,7	34,9+/-6,2	45,4+/-8,3	60,1+/-13,3
<b>n=126</b>	(11-26)	(15-49)	(21-56)	(27-77)	(33-130)
<b>G3</b>	15,9+/-3,2	22,9+/-4,9	33,5+/-6	43,9+/-8,3	57,4+/-12,7
<b>n=85</b>	(10-26)	(13-36)	(18-48)	(23-73)	(36-115)
<b>G4</b>	16,6+/-3,2	22,7+/-4,5	33,2+/-5,9	43,9+/-6,9	58,5+/-10,4
<b>n=157</b>	(8-32)	(12-36)	(19-49)	(28-63)	(36-96)
<b>p<sup>b</sup></b>	0,108	0,209	0,098	0,369	0,337

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CFN=camada de fibras nervosas; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea; DMIp= Formas precoces de degenerescência macular da idade; G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce inicial; G4= Degenerescência macular da idade precoce intermédia; <sup>b</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro subgrupos pelo Teste de Kruskal Wallis.

Na tabela 6.18 pode observar-se que a espessura média da CFN apresenta um padrão de crescimento centrífugo ilustrado na figura 6.3. Os valores mínimos obtidos entre grupo de controlo e grupo com DMI precoce/intermédia foram ao nível de N1 com  $16,5 \mu\text{m} \pm 3,3$  e  $14,7 \mu\text{m} \pm 3,2$  respetivamente. Os valores máximos foram obtidos na localização N3 com  $35,7 \mu\text{m} \pm 7$  (controlo) e  $34,8 \mu\text{m} \pm 5,4$  (DMI precoce/intermédia). Apesar da ligeira diminuição de espessura média da CFN entre os grupos em estudo, apenas na localização N1 foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,018$ ).

**Figura 6.3:** Representação gráfica dos valores médios da espessura da CFN ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



**Legenda:** CFN=camada de fibras nervosas; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

No que diz respeito ao estudo da espessura média da CFN, nas várias localizações estudadas entre os quatro subgrupos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Com grande proximidade de valores, os valores mínimos e máximos registados nos subgrupos foram ao nível de N1  $15,9 \mu\text{m} \pm 3,2$  (G3) e de  $60,1 \mu\text{m} \pm 13,3$  (G2) respetivamente.

Tabela 6.19 Caracterização da espessura média da CFN ( $\mu\text{m}$ ), por sexo e idade, no grupo de controlo e de DMI precoce/intermédia.

CFN				
Grupo etário		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMIp Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	36,6 $\pm$ 5,7 (24-47)	37,3 $\pm$ 5,9 (22-47)	0,547
	F	39,1 $\pm$ 7,2 (28-64)	35,4 $\pm$ 5,6 (27-48)	<b>0,016</b>
<b>p</b>		0,278	0,086	
65-74	M	35,5 $\pm$ 5,7 (25-46)	35,9 $\pm$ 5,2 (27-45)	0,954
	F	33,6 $\pm$ 3,8 (26-45)	35 $\pm$ 5,5 (23-58)	0,242
<b>p</b>		0,128	0,504	
75-84	M	35,1 $\pm$ 4,6 (27-47)	34,1 $\pm$ 4,5 (25-45)	0,507
	F	33,6 $\pm$ 4,9 (25-46)	36,6 $\pm$ 4,6 (24-43)	0,481
<b>p</b>		0,280	0,255	
$\geq 85$	M	35,6 $\pm$ 7,9 (26-54)	36 $\pm$ 4,2 (30-45)	0,454
	F	35,1 $\pm$ 4,5 (28-43)	34,6 $\pm$ 6 (22-49)	0,688
<b>p</b>		0,751	0,380	
<b>Total</b>				
55-64		38,1 $\pm$ 6,7 (24-64)	36,2 $\pm$ 5,7 (22-48)	0,155
65-74		34,6 $\pm$ 4,9 (25-46)	35,3 $\pm$ 5,4 (23-58)	0,540
75-84		34,2 $\pm$ 4,8 (25-47)	33,1 $\pm$ 4,6 (24-45)	0,274
$\geq 85$		35,3 $\pm$ 5,9 (26-54)	35 $\pm$ 5,5 (22-49)	0,967
<b>p<sup>b</sup></b>		0,015	0,019	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CFN=camada de fibras nervosas. Valor p em linha é referente à comparação entre sexos. Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp; <sup>b</sup> = valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela 6.19 é perceptível a grande proximidade de valores médios da CFN, por sexo e faixas etárias, entre o grupo de controlo e grupo com DMI precoce/intermédia. Neste sentido, observando as diferenças de espessura ao longo das várias faixas etárias, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre sexos no grupo de controlo e também no grupo de DMI precoce/intermédia.

É visível um ligeiro aumento da espessura média da CFN do sexo masculino em relação ao feminino (excetuando a faixa dos 55-64 anos de idade para o grupo de controlo e entre os 75-84 anos de idade para o grupo com DMIp). No entanto, a única diferença estatisticamente significativa obtida, para a espessura média da CFN entre os grupos em estudo, foi obtida no sexo feminino na faixa etária dos 55-64 anos de idade. Neste conjunto de participantes verificou-se uma diminuição de espessura média da CFN do grupo de controlo para o grupo com DMI precoce/intermédia ( $p=0,016$ ) com valores de  $39,1 \mu\text{m} \pm 7,2$  e de  $35,4 \mu\text{m} \pm 5,6$  respetivamente.

No que diz respeito aos valores totais, nas últimas linhas da tabela, o grupo etário que apresentou uma espessura média mais baixa da CFN foi entre os 75-84 anos de idade no grupo de controlo e com DMIp (com cerca de  $34,2 \mu\text{m} \pm 4,8$  e  $33,1 \mu\text{m} \pm 4,6$  respetivamente). Na sequência, recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes, verificaram-se diferenças nos valores médios totais da CFN no grupo de controlo nos seguintes grupos etários: entre os grupos 65-74 com 55-64 anos ( $p=0,004$ ) e também entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p=0,002$ ).

Em relação ao grupo com DMI precoce/intermédia verificaram-se diferenças apenas entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p=0,013$ ).

Tabela 6.20 Caracterização da espessura média do complexo CCG\_CPI (µm), por sexo e idade, nos grupos estudados (valores totais, total temporal e total nasal).

		CCG_CPI								
		total			Temporal			Nasal		
Grupo etário		Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMLp Média ± dp (Min-Max)	P	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMLp Média ± dp (Min-Max)	p	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMLp Média ± dp (Min-Max)	p
55-64	M	77,9+/-7,4 (57-91)	75,8+/-6,2 (64-88)	0,153	79+/-9,1 (52-95)	77,8+/-7,1 (61-91)	0,145	77,1+/-7,2 (62-87)	74,5+/-6,6 (62-86)	0,159
	F	78,2+/-5,5 (66-88)	75,3+/-5,3 (64-89)	<b>0,026</b>	79,6+/-5,8 (67-93)	75,8+/-5,7 (66-88)	<b>0,012</b>	76,9+/-6,1 (63-89)	74,9+/-5,9 (58-92)	0,129
<b>p</b>		0,994	0,722		0,866	0,488		0,637	0,987	
65-74	M	77,5+/-6,2 (65-98)	73,4+/-5,3 (64-82)	<b>0,049</b>	79,1+/-6 (61-92)	75,6+/-6,8 (63-84)	0,133	76,2+/-7,3 (66-104)	71,4+/-4,5 (64-82)	<b>0,016</b>
	F	74,3+/-4,2 (64-87)	73,4+/-5,3 (59-82)	0,700	76,5+/-5,4 (64-93)	73,8+/-6,1 (57-84)	0,098	72,2+/-4 (64-80)	73,1+/-5,5 (62-83)	0,342
<b>p</b>		<b>0,021</b>	0,973		<b>0,023</b>	0,330		<b>0,016</b>	0,154	
75-84	M	72,2+/-5,2 (61-80)	71,5+/-7,3 (56-84)	0,869	74,5+/-6 (60-83)	72,7+/-7,4 (58-90)	0,341	70+/-5,3 (59-79)	70,4+/-7,8 (53-79)	0,495
	F	73,3+/-5,1 (63-85)	70,8+/-5,7 (61-82)	0,063	74,4+/-5,4 (64-87)	70,8+/-6,3 (58-84)	<b>0,014</b>	72,1+/-5,5 (61-83)	70,9+/-6,4 (58-86)	0,303
<b>p</b>		0,465	0,441		0,709	0,248		0,166	0,845	
≥85	M	76,3+/- 11,3 (56-96)	68,7+/-7,9 (53-79)	0,058	80,9+/- 11,6 (63-97)	71,5+/-7,6 (57-84)	<b>0,036</b>	71,7+/-12,1 (46-93)	60,1+/-9,1 (49-79)	0,143
	F	68,7+/-7,5 (47-78)	69,5+/- 71,3 (50-83)	0,913	70,2+/-8,1 (51-83)	71,2+/-7,6 (50-88)	0,874	67,2+/-8,4 (43-76)	67,9+/-7,5 (51-80)	0,834
<b>p</b>		<b>0,042</b>	0,686		<b>0,023</b>	0,780		0,169	0,509	
<b>Total</b>										
55-64		78,1+/-6,3 (57-91)	75,5+/-5,7 (64-89)	0,008	79,3+/-7,2 (52-95)	76,2+/-6,3 (61-91)	0,004	77+/-6,5 (62-89)	74,7+/-6,2 (58-92)	<b>0,031</b>
65-74		76+/-5,5 (64-98)	73,4+/-5,2 (59-82)	0,051	77,8+/-5,8 (61-93)	74,3+/-6,3 (57-84)	0,004	74,2+/-6,2 (64-104)	72,7+/-5,2 (62-83)	0,327
75-84		72,8+/-5,2 (61-85)	71,1+/-6,3 (56-84)	0,128	74,4+/-5,6 (60-87)	71,4+/-6,7 (58-90)	0,009	71,2+/-5,5 (59-83)	70,7+/-6,9 (53-86)	0,754
≥85		71,6+/-9,7 (47-95)	69,3+/-7,3 (50-83)	0,254	74,3+/- 10,8 (51-97)	71,3+/-7,5 (50-88)	0,213	68,9+/-10 (43-93)	67,4+/-7,9 (49-80)	0,455
<b>p<sup>b</sup></b>		<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>		<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>		<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	

Legenda: Valor significante aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CCG\_CPI=completo composto pela camada das células ganglionares e camada plexiforme externa. Valor p em linha é referente à comparação entre sexos obtido através do teste de Mann Whitney. Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMLp obtido através do teste de Mann Whitney.; <sup>b</sup> = valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela anterior é perceptível a proximidade de valores médios do complexo CCG\_CPI total, por sexo e idade, entre o grupo de controlo e grupo com DMLp, em especial nos grupos etários acima dos 75 anos de idade, onde não foram encontrados valores estatisticamente significativos. Foi no grupo etário dos 55-64 (p=0,026) e entre os 65-74 (p=0,049) anos de idade que foram encontradas diferenças entre os valores médios do



complexo CCG\_CPI. No primeiro grupo etário observaram-se diferenças no sexo feminino com  $78,2 \mu\text{m} \pm 5,5$  (controlo) e de  $75,3 \mu\text{m} \pm 5,3$  (DMIp) e no segundo grupo etário no sexo masculino com  $78,2 \mu\text{m} \pm 5,5$  (controlo) e de  $75,3 \mu\text{m} \pm 5,3$  (DMIp).

Ainda na espessura total foram encontradas diferenças entre sexos ( $p=0,021$ ) no grupo etários dos 65-74 anos de idade (M  $77,5 \mu\text{m} \pm 6,2$  e F  $74,3 \mu\text{m} \pm 4,2$ ) e no grupo etário  $\geq 85$  anos de idade ( $p=0,042$ ) com valores entre sexo masculino e feminino de  $76,3 \mu\text{m} \pm 11,3$  e  $68,7 \mu\text{m} \pm 7,5$  respetivamente.

Neste complexo, foi ao nível da **região temporal** que maiores diferenças foram encontradas. Assim, destacam-se no sexo feminino ( $p=0,012$ ) no grupo etário dos 55-64 (Controlo com  $79,6 \mu\text{m} \pm 5,8$  e DMIp  $75,8 \mu\text{m} \pm 5,7$ ), feminino no grupo etário dos 75-84 (Controlo com  $74,4 \mu\text{m} \pm 5,4$  e DMIp  $70,8 \mu\text{m} \pm 6,3$ ) e no sexo masculino no grupo etário superior a 85 ( $p=0,036$ ) anos de idade (Controlo com  $80,9 \mu\text{m} \pm 11,6$  e DMIp com  $71,5 \mu\text{m} \pm 7,6$ )

A **região nasal** foi a localização onde menores diferenças foram encontradas na espessura média do complexo CCG\_CPI entre os grupos em estudo. Nesta variável apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no sexo masculino ( $p=0,016$ ) do grupo etário dos 65-74 anos de idade com valores médios de cerca de  $76,2 \mu\text{m} \pm 7,3$  (controlo) e de  $71,4 \mu\text{m} \pm 4,5$  (DMIp).

De forma resumida, é visível que a maioria dos valores médios apresentados é superior no grupo de controlo em relação ao grupo com DMIp. Em relação às diferenças entre sexos, as alterações encontradas foram apenas no grupo de controlo. Assim, as diferenças no grupo etário dos 65-74 anos de idade foram encontradas no valor total ( $p=0,021$ ), na região temporal ( $p=0,023$ ) e na região nasal ( $p=0,016$ ). No grupo etário  $\geq 85$  anos de idade foram encontradas diferenças entre os valores médios dos sexos novamente em grupos de controlo ( $p=0,042$  CCG\_CPI total;  $p=0,023$  CCG\_CPI Temporal).

Sempre que foram detetadas diferenças nos valores médios da espessura do complexo CCG\_CPI entre os vários grupos etários recorreu-se ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes:

- a) Verificaram-se diferenças na espessura média total do complexo CCG\_CPI no grupo de controlo entre os grupos etários  $\geq 85$  com 55-64 anos ( $p < 0,001$ ) e também entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ).

Em relação ao grupo com DMlp foram verificadas um maior número diferenças entre os grupos etários  $\geq 85$  com 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ),  $\geq 85$  com 65-74 anos ( $p = 0,011$ ) e também entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p = 0,001$ ).

- b) Na região temporal verificaram-se diferenças nos grupos etários  $\geq 85$  com 55-64 anos de idade ( $p = 0,005$ ), entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ) e entre os 75-84 com o grupo 65-74 anos de idade ( $p = 0,023$ ). No grupo com DMlp verificaram-se um menor número de grupos etários com alterações em idades  $\geq 85$  com 55-64 anos de idade ( $p = 0,001$ ) e também entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p = 0,002$ ).

- c) Na região nasal verificaram-se diferenças de valores médios entre os grupos etários  $\geq 85$  com 55-64 ( $p < 0,001$ ), entre os 75-84 com 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ) e entre os 65-74 a 55-64 anos de idade ( $p = 0,034$ ).

Por sua vez no grupo de DMlp verificaram-se um maior número de alterações entre si:  $\geq 85$  com 55-64 anos ( $p < 0,001$ ),  $\geq 85$  com 65-74 anos ( $p = 0,003$ ), e também entre os 75-84 com o grupo 55-64 ( $p = 0,008$ )

Tabela 6.21 Distribuição dos valores médios da espessura do complexo CCG\_CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

CCG_CPI	Controlo		$p^a$	DMIp				$p^b$
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
T3	65,7 $\pm$ 7,7 (43-89)	62,2 $\pm$ 7,8 (41-84)	<b>&lt;0,001</b>	65,5 $\pm$ 7,8 (51-89)	65,6 $\pm$ 7,7 (43-83)	62,6 $\pm$ 8,1 (43-84)	62 $\pm$ 7,7 (41-81)	<b>&lt;0,001</b>
T2,5	72,5 $\pm$ 8,4 (47-101)	67,9 $\pm$ 7,6 (45-90)	<b>&lt;0,001</b>	72 $\pm$ 8,4 (57-101)	72,6 $\pm$ 8,5 (47-95)	68,2 $\pm$ 7,7 (46-86)	67,8 $\pm$ 7,6 (45-90)	<b>&lt;0,001</b>
T2	82,3 $\pm$ 9,5 (56-112)	77,7 $\pm$ 9,2 (53-105)	<b>&lt;0,001</b>	81,2 $\pm$ 8,4 (60-112)	83 $\pm$ 10,2 (56-112)	78,1 $\pm$ 9,2 (53-102)	77,5 $\pm$ 9,2 (57-105)	<b>&lt;0,001</b>
T1,5	93,3 $\pm$ 10,1 (50-119)	88,9 $\pm$ 10,5 (58-117)	<b>&lt;0,001</b>	92,3 $\pm$ 9,4 (59-111)	93,9 $\pm$ 10,5 (50-119)	89,6 $\pm$ 10,5 (59-117)	88,3 $\pm$ 10,6 (58-114)	<b>&lt;0,001</b>
T1	91,2 $\pm$ 10,3 (52-120)	86,9 $\pm$ 9,9 (52-112)	<b>&lt;0,001</b>	90,8 $\pm$ 9,2 (65-107)	91,5 $\pm$ 10,9 (52-120)	87,7 $\pm$ 9,7 (63-112)	86,4 $\pm$ 10,1 (52-107)	<b>&lt;0,001</b>
T0,5	56 $\pm$ 11,5 (30-98)	55,1 $\pm$ 10,2 (30-86)	0,400	56,7 $\pm$ 12,3 (30-98)	55,9 $\pm$ 11,1 (34-92)	53,6 $\pm$ 10,3 (34-79)	55,6 $\pm$ 10 (30-80)	0,333
F0	-	-	-	-	-	-	-	-
N0,5	60,2 $\pm$ 10,8 (35-89)	58,3 $\pm$ 11 (33-94)	0,135	60 $\pm$ 10,5 (35-85)	60,6 $\pm$ 11,1 (39-89)	57,8 $\pm$ 11,3 (34-94)	58,4 $\pm$ 10,8 (33-87)	0,346
N1	93 $\pm$ 10,7 (41-141)	89,4 $\pm$ 10,1 (62-118)	<b>&lt;0,001</b>	92 $\pm$ 9,4 (71-110)	93,9 $\pm$ 11,5 (41-141)	89,7 $\pm$ 11,2 (62-118)	89 $\pm$ 9,2 (62-112)	<b>&lt;0,001</b>
N1,5	92,9 $\pm$ 10,1 (52-120)	90,6 $\pm$ 10,7 (57-122)	<b>0,04</b>	92,2 $\pm$ 8,9 (70-110)	93,3 $\pm$ 11 (52-120)	91,1 $\pm$ 12 (57-122)	90,3 $\pm$ 10 (62-112)	0,174
N2	76,9 $\pm$ 10,1 (37-106)	74,4 $\pm$ 10,1 (44-112)	<b>0,008</b>	76,9 $\pm$ 9,4 (54-97)	77,1 $\pm$ 10,7 (37-106)	74,5 $\pm$ 9,7 (44-94)	74,1 $\pm$ 10,2 (46-112)	<b>0,035</b>
N2,5	63,8 $\pm$ 8,6 (36-94)	61,7 $\pm$ 9,5 (23-107)	<b>0,015</b>	64 $\pm$ 7,6 (46-79)	63,7 $\pm$ 9,3 (36-94)	61,2 $\pm$ 8,3 (23-76)	61,9 $\pm$ 10,1 (39-107)	0,108
N3	54 $\pm$ 7,9 (34-80)	52,7 $\pm$ 8,1 (34-84)	0,070	54,8 $\pm$ 7,6 (39-73)	53,3 $\pm$ 8,2 (34-80)	53,1 $\pm$ 7,3 (36-73)	53 $\pm$ 8,5 (34-84)	0,184
Total	75,2 $\pm$ 6,7 (47-98)	72,1 $\pm$ 6,6 (50-89)	<b>&lt;0,001</b>	74,9 $\pm$ 5,6 (61-87)	76,4 $\pm$ 7,3 (47-98)	72,3 $\pm$ 6,7 (53-88)	72 $\pm$ 6,5 (50-89)	<b>&lt;0,001</b>
ToT	76,8 $\pm$ 7,2 (51-97)	73,1 $\pm$ 6,9 (50-91)	<b>&lt;0,001</b>	76,4 $\pm$ 6,2 (60-93)	77,1 $\pm$ 7,8 (51-97)	73,3 $\pm$ 7 (57-91)	73 $\pm$ 7 (50-90)	<b>&lt;0,001</b>
ToN	73,5 $\pm$ 7,2 (43-104)	71,2 $\pm$ 7,2 (49-92)	<b>0,004</b>	73,3 $\pm$ 6 (61-88)	73,6 $\pm$ 8 (43-104)	71,2 $\pm$ 7,3 (49-86)	71,1 $\pm$ 7,1 (51-92)	<b>0,019</b>

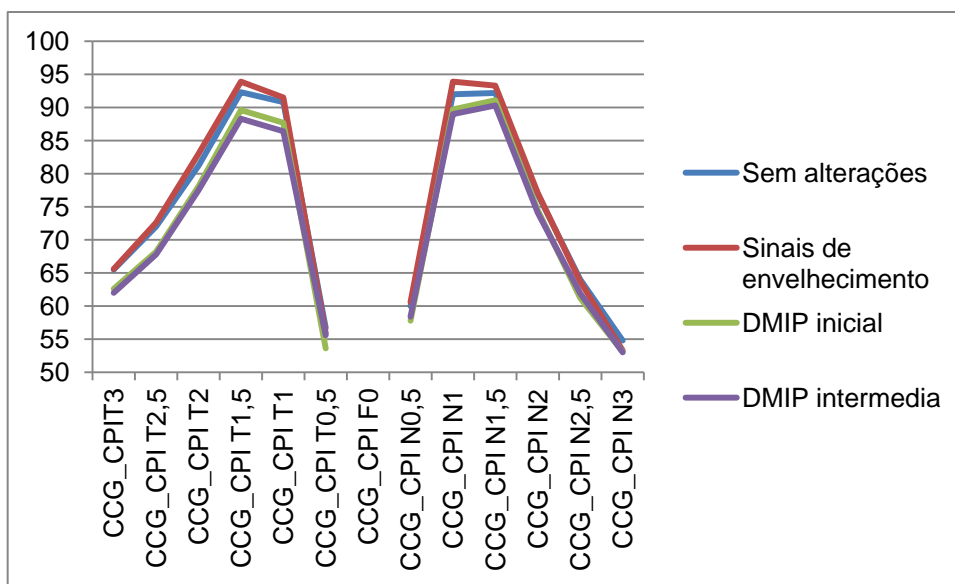
Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CCG\_CPI=complexo composto pela camada das células ganglionares e camada plexiforme externa; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup> = Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup> = Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.21, verifica-se a partir da localização central um aumento médio do complexo CCG\_CPI centrífugo até aos T1,5 (Controlo 93,3  $\mu\text{m}$   $\pm$  10,1; DMIp 88,9  $\mu\text{m}$   $\pm$  10,5). Na região nasal ocorre mais cedo no grupo de controlo em N1 (93  $\mu\text{m}$   $\pm$  10,7) e na mesma localização no grupo DMIp embora com menores valores (90,6  $\pm$  10,7). No

complexo CCG\_CPI os valores mínimos foram encontrados nas localizações T3 (65,7  $\mu\text{m}$  +/-7,7 Vs. 62,2  $\mu\text{m}$  +/- 7,8) e N3 (54  $\mu\text{m}$  +/- 7,9 Vs.52,7  $\mu\text{m}$  +/- 8,1).

Como também é perceptível na figura 6.4, de forma global, a espessura média no grupo de controlo são superiores ao grupo com doença. A tabela mostra que as maiores diferenças são encontradas na região temporal ( $p < 0,001$  entre T3 a T1). Na região nasal a única diferença encontrada é ao nível da localização N1. As regiões de maiores diferenças encontradas localizam-se na região temporal da retina (entre T1,5 e T3).

**Figura 6.4** Representação gráfica da espessura média do complexo CCG\_CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



**Legenda:** CCG\_CPI=complexo camada das células ganglionares com camada plexiforme interna; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Sempre que foram detetadas diferenças na espessura média do complexo CCG\_CPI, entre os vários subgrupos estudados, recorreu-se aos testes de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes tendo sido encontradas as seguintes relações por localização estudada:

- a) T3 entre G4 com G1 ( $p=0,011$ ) e G4 com G2 ( $p=0,001$ ); e G3 com G2 ( $p=0,043$ ).
- b) T2,5 entre G4 com G1 ( $p=0,003$ ) e G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,001$ );
- c) T2 entre G4 com G1 ( $p=0,015$ ) e G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,02$ );
- d) T1,5 entre G4 com G1 ( $p=0,008$ ), e G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,010$ );
- e) T1 entre os G4 com G1 ( $p=0,014$ ), G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,027$ );
- f) Na região nasal apenas destacar as diferenças encontradas entre G4 com G2 ( $p<0,001$ ) e G3 com G2 ( $p=0,009$ ) em N1; e entre G4 com G2 ( $p=0,004$ ) em N2.

Em relação aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G1 ( $p=0,022$ ) e G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e entre G3 com G2 ( $p=0,01$ ). Os valores médios nasais revelam apenas uma relação de diferenças estatisticamente significativa entre G4 com G2 ( $p=0,027$ ).

Foi na variável total temporal que foram encontradas maiores diferenças e com maior evidência estatística: G4 com G1 ( $p=0,001$ ), G4 com G2 ( $p<0,001$ ); G3 com G1 ( $p=0,001$ ) e G3 com G2 ( $p=0,001$ ).

Tabela 6.22 Distribuição da espessura média da CCG ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valores total, total temporal e total nasal).

CCG										
Grupo etário		total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	52,6+/-5,7 (36-63)	50,5+/-5,1 (40-61)	0,090	54,2+/-7,2 (34-66)	52,3+/-6 (40-63)	0,167	51+/-5,8 (37-61)	48,7+/-5,7 (36-60)	0,120
	F	51,9+/-4,8 (43-60)	49,9+/-4,7 (39-60)	0,090	54,2+/-5,5 (45-67)	51,5+/-5 (39-60)	<b>0,042</b>	49,7+/-5 (39-59)	48,2+/-5 (34-60)	0,213
<b>p</b>		0,662	0,685		0,871	0,614		0,282	0,798	
65-74	M	50,1+/-5,6 (38-61)	47,8+/-4,6 (41-58)	0,096	52,2+/-5,9 (34-62)	51,4+/-5,8 (42-62)	0,524	48,3+/-6,2 (35-61)	44,1+/-4,4 (38-54)	<b>0,019</b>
	F	48,4+/-4,2 (38-58)	47,7+/-4,1 (36-56)	0,503	51,4+/-5,1 (40-63)	49,3+/-5,6 (33-61)	0,071	45,4+/-4,2 (35-53)	46,4+/-4,2 (39-57)	0,316
<b>p</b>		0,096	0,905		0,369	0,263		<b>0,016</b>	0,066	
75-84	M	46,8+/-3,6 (40-54)	46,5+/-6 (34-57)	0,852	50,1+/-5,6 (40-57)	48,3+/-6,4 (36-62)	0,230	43,6+/-3,8 (37-51)	44,7+/-6,6 (32-56)	0,444
	F	46,9+/-4,6 (36-53)	45,6+/-5 (34-55)	0,197	49,5+/-4,9 (40-59)	46,6+/-6,1 (33-59)	0,053	44,6+/-4,9 (31-51)	44,7+/-5,1 (35-57)	0,645
<b>p</b>		0,618	0,515		0,544	0,370		0,158	0,910	
$\geq 85$	M	51,7+/-8,5 (37-64)	44,6+/-6 (34-54)	<b>0,022</b>	56,5+/-9,1 (43-70)	47,7+/-6 (37-59)	<b>0,013</b>	47+/-9,4 (26-60)	41,3+/-7 (30-51)	0,055
	F	42,1+/-5,9 (27-52)	45,5+/-5,6 (32-56)	0,860	47,1+/-7,3 (29-57)	48+/-6,2 (33-64)	0,095	43,2+/-7 (25-56)	43,3+/-6 (30-54)	0,907
<b>p</b>		<b>0,020</b>	0,544		<b>0,020</b>	0,810		0,076	0,332	
<b>Total</b>										
55-64		52,2+/-5,2 (36-63)	50,1+/-4,8 (39-61)	<b>0,015</b>	54,2+/-6,2 (34-67)	51,9+/-5,5 (39-63)	<b>0,015</b>	50,2+/-5,3 (37-61)	48,4+/-5,3 (34-60)	0,510
65-74		49,3+/-5 (38-61)	47,7+/-4,2 (36-58)	<b>0,043</b>	51,8+/-5,5 (34-63)	49,9+/-5,7 (33-62)	<b>0,030</b>	46,9+/-5,5 (35-61)	45,8+/-4,3 (38-57)	0,301
75-84		46,9+/-4,1 (36-54)	45,9+/-5,4 (34-57)	0,254	49,8+/-4,7 (40-59)	47,1+/-6,2 (33-62)	<b>0,019</b>	44,2+/-4,4 (31-51)	44,7+/-5,6 (32-57)	0,779
$\geq 85$		47,7+/-7,6 (27-64)	45,3+/-5,7 (32-56)	0,115	50,7+/-9,1 (29-70)	47,9+/-6,1 (33-64)	0,099	44,7+/-8 (25-60)	42,7+/-6,3 (30-54)	0,211
<b>p<sup>b</sup></b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CCG= camada das células ganglionares. Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>b</sup> =valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela 6.22 é perceptível a grande proximidade de valores médios da CCG total, por sexo e faixas etárias, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp. Este padrão é mais evidente nas faixas etárias abaixo dos 85 anos de idade onde não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Ao nível da CCG total, foi no grupo etário  $\geq 85$

anos de idade ( $p=0,022$ ) que foram encontradas diferenças no sexo masculino (Controlo  $51,7 \mu\text{m} \pm 7$ ; DMlp  $44,6 \mu\text{m} \pm 6$ ).

No valor total, apenas foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre o sexo no grupo de controlo. No grupo etário dos  $\geq 85$  anos de idade ( $p= 0,020$ ) o sexo masculino apresentou valores superiores ao feminino com cerca de  $51,7 \mu\text{m} \pm 8,5$  e  $42,1 \mu\text{m} \pm 5,9$  respetivamente.

Ao nível da espessura média da **região temporal**, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no grupo etário dos 55-64 anos de idade e  $\geq 85$  anos de idade. Respetivamente as alterações foram encontradas no sexo feminino ( $p=0,042$  para controlo com  $54,2 \mu\text{m} \pm 5,5$  e DMlp  $51,5 \mu\text{m} \pm 5$ ) e no sexo masculino ( $p= 0,013$  para Controlo com  $56,5 \mu\text{m} \pm 9,1$  e DMlp com  $47,7 \mu\text{m} \pm 6$ ).

Foi na **região nasal** que os valores médios da CCG registaram uma menor diferença entre si. Nesta variável, as diferenças foram encontradas no grupo etário dos 65-74 anos de idade para os valores médios do sexo masculino ( $p= 0,019$ ) com  $48,3 \mu\text{m} \pm 6,2$  (controlo) e de  $44,1 \pm 4,4$  (DMlp). Neste grupo etário foram ainda verificadas diferenças entre o sexo (Controlo  $p=0,016$ ) com o maior valor obtido no sexo feminino ( $45,4 \mu\text{m} \pm 4,2$ ) comparativamente ao sexo masculino ( $48,3 \mu\text{m} \pm 6,2$ ).

Sempre que foram detetadas diferenças nos valores médios da espessura da CCG entre os vários grupos etários recorreu-se ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes:

- a) Começando pela media total da CCG no grupo de controlo não se verificaram diferenças entre os grupos  $\geq 85$  com 75-84 e entre os grupos  $\geq 85$  com 65-74 anos de idade.

No grupo com DMlp verificaram-se diferenças apenas entre os  $\geq 85$  com 55-64 anos ( $p < 0,001$ ) e entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p = 0,001$ );

- b) Na região temporal verificaram-se diferenças entre os grupos  $\geq 85$  com 55-64 ( $p = 0,038$ ) e entre os grupos 75-84 com 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ).

Já no grupo com DMlp verificaram-se alterações nos grupos  $\geq 85$  com 55-64 anos de idade ( $p = 0,001$ ) e também entre os 75-84 com o grupo 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ );

- c) Para terminar em relação às comparações múltiplas sobre a região nasal da CCG verificaram-se diferenças de valores médios entre os seguintes grupos etários: entre os grupos  $\geq 85$  com 55-64 ( $p = 0,001$ ), entre os 75-84 com 55-64 ( $p < 0,001$ ) e entre os 65-74 a 55-64 anos de idade ( $p = 0,007$ ).

Por sua vez no grupo de DMlp verificaram-se diferenças precisamente nos mesmos grupos etários ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$  e  $p = 0,045$ )



Tabela 6.23 Distribuição da espessura média da CCG ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

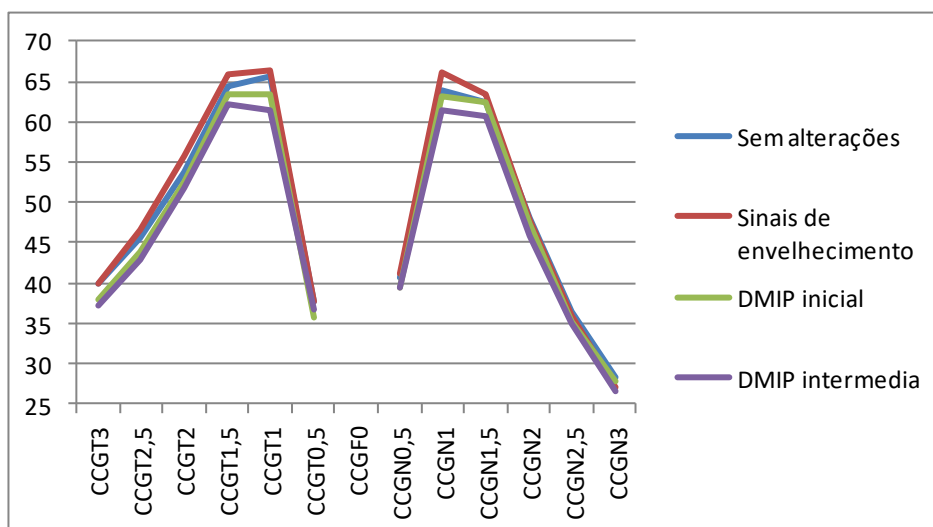
CCG	Controlo			DMIp				$p^b$
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMIp Média $\pm$ dp (Min-Max)	$p^a$	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	40,1+/-6,7 (21-63)	37,4+/-6,9 (18-57)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	40+/-6,8 (21-63)	40+/-6,8 (25-54)	37,9+/-7,3 (24-55)	37,3+/-6,7 (18-57)	<b>0,003</b>
<b>T2,5</b>	46,4+/-7,9 (29-72)	43,2+/-7,2 (23-65)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	45,7+/-8,7 (31-72)	46,7+/-7,2 (29-68)	43,9+/-7,7 (26-65)	42,9+/-7 (23-61)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T2</b>	55,1+/-8,7 (28-86)	52+/-8,2 (32-76)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	53,8+/-8,4 (34-76)	55,8+/-8,8 (28-86)	52,6+/-8,2 (34-67)	51,7+/-8,2 (32-76)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T1,5</b>	65,4+/-9,3 (29-90)	62,6+/-9,3 (35-89)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	64,5+/-9,1 (30-83)	65,9+/-9,2 (29-90)	63,4+/-9,5 (35-83)	62,1+/-9,3 (37-89)	<b>0,001</b>
<b>T1</b>	66+/-9,2 (34-94)	62,2+/-9,2 (36-83)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	65,6+/-8 (38-81)	66,3+/-9,8 (34-94)	63,4+/-9,5 (42-83)	61,5+/-9,1 (36-77)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T0,5</b>	37,4+/-10,1 (18-74)	36,4+/-9,2 (18-65)	0,348	37,6+/-10,4 (19-72)	37,6+/-10,2 (18-74)	35,6+/-9,5 (18-57)	36,6+/-8,9 (18-65)	0,551
<b>F0</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>N0,5</b>	40,9+/-10 (16-65)	39,5+/-9,7 (18-73)	0,154	40,7+/-10,5 (16-64)	41,2+/-10 (18-69)	39,3+/-10,4 (18-73)	39,5+/-9,2 (19-58)	0,503
<b>N1</b>	65+/-10,1 (23-94)	62,2+/-8,6 (39-89)	<b>0,001</b>	63,8+/-9,8 (42-83)	66+/-10,3 (23-94)	63,1+/-9,4 (44-86)	61,5+/-8 (39-89)	<b>&lt;0,001</b>
<b>N1,5</b>	63,1+/-9,4 (34-86)	61,4+/-8,9 (33-89)	0,056	62,4+/-9 (42-83)	63,4+/-9,7 (34-84)	62,5+/-9,4 (36-81)	60,8+/-8,5 (33-83)	0,118
<b>N2</b>	47,8+/-8,9 (16-70)	46,4+/-8,7 (21-73)	0,098	48+/-9 (31-70)	47,8+/-9 (16-70)	47,3+/-8 (23-60)	45,8+/-9 (21-73)	0,147
<b>N2,5</b>	36,2+/-7,3 (18-58)	34,9+/-7,9 (13-67)	0,1	36,4+/-7,3 (18-50)	36+/-7,3 (18-58)	35,2+/-6,8 (13-52)	34,9+/-8,4 (16-67)	0,363
<b>N3</b>	27,6+/-5,9 (16-44)	26,9+/-6,2 (13-47)	0,220	28,4+/-5,7 (18-42)	27+/-6 (16-44)	27,7+/-5,8 (13-47)	26,6+/-6,5 (15-44)	0,078
<b>Total</b>	49,3+/-5,6 (27-64)	47,1+/-5,4 (32-61)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	48,9+/-5,3 (38-58)	49,5+/-5,8 (27-64)	47,6+/-5,6 (34-61)	46,8+/-5,2 (32-60)	<b>0,001</b>
<b>ToT</b>	51,7+/-6,3 (29-70)	48,9+/-6,1 (33-64)	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	51,2+/-5,8 (34-63)	52+/-6,5 (29-70)	49,5+/-6,4 (34-63)	48,7+/-6 (33-64)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ToN</b>	46,8+/-6 (25-61)	45,2+/-5,7 (30-60)	<b>0,011</b>	46,6+/-5,6 (35-58)	47+/-6,4 (25-61)	45,8+/-5,8 (30-60)	44,9+/-5,7 (30-60)	<b>0,032</b>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CCG= camada das células ganglionares; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.23, verifica-se um aumento da espessura média da CCG de forma centrifuga até aos T1 (Controlo 66  $\mu\text{m}$  +/- 9,2; DMIp 62,6  $\mu\text{m}$  +/- 9,2) com semelhante comportamento na região nasal N1 (Controlo 65  $\mu\text{m}$  +/- 10,1; DMIp 62,2 +/- 8,6). A partir desta localização a espessura diminui atingindo valores mínimos nas localizações T3 (40,1  $\mu\text{m}$  +/- 6,7 Vs. 37,4  $\mu\text{m}$  +/- 6,9) e N3 (27,6  $\mu\text{m}$  +/- 5,9 Vs. 26,9  $\mu\text{m}$  +/- 6,2).

De forma global, como pode ser observado na figura 6.5, a espessura média da CCG no grupo de controlo é superior ao grupo com DMI precoce/intermédia. Recuperando a observação da tabela 6.23, é visível que as maiores diferenças são encontradas na região temporal ( $p < 0,001$  entre T3 a T1). Na região nasal a única diferença encontrada foi ao nível da localização N1. As regiões de maiores diferenças encontram-se na região temporal da retina entre as localizações T1,5 e T3.

Figura 6.5 Representação gráfica da espessura média da CCG ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



Legenda: CCG= camada das células ganglionares; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Sempre que foram detetadas diferenças nos valores médios da espessura da CCG entre os vários subgrupos estudados recorreu-se ao teste não paramétrico de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes. As relações mais encontradas nesta camada ocorreram em especial entre a DMI intermédia e sem alterações; DMI intermedia e envelhecimento; DMI inicial com DMI envelhecimento:

- a) T3 entre G4 com G1 ( $p=0,037$ ) e G4 com G2 ( $p=0,008$ );
- b) T2,5 entre G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G1 ( $p=0,035$ );
- c) T2 entre G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- d) T1,5 entre G4 com G2 ( $p=0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,010$ );
- e) T1 entre G4 com G1 ( $p=0,014$ ), G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- f) Na região nasal apenas destacar as diferenças encontradas em N1: G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- g) Em relação aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G1 ( $p=0,039$ ) e G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- h) Os valores médios nasais revelam apenas uma relação de diferenças estatisticamente significativa entre G4 com G2 ( $p=0,031$ );
- i) Foi na variável total temporal que foram encontradas maiores diferenças e com maior evidência estatística entre: G4 com G1 ( $p=0,015$ ), G4 com G2 ( $p<0,001$ ); G3 com G2 ( $p=0,021$ ).

Tabela 6.24 Distribuição da espessura média da CPI ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

CPI										
Grupo etário		Total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	25,6 $\pm$ 2,8 (20-30)	25,2 $\pm$ 3,1 (22-34)	0,339	24,9 $\pm$ 3,1 (18-30)	24,7 $\pm$ 3,5 (19-35)	0,538	26,3 $\pm$ 3 (20-31)	25,8 $\pm$ 2,9 (22-33)	0,229
	F	26,3 $\pm$ 2,4 (22-33)	25,6 $\pm$ 2,4 (22-31)	0,182	25,6 $\pm$ 2,1 (22-31)	24,5 $\pm$ 3,5 (19-34)	0,066	27,2 $\pm$ 3,5 (22-35)	26,6 $\pm$ 3 (21-33)	0,762
<b>p</b>		0,594	0,335		0,634	0,759		0,641	0,135	
65-74	M	27,5 $\pm$ 3,3 (23-37)	25,8 $\pm$ 2,5 (22-30)	0,107	27 $\pm$ 3,1 (22-34)	24,3 $\pm$ 3,3 (19-30)	<b>0,018</b>	28 $\pm$ 4,1 (23-43)	27,6 $\pm$ 2,5 (23-32)	0,981
	F	26 $\pm$ 2,1 (22-31)	25,7 $\pm$ 2,2 (21-31)	0,734	25,2 $\pm$ 2,6 (21-31)	24,7 $\pm$ 2,5 (21-32)	0,550	26,9 $\pm$ 2,2 (23-32)	26,8 $\pm$ 3,1 (21-34)	0,826
<b>p</b>		0,088	0,990		0,021*	0,655		0,463	0,420	
75-84	M	25,5 $\pm$ 2,8 (20-31)	25,2 $\pm$ 2,7 (20-30)	0,640	24,6 $\pm$ 3,3 (17-30)	24,7 $\pm$ 2,2 (21-29)	0,967	26,5 $\pm$ 3,5 (22-33)	25,8 $\pm$ 3,6 (20-32)	0,541
	F	26,3 $\pm$ 2,7 (21-32)	25,2 $\pm$ 3,1 (20-33)	0,086	25 $\pm$ 2,9 (20-31)	24,2 $\pm$ 3,5 (19-33)	0,227	27,4 $\pm$ 3,2 (22-34)	26,3 $\pm$ 3,5 (19-34)	0,115
<b>p</b>		0,395	0,825		0,677	0,447		0,287	0,639	
$\geq 85$	M	24,6 $\pm$ 3,3 (19-31)	24,2 $\pm$ 2,8 (19-30)	0,724	24,4 $\pm$ 3,1 (19-28)	23,8 $\pm$ 3,1 (19-31)	0,464	24,9 $\pm$ 4 (20-34)	24,7 $\pm$ 3,2 (19-29)	0,759
	F	23,6 $\pm$ 2,3 (20-28)	24 $\pm$ 2,6 (17-30)	0,479	22,9 $\pm$ 3,1 (19-33)	23,3 $\pm$ 3,1 (16-29)	0,358	24,5 $\pm$ 3,1 (19-30)	24,8 $\pm$ 2,9 (18-30)	0,567
<b>p</b>		0,380	0,749		0,137	0,737		0,853	0,894	
<b>Total</b>										
55-64		26 $\pm$ 2,5 (20-33)	25,4 $\pm$ 2,7 (22-34)	0,084	25,3 $\pm$ 2,6 (18-31)	24,6 $\pm$ 3,5 (19-35)	0,067	26,8 $\pm$ 3,3 (20-35)	26,3 $\pm$ 2,9 (21-33)	0,323
65-74		26,8 $\pm$ 2,9 (22-37)	25,8 $\pm$ 2,3 (21-31)	0,090	26,1 $\pm$ 3 (21-34)	24,6 $\pm$ 2,7 (19-32)	0,012*	27,5 $\pm$ 3,3 (23-43)	27 $\pm$ 2,9 (21-34)	0,696
75-84		26 $\pm$ 2,8 (20-32)	25,2 $\pm$ 3 (20-33)	0,121	24,8 $\pm$ 3,1 (17-31)	24,4 $\pm$ 3,1 (19-33)	0,367	27 $\pm$ 3,3 (22-34)	26,1 $\pm$ 3,5 (19-34)	0,169
$\geq 85$		24 $\pm$ 2,7 (19-31)	24 $\pm$ 2,6 (17-30)	0,814	23,5 $\pm$ 3,1 (19-33)	23,5 $\pm$ 3,1 (16-31)	0,789	24,5 $\pm$ 3,4 (19-34)	24,8 $\pm$ 3 (18-30)	0,487
<b>p<sup>b</sup></b>		<b>0,001</b>	<b>0,008</b>		<b>0,002</b>	0,234		<b>0,003</b>	<b>0,005</b>	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CPI= camada plexiforme interna. Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>b</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela 6.24, é perceptível a grande proximidade da espessura média da **CPI total** e **CPI nasal**, por sexo e grupos etários, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Foi na **região temporal** que foi encontrado um único registo de diferença estatisticamente significativa. A diferença, entre grupo de controlo e DMlp, foi encontrada no sexo masculino ( $p= 0,018$ ) do grupo etário entre os 65-74 anos de idade (Controlo com  $27 \mu\text{m} \pm 3,1$  e DMI com  $24,3 \mu\text{m} \pm 3,3$ ). Neste grupo etário também foram encontradas diferenças segundo o sexo ( $p= 0,021$ ) no grupo de controlo (M  $27 \mu\text{m} \pm 3,1$ ; F  $25,2 \mu\text{m} \pm 2,6$ ).

De forma resumida é visível que a maioria dos valores médios apresentados é semelhante entre os dois grupos em estudo por sexo e idade.

Para estudar as diferenças estatisticamente significativas dos valores totais da CPI ao longo dos grupos etários recorreu-se ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes. Assim, para este estudo foram encontradas as seguintes relações:

- a) Nos valores médios totais da CPI do grupo de controlo verificaram-se diferenças entre o grupo  $\geq 85$  com todos os restantes grupos etários (ordem decrescente  $p=0,013$ ;  $p=0,001$  e  $p=0,014$ );

Em relação ao grupo com DMlp apenas entre os grupos  $\geq 85$  com 65-74 anos ( $p=0,004$ ) foram registadas diferenças estatisticamente significativas;

- b) Nos valores médios da região temporal verificaram-se diferenças entre os grupos  $\geq 85$  com 55-64 ( $p=0,019$ ) e entre os grupos  $\geq 85$  com 65-74 anos de idade ( $p=0,001$ ).

No grupo com DMlp não foram verificadas diferenças ao longo dos grupos etários

- c) Para terminar, na região nasal verificaram-se diferenças novamente entre o grupo  $\geq 85$  com todos os restantes grupos (ordem decrescente  $p=0,009$ ;  $p=0,002$  e  $p=0,020$ ).

No grupo de DMlp verificaram-se apenas diferenças entre os grupos  $\geq 85$  com 65-74 anos de idade ( $p=0,002$ ).

Tabela 6.25: Distribuição da espessura média da CPI (µm) pelos grupos e subgrupos estudados.

CPI	Controlo		p <sup>a</sup>	DMIp				p <sup>b</sup>
	Média ± dp (Min-Max)	Média ± dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	26,6+/-4,3 (18-39)	24,8+/-4,2 (16-42)	<b>0,019</b>	25,7+/-4,5 (18-39)	25,6+/-4,3 (18-39)	24,7+/-4,3 (16-42)	24,8+/-4,2 (16-40)	0,119
<b>T2,5</b>	26,1+/-4,2 (16-39)	24,8+/-4,7 (6-39)	<b>&lt;0,001</b>	26,4+/-4,1 (16-39)	26+/-4,3 (16-37)	24,4+/-4,9 (18-39)	25+/-4,5 (6-37)	<b>0,001</b>
<b>T2</b>	27,3+/-4,4 (18-39)	25,7+/-4,4 (16-39)	<b>&lt;0,001</b>	27,4+/-4,4 (18-39)	27,2+/-4,6 (18-39)	25,5+/-4,1 (16-36)	25,8+/-4,4 (18-39)	<b>0,003</b>
<b>T1,5</b>	27,9+/-4,4 (16-40)	26,3+/-4,8 (16-42)	<b>&lt;0,001</b>	27,9+/-4,4 (16-36)	28+/-4,4 (16-40)	26,2+/-4,3 (18-39)	26,3+/-5 (16-42)	<b>0,001</b>
<b>T1</b>	25,2+/-4,3 (13-36)	24,7+/-4,3 (10-36)	0,267	25,1+/-4,6 (13-36)	25,3+/-4,2 (16-36)	24,4+/-4,3 (13-36)	24,9+/-4,3 (10-36)	0,348
<b>T0,5</b>	18,6+/-3,7 (10-31)	18,6+/-3,7 (10-29)	0,962	19,1+/-4 (10-31)	18,2+/-3,6 (10-26)	18+/-3,6 (10-29)	18,9+/-3,7 (10-29)	0,146
<b>F0</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>N0,5</b>	19,2+/-3,7 (10-31)	18,8+/-4 (10-36)	0,208	19,2+/-3,5 (13-31)	19,4+/-4,1 (10-36)	18,5+/-3,5 (10-29)	18,9+/-4,1 (10-34)	0,539
<b>N1</b>	27,9+/-5,1 (18-53)	27,2+/-4,8 (16-42)	0,121	28,2+/-4,5 (18-39)	27,8+/-5,5 (18-53)	26,6+/-4,7 (16-42)	27,5+/-4,8 (1842)	0,168
<b>N1,5</b>	29,9+/-5,3 (16-47)	29,2+/-4,9 (18-44)	0,180	29,7+/-4,6 (18-39)	29,8+/-5,7 (16-47)	28,6+/-5,4 (18-44)	29,5+/-4,8 (21-44)	0,374
<b>N2</b>	29,1+/-4,9 (18-45)	28+/-4,6 (18-39)	<b>0,022</b>	28,9+/-4,5 (18-42)	29,3+/-5,1 (18-45)	27,2+/-4,8 (18-39)	28,4+/-4,4 (18-39)	<b>0,017</b>
<b>N2,5</b>	27,7+/-4,8 (18-43)	26,7+/-4,9 (10-40)	<b>0,031</b>	27,8+/-4,6 (18-42)	27,8+/-5 (18-43)	26+/-4,9 (10-39)	27+/-5 (18-40)	0,076
<b>N3</b>	26,4+/-4,6 (18-41)	25,8+/-4,7 (13-44)	0,152	26,5+/-4,3 (18-37)	26,3+/-4,8 (16-41)	24,5+/-3,9 (18-34)	26+/-5,1 (13-44)	0,560
<b>Total</b>	25,9+/-2,8 (19-37)	25+/-2,7 (17-34)	<b>0,001</b>	26+/-2,6 (20-33)	25,9+/- 3 (19-37)	24,6+/-2,7 (19-34)	25,2+/-2,7 (17-31)	<b>0,002</b>
<b>ToT</b>	25,1+/-2,9 (17-34)	24,2+/-3,1 (16-35)	<b>&lt;0,001</b>	25,3+/-3,2 (17-33)	25+/-2,9 (18-34)	23,9+/-3,2 (19-35)	24,3+/-3 (16-34)	<b>0,003</b>
<b>ToN</b>	26,7+/-3,4 (19-43)	25,9+/-3,2 (18-34)	<b>0,040</b>	26,7+/-3 (21-35)	26,7+/-3,7 (19-43)	25,4+/-3,2 (18-33)	26,2+/-3,1 (18-34)	<b>0,040</b>

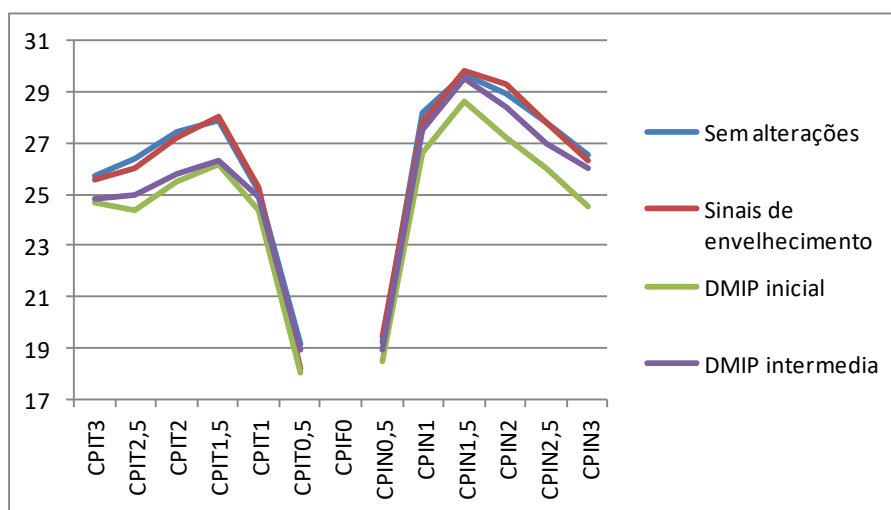
Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CPI= camada plexiforme interna; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.25, e com a visualização da figura 6.6, é perceptível um aumento da espessura média da CPI, de forma centrifuga, até aos T1,5 no grupo de Controlo (27,9 µm +/- 4,4) e aos T1 no grupo com DMIp (24,7 µm +/- 4,3). Este comportamento, mais marcado na região nasal, atinge os valores máximos desta

segmentação em N1,5 (Controlo 29,9  $\mu\text{m}$  +/- 5,3; DMIP 29,2  $\mu\text{m}$  +/- 4,9). A partir desta localização a espessura média começa a decrescer. A espessura média da CPI atinge os seus valores mínimos nas localizações T0,5 (18,6  $\mu\text{m}$  +/- 3,7 Vs. 18,6  $\mu\text{m}$  +/- 3,7) e N0,5 (19,2  $\mu\text{m}$  +/- 3,7 Vs. 18,8  $\mu\text{m}$  +/- 4).

De forma global, os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. Neste sentido a tabela 6.25 em conjunto com a visualização gráfica mostra que as maiores diferenças são encontradas na região temporal (T3:  $p=0,019$ ; T2,5 a T1,5  $p<0,001$ ). Na região nasal apenas foram encontradas diferenças em N2 ( $p=0,022$ ) e em N2,5 ( $p=0,031$ ). As regiões de maiores diferenças foram encontradas na região temporal e com valor  $p$  obtidos mais robustos ( $p<0,001$ ).

**Figura 6.6 Representação gráfica dos valores médios da espessura da camada CPI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.**



**Legenda:** CPI=complexo camada das células ganglionares com camada plexiforme interna; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóveas; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis, para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos, obteve-se os seguintes resultados:

- a) T2,5 entre os subgrupos G3 com G1 ( $p=0,007$ ), e G3 com G2 ( $p=0,002$ );
- b) T2 entre os subgrupos G4 com G1 ( $p=0,041$ ), e G3 com G1 ( $p=0,049$ );
- c) T1,5 entre os subgrupos G4 com G2 ( $p=0,008$ ), G4 com G1 ( $p=0,030$ ), e entre G3 com G2 ( $p=0,047$ );
- d) Na região nasal apenas destacar as diferenças encontradas em N2: G3 com G2 ( $p=0,011$ );
- e) Em relação aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G1 ( $p=0,006$ ) e G4 com G2 ( $p=0,008$ );
- f) Os valores médios nasais revelam apenas uma relação de diferenças estatisticamente significativa entre G3 com G2 ( $p=0,034$ );
- g) Na variável total temporal foram encontradas diferenças nos subgrupos G3 com G2 ( $p=0,028$ ) e G3 com G1 ( $p=0,016$ ).



Tabela 6.26 Distribuição da espessura média da CNI ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

CNI		total			Temporal			Nasal		
Grupo etário	Sexo	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	46,3+/-3,4 (38-53)	45,1+/-3,8 (38-52)	0,172	45,8+/-3,7 (38-56)	44,4+/-4,7 (36-55)	0,138	46,7+/-4 (38-55)	45,9+/-4 (38-54)	0,533
	F	44,2+/-3,5 (37-52)	43,2+/-3 (38-51)	0,249	42,7+/-4 (34-53)	41,9+/-3,4 (36-49)	0,329	45,4+/-3,8 (39-52)	44,4+/-3,6 (38-52)	0,230
	<b>p</b>	0,013*	0,039*		0,003*	0,031*		0,287	0,141	
65-74	M	45+/-3,2 (40-53)	43,3+/-3,4 (37-50)	0,243	44+/-3,4 (38-53)	43,3+/-3,7 (35-49)	0,972	46,2+/-3,7 (41-57)	43,8+/-4,6 (36-53)	0,067
	F	43,6+/-3,3 (38-52)	42,8+/-2,9 (36-48)	0,867	42,6+/-4,3 (37-53)	41,7+/-2,9 (35-48)	0,620	44,9+/-3,2 (39-54)	44,1+/-3,7 (36-51)	0,548
	<b>p</b>	0,041*	0,519		0,086	0,032*		0,198	0,649	
75-84	M	43,9+/-3,4 (39-50)	41,4+/-4,6 (30-49)	<b>0,041</b>	43,8+/-3,5 (36-50)	40,4+/-4,4 (30-47)	<b>0,008</b>	44,5+/-3,9 (38-52)	42,6+/-5,6 (30-54)	0,186
	F	41,9+/-4 (31-52)	40,8+/-3,3 (34-47)	0,241	41,6+/-4,5 (31-54)	39,6+/-3,6 (32-50)	<b>0,039</b>	42,4+/-4,4 (32-51)	42,1+/-3,9 (33-50)	0,686
	<b>p</b>	0,049*	0,544		0,028*	0,301		0,084	0,781	
$\geq 85$	M	46,6+/-5,2 (40-53)	42,8+/-5,8 (35-53)	0,109	46,2+/-6,1 (38-53)	41,7+/-5,3 (33-50)	0,051	47,1+/-4,7 (40-53)	44,2+/-6,7 (36-57)	0,191
	F	42,5+/-3,7 (36-51)	41,1+/-3,2 (35-51)	0,193	41,9+/-3,7 (34-48)	39,9+/-3,7 (31-51)	0,051	43,2+/-5,1 (34-54)	42,2+/-3,5 (34-51)	0,501
	<b>p</b>	0,060	0,409		0,101	0,269		0,086	0,538	
<b>Total</b>										
55-64		45+/-3,6 (37-53)	44+/-3,5 (38-52)	0,107	44+/-4,1 (34-56)	43+/-4,2 (36-55)	0,106	45,9+/-3,9 (38-55)	45,1+/-3,8 (38-54)	0,225
65-74		44,3+/-3,3 (38-53)	43+/-3 (36-50)	0,151	43,3+/-3,9 (37-53)	42,1+/-3,2 (35-49)	0,183	45,5+/-3,5 (39-57)	44+/-3,9 (36-53)	0,068
75-84		42,8+/-3,9 (31-56)	41+/-3,8 (30-49)	<b>0,013</b>	42,6+/-4,2 (31-54)	39,9+/-3,9 (30-50)	<b>0,001</b>	43,3+/-4,3 (32-52)	42,3+/-4,6 (30-54)	0,165
$\geq 85$		44,1+/-4,7 (36-53)	41,6+/-4,2 (35-53)	<b>0,026</b>	43,5+/-5,1 (34-53)	40,5+/-4,3 (31-51)	<b>0,007</b>	44,7+/-5,2 (34-54)	42,8+/-4,8 (34-57)	0,081
<b>p<sup>b</sup></b>		<b>0,016</b>	<b>&lt;0,001</b>		0,381	<b>&lt;0,001</b>		<b>0,010</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CNI= camada nuclear interna. Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>b</sup> = valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela 6.26 é perceptível a ligeira proximidade da espessura média da CNI total, por sexo e faixas etárias, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp. Para estes valores apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no grupo etário dos 75-84 anos de idade (sexo masculino p=0,041). Nestes participantes verificaram-se respetivamente entre controlo e DMIp os seguintes valores 43,9  $\mu\text{m}$  +/- 3,4 e 41,4  $\mu\text{m}$  +/- 4,6.

Ainda na espessura total, o sexo masculino apresentou, em relação ao sexo feminino, valores médios superiores na espessura da CNI com significado estatístico em todas as faixas etárias < a 85 anos de idade. Entre os 55-64 anos de idade verificaram-se diferenças entre o sexo no grupo de controlo (0,013) mas também com DMlp ( $p=0,039$ ). Entre os 65-74 anos de idade as diferenças ocorreram apenas no grupo de controlo (0,041) e entre os 75-84 também no grupo de controlo ( $p=0,049$ )

Foi ao nível da espessura média da CNI na **região temporal**, em particular entre os 75-84 anos de idade, que foram encontradas diferenças significativas no sexo masculino ( $p=0,008$  Controlo  $43,8 \mu\text{m} \pm 3,5$  e DMlp  $40,4 \mu\text{m} \pm 4,4$ ) e no sexo feminino ( $p=0,039$ ; Controlo  $41,6 \mu\text{m} \pm 4,5$  e DMlp  $39,6 \mu\text{m} \pm 3,6$ ). Na **região temporal**, à semelhança do padrão relativo aos valores médios totais, encontraram-se entre os 55-64 anos de idade diferenças estatisticamente significativas entre sexos no grupo de controlo ( $p=0,003$ ) mas também com DMlp ( $p=0,031$ ). Entre os 65-74 anos de idade as diferenças ocorreram apenas no grupo DMlp ( $p=0,032$ ), e entre os 75-84 apenas no grupo de controlo ( $p=0,028$ ). Na **região nasal** foram obtidos valores que pouca diferença têm entre os grupos estudados. Nesta variável não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre controlo e DMlp nem entre o sexo.

Recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes, comparando os valores médios da CNI ao longo dos grupos etários, encontraram-se as seguintes diferenças:

- a) Em relação aos valores totais no grupo de controlo verificaram-se diferenças entre os 75-84 com o grupo de 55-64 anos de idade ( $p=0,009$ );  
Já em relação ao grupo com DMlp apenas nos grupos  $\geq 85$  com 75-84 e entre 65-74 com 55-64 não foram verificadas diferenças;
- b) Em relação aos valores totais temporais não foram encontradas diferenças no grupo de controlo. Já no grupo com DMlp, apenas não foram verificadas entre os grupos  $\geq 85$  com 75-84 e entre 65-74 com 55-64;
- c) Na região nasal relativamente ao grupo de controlo, foram identificadas diferenças entre os 75-84 e 55-64 anos de idade ( $p=0,008$ ). Já em relação ao grupo com DMlp foram encontradas diferenças entre os 75-84 com 65-74 ( $p=0,003$ ) e entre  $\geq 85$  com 55-64 ( $p=0,012$ ).

Tabela 6.27 Distribuição da espessura média da CNI ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

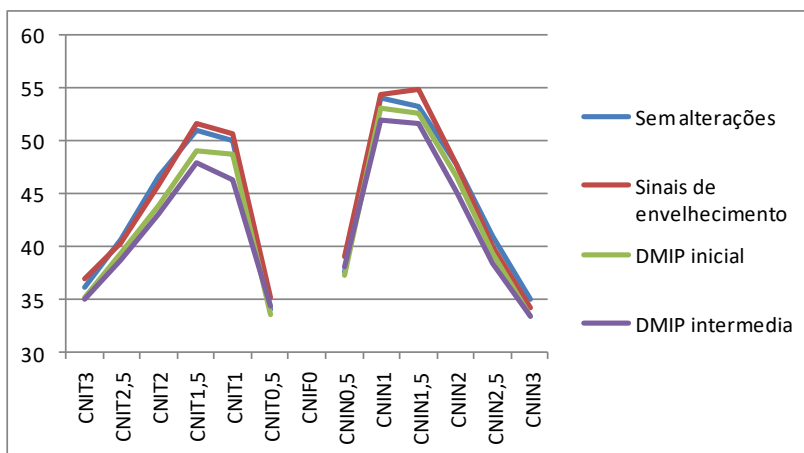
CNI	Controlo		$p^a$	DMIp				$p^b$
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	36,5+/-5,3 (23-52)	35,1+/-4,8 (21-52)	<b>0,005</b>	36,1+/-6 (23-52)	36,9+/-4,9 (23-49)	35,1+/-5 (21-47)	35+/-4,8 (23-52)	<b>0,016</b>
<b>T2,5</b>	40,5+/-5 (29-57)	38,9+/-5,5 (26-55)	<b>0,002</b>	40,6+/-5,5 (31-57)	40,4+/-4,7 (29-55)	39,3+/-5,6 (56-55)	38,7+/-5,5 (26-52)	<b>0,027</b>
<b>T2</b>	46,1+/-5,4 (31-63)	43,4+/-5,9 (26-60)	<b>&lt;0,001</b>	46,7+/-5,9 (31-63)	45,8+/-4,9 (32-60)	43,9+/-6 (26-60)	43,1+/-5,9 (31-60)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T1,5</b>	51,4+/-6,2 (31-76)	48,3+/-6,4 (29-68)	<b>&lt;0,001</b>	51+/-6,1 (31-70)	51,6+/-6,2 (39-76)	49+/-6,2 (36-68)	48+/-6,6 (29-68)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T1</b>	50,5+/-6,5 (29-68)	47,2+/-7,1 (29-68)	<b>&lt;0,001</b>	50+/-6,2 (36-65)	50,7+/-6,7 (29-68)	48,8+/-7,3 (31-68)	46,3+/-6,9 (29-68)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T0,5</b>	34,6+/-8,5 (16-81)	34,1+/-8 (16-60)	0,720	34+/-7,4 (21-55)	35,1+/-9,1 (16-81)	33,5+/-9,2 (16-57)	34,3+/-7,4 (18-60)	0,670
<b>F0</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>N0,5</b>	38,3+/-9,3 (21-76)	37,9+/-9 (18-65)	0,913	37,6+/-8,1 (21-70)	39+/-10,1 (21-76)	37,2+/- 10,1 (18-65)	38,1+/-8,3 (21-60)	0,591
<b>N1</b>	54,3+/-6,7 (39-80)	52,3+/-7,4 (31-83)	<b>0,011</b>	54+/-6,8 (39-80)	54,4+/-6,6 (39-76)	53,1+/-7,6 (31-70)	51,9+/-7,3 (34-83)	<b>0,023</b>
<b>N1,5</b>	54,1+/-6,2 (29-75)	52,1+/-6,1 (34-70)	<b>&lt;0,001</b>	53,2+/-5,5 (39-65)	54,8+/-6,7 (29-75)	52,6+/-5,5 (42-68)	51,6+/-6,4 (34-70)	<b>0,001</b>
<b>N2</b>	47,7+/-6,3 (31-63)	45,8+/-6,3 (26-65)	<b>0,001</b>	47,7+/-6,1 (34-62)	47,8+/-6,4 (31-63)	46,7+/-6,8 (26-65)	45,2+/-6 (31-65)	<b>0,002</b>
<b>N2,5</b>	40,3+/-5,4 (23-59)	38,8+/-6,2 (23-60)	<b>0,007</b>	41+/-5,2 (31-52)	40+/-5,6 (23-59)	39,3+/-6,8 (23-60)	38,4+/-6 (23-55)	<b>0,009</b>
<b>N3</b>	34,4+/-5,7 (21-47)	33,5+/-5,9 (16-49)	<b>0,077</b>	35+/-5,9 (21-47)	34,2+/-5,6 (21-47)	33,4+/-6,1 (18-48)	33,4+/-5,9 (16-49)	0,145
<b>Total</b>	44,1+/-3,8 (31-53)	42,3+/-3,8 (30-53)	<b>&lt;0,001</b>	44+/-3,5 (36-53)	44,2+/-4 (31-53)	42,7+/-4,2 (34-53)	42+/-3,6 (30-52)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ToT</b>	43,3+/-4,2 (31-56)	41,2+/-4,1 (30-55)	<b>&lt;0,001</b>	43,1+/-4,1 (34-54)	43,4+/-4,2 (31-56)	41,6+/-4,5 (33-55)	40,9+/-3,9 (30-50)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ToN</b>	44,9+/-4,2 (32-57)	43,4+/-4,4 (30-57)	<b>&lt;0,001</b>	44,8+/-3,7 (35-53)	45+/-4,5 (32-57)	43,7+/-4,6 (34-57)	43,1+/-4,2 (30-56)	<b>0,001</b>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CNI= camada nuclear interna; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.27 nota-se um aumento médio da CNI, centrífugo, até aos T1,5 (Controlo 51,4  $\mu\text{m}$  +/- 6,2; DMIp 48,3  $\mu\text{m}$  +/- 6,4). O mesmo ocorre na região nasal cujo valor máximo surge mais cedo, próximo da localização N1, e obtendo maiores valores (Controlo 54,3  $\mu\text{m}$  +/- 6,7; DMIp 52,3  $\mu\text{m}$  +/- 7,4). A partir destas localizações a espessura diminui atingindo valores mínimos em T3 (36,5  $\mu\text{m}$  +/- 5,3 Vs 35,1  $\mu\text{m}$  +/- 4,8) e N3 (34,4  $\mu\text{m}$  +/- 5,7 Vs. 33,5  $\mu\text{m}$  +/- 5,9).

O perfil global desta camada também pode ser observado na figura 6.7, onde é perceptível que os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença (maior evidência na região temporal). Complementando com os valores da tabela 6.27, confirma-se algumas particularidades do perfil da CNI mostrando que as diferenças com maior significado estatístico são encontradas na região temporal (com três localizações entre T2 e T1). Ainda na região temporal verifica-se que apenas a localização T0,5 não apresenta diferenças estatisticamente significativas. Na região nasal foram encontradas 4 localizações com diferenças estatisticamente significativas. Foram em N1 ( $p=0,01$ ), N1,5 ( $p<0,001$ ), N2 ( $p=0,001$ ) e N2,5 ( $p=0,007$ ).

Figura 6.7 Representação gráfica da espessura média da CNI ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



Legenda: CNI=camada nuclear interna; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis, para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos, obteve-se os seguintes resultados pelas localizações estudadas:

- a) T3 verificaram-se diferenças entre G4 com G2 ( $p=0,019$ );
- b) T2,5 verificaram-se diferenças entre G4 com G2 ( $p=0,042$ );
- c) T2 verificaram-se diferenças entre G4 com G2 ( $p<0,001$ ), G4 com G1 ( $p<0,001$ ), entre G3 com G2 ( $p=0,048$ ), e G3 com G1 ( $p=0,012$ );
- d) T1,5 verificaram-se diferenças entre G4 com G2 ( $<0,001$ ), G4 com G1 ( $p=0,014$ ) e de G3 com G2 ( $0,039$ );
- e) T1 verificaram-se diferenças entre os subgrupos G4 com G1 ( $p=0,001$ ), e G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- f) N1 verificaram-se diferenças entre G4 com G2 ( $p=0,022$ );
- g) N1,5 entre os subgrupos G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,048$ );
- h) N2 entre os subgrupos G4 com G2 ( $p=0,003$ ), e com G4 com G1 ( $p=0,044$ );
- i) N2,5 entre G4 com G1 ( $p=0,007$ );
- j) Relativamente aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G1 ( $p=0,001$ ) e com G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- k) Os valores médios nasais revelam relações diferenças estatisticamente significativas entre G4 com G2 ( $p=0,002$ ) e com G4 com G1 ( $p=0,017$ );
- l) Na variável total temporal, onde foram encontradas maiores diferenças e com maior evidência estatística, verificaram-se diferenças entre G4 com G1 ( $p=0,002$ ), com G4 com G2 ( $p<0,001$ ); e G3 com G2 ( $p=0,016$ ).

Tabela 6.28 Distribuição da espessura média da CPE ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

CPE										
Grupo etário		Total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	14,8+/-1,7 (12-19)	14,7+/-2,1 (12-23)	0,681	14+/-1,7 (11-18)	13,7+/-1,4 (12-18)	0,457	15,5+/-2 (13-20)	15,9+/-3,3 (12-29)	0,883
	F	15,4+/-2,2 (13-26)	14,6+/-1,6 (11-18)	0,115	15+/-3 (12-31)	14+/-1,8 (10-19)	0,089	16,1+/-1,8 (13-20)	15,3+/-1,9 (12-19)	0,147
<b>p</b>		0,192	0,575		0,136	0,463		0,152	0,980	
65-74	M	15,6+/-2,4 (12-23)	14,5+/-1,4 (12-17)	0,186	14,7+/-2,2 (11-19)	13,7+/-1,5 (11-16)	0,164	16,6+/-3 (13-26)	15,6+/-1,9 (13-20)	0,339
	F	15,3+/-2,2 (12-20)	14,7+/-1,8 (11-22)	0,381	14,5+/-2,1 (11-19)	13,9+/-1,7 (11-18)	0,190	16,3+/-2,6 (13-22)	15,7+/-2,5 (11-26)	0,453
<b>p</b>		0,678	0,820		0,730	0,923		0,667	0,876	
75-84	M	14,9+/-3,2 (12-28)	14,7+/-2,4 (10-19)	0,729	14,2+/-3,4 (11-28)	13,9+/-2,1 (11-16)	0,793	15,6+/-3,3 (13-28)	15,6+/-3,4 (9-24)	0,884
	F	14,9+/-1,6 (13-18)	15,5+/-2,3 (12-21)	0,373	14,3+/-1,5 (12-17)	14,6+/-2,1 (12-21)	0,692	16+/-2,2 (12-21)	16,5+/-2,9 (11-24)	0,546
<b>p</b>		0,207	0,219		0,117	0,106		0,193	0,224	
$\geq 85$	M	15,1+/-1,4 (14-17)	13,4+/-1 (12-16)	<b>0,002</b>	14,5+/-1,3 (12-17)	12,9+/-1,1 (11-15)	<b>0,003</b>	15,8+/-2,1 (13-19)	14,3+/-1,8 (12-18)	0,072
	F	14,6+/-1,4 (12-17)	14,3+/-1,7 (12-18)	0,475	14+/-1,6 (11-17)	13,6+/-1,3 (11-16)	0,406	15,1+/-1,6 (12-17)	15,1+/-2,2 (12-21)	0,728
<b>p</b>		0,400	0,055		0,359	0,068		0,453	0,160	
<b>Total</b>		15,2+/-2 (12-26)	14,7+/-1,8 (11-23)	0,094	14,6+/-2,6 (11-31)	13,9+/-1,6 (10-19)	0,057	15,9+/-1,9 (13-20)	15,6+/-2,6 (12-29)	0,231
<b>55-64</b>		15,4+/-2,3 (12-23)	14,7+/-1,7 (11-22)	0,107	14,6+/-2,1 (11-19)	13,8+/-1,6 (11-18)	0,054	16,5+/-2,8 (13-26)	15,6+/-2,3 (11-26)	0,196
<b>65-74</b>		14,9+/-2,4 (12-28)	15,2+/-2,4 (10-21)	0,287	14,2+/-2,5 (11-28)	14,4+/-2,1 (11-21)	0,470	15,8+/-2,7 (12-28)	16,2+/-3,1 (9-24)	0,509
<b>75-84</b>		14,8+/-1,4 (12-17)	14,1+/-1,6 (12-18)	<b>0,027</b>	14,2+/-1,5 (11-17)	13,4+/-1,3 (11-16)	<b>0,019*</b>	15,4+/-1,8 (12-19)	14,9+/-2,1 (12-21)	0,176
<b>p<sup>b</sup></b>		0,378	<b>0,010</b>		0,454	0,067		0,501	0,057	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CPE= camada plexiforme externa. Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>b</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela 6.28, é perceptível a ligeira proximidade, embora sem significado estatístico, da espessura média da CPE total, por sexo e grupo etário, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp. Neste sentido a exceção foi encontrada no sexo masculino no grupo etário  $\geq 85$  anos de idade ( $p=0,002$ ) onde se verificaram respetivamente, entre controlo e DMIp, os seguintes valores  $15,1 \mu\text{m} +/-1,4$  e  $13,4 \mu\text{m} +/-1$ .

Ainda na espessura total da CPE o sexo masculino apresentou, em relação ao sexo feminino, valores médios ligeiramente superiores embora sem significado estatístico. No entanto, no grupo com DMlp todos os grupos etários, com exceção entre 55-64 anos de idade, mostraram valores médios superiores no sexo feminino.

Em relação aos valores médios da CPE nasal não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre controlo e DMlp nem entre sexos. No entanto destaca-se um padrão já referido onde todos os grupos etários, com exceção dos 55-64 anos de idade, revelam valores médios superiores no sexo feminino (aspeto mais marcado na presença de doença).

Foi ao nível da espessura média da CPE na região temporal, em particular acima dos 85 anos de idade, que foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de controlo e DMlp. As diferenças encontradas foram no sexo masculino ( $p=0,003$  Controlo  $14,5 \pm 1,3$  e DMlp  $12,9 \pm 1,1$ ). Nesta região, e novamente sem significado estatístico, destaca-se um padrão já referido ao nível do grupo DMlp onde são encontrados valores médios superiores no sexo feminino.

Comparando a espessura média da CPE total ao longo dos grupos etários, através do teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes, apenas encontradas diferenças no grupo de DMlp entre o grupo >85 com 75-84 ( $p=0,006$ )

Nas restantes regiões não se verificaram diferenças entre os valores médios da CPE em nenhuma localização ao longo dos grupos etários.

Tabela 6.29 Distribuição da espessura média da CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

CPE	Controlo		$p^a$	DMIp				$p^b$
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	14,8+/-2,7 (8-23)	14,3+/-2,5 (8-24)	<b>0,006</b>	15,1+/-2,9 (8-23)	14,7+/-2,6 (8-21)	14,2+/-2,5 (10-23)	14,3+/-2,6 (8-24)	0,055
<b>T2,5</b>	14,4+/-2,2 (10-21)	14,4+/-2,4 (10-23)	0,696	14,6+/-2,5 (10-21)	14,4+/-2,1 (10-20)	14,3+/-2,6 (10-23)	14,4+/-2,4 (10-22)	0,798
<b>T2</b>	14,9+/-2,6 (10-23)	14,5+/-2,5 (10-24)	0,172	15+/-2,7 (10-23)	14,8+/-2,5 (10-21)	14,5+/-2,3 (10-21)	14,5+/-2,7 (10-24)	0,546
<b>T1,5</b>	14,9+/-2,6 (10-23)	14,5+/-2,5 (10-24)	<b>0,046</b>	15,1+/-2,8 (10-23)	14,8+/-2,5 (10-23)	14,7+/-2,3 (10-23)	14,4+/-2,6 (10-24)	0,147
<b>T1</b>	14,1+/-2,6 (8-26)	13,7+/-2,8 (8-23)	0,069	14,2+/-2,5 (10-21)	14,1+/-2,7 (8-26)	13,9+/-2,5 (10-22)	15,5+/-2,9 (8-23)	0,130
<b>T0,5</b>	11,6+/-2,4 (8-21)	11,4+/-2,2 (8-18)	0,527	11,4+/-2 (8-16)	11,7+/-2,6 (8-21)	11,6+/-2,2 (8-18)	11,3+/-2,2 (8-18)	0,701
<b>F0</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>N0,5</b>	12,3+/-2,8 (6-22)	11,7+/-2,6 (8-21)	<b>0,007</b>	12,2+/-2,5 (8-19)	12,5+/-3 (6-22)	11,5+/-2,2 (8-18)	11,7+/-2,9 (8-21)	0,065
<b>N1</b>	15,8+/-3,1 (10-41)	15,5+/-3,4 (8-26)	0,147	15,5+/-2,8 (10-23)	16+/-3,3 (10-41)	15,3+/-3,4 (10-26)	15,5+/-3,4 (8-26)	0,201
<b>N1,5</b>	16,6+/-3,3 (10-31)	16,2+/-3,4 (8-37)	0,265	16,6+/-3 (13-29)	16,6+/-3,4 (10-31)	15,9+/-2,8 (10-28)	16,3+/-3,7 (8-37)	0,520
<b>N2</b>	16,6+/-2,9 (10-26)	16,5+/-3,8 (8-47)	0,301	16,5+/-3,3 (10-26)	16,7+/-2,6 (13-23)	16,3+/-3,1 (10-29)	16,6+/-4,1 (8-47)	0,540
<b>N2,5</b>	16,5+/-3 (10-30)	16,2+/-3,4 (10-31)	0,421	16,2+/-3 (11-26)	16,7+/-3,1 (10-30)	16,5+/-3,4 (10-29)	16,1+/-3,3 (10-31)	0,294
<b>N3</b>	16,7+/-3,2 (10-26)	16,7+/-3,7 (10-32)	0,423	16,7+/-3 (13-26)	16,8+/-3,4 (10-26)	16,9+/-4,3 (10-32)	16,5+/-3,2 (10-28)	0,751
<b>Total</b>	15,1+/-2,1 (12-28)	14,6+/-1,9 (10-23)	<b>0,014</b>	15+/-1,8 (12-20)	15,2+/-2,3 (12-28)	14,6+/-1,8 (11-20)	14,6+/-2 (10-23)	0,075
<b>ToT</b>	14,3+/-2,3 (11-31)	13,8+/-1,8 (10-21)	<b>0,008</b>	14,2+/-1,9 (11-19)	14,3+/-2,5 (11-31)	13,9+/-1,7 (11-20)	13,7+/-1,8 (10-21)	0,055
<b>ToN</b>	15,8+/-2,4 (12-28)	15,5+/-2,6 (9-29)	0,074	15,6+/-2,3 (12-22)	16+/-2,5 (12-28)	15,4+/-2,5 (11-24)	15,4+/-2,7 (9-29)	0,161

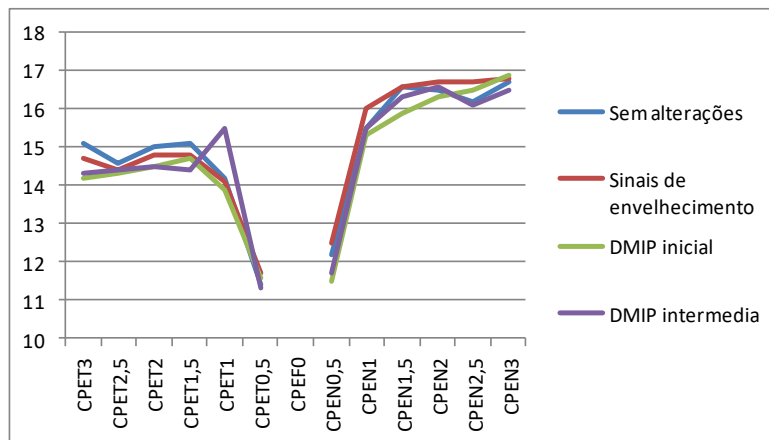
Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CPE= camada plexiforme externa; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Em relação à tabela 6.28, e pela observação da figura 6.8, pode observar-se que o perfil desta segmentação apresenta valores médios superiores na região nasal, onde apresenta um aumento da espessura centrífuga até aos N2 (Controlo 16,6 +/- 2,9; DMIp 16,5 +/- 3,8), e mantem-se relativamente contante até à localização N3 onde são encontrados os valores máximos (controlo 16,7  $\mu\text{m}$  +/- 3,2 DMIp 16,7  $\mu\text{m}$  +/- 3,7).



Padrão semelhante é encontrado na região temporal atingindo valor crescimento máximo em T2 (14,9  $\mu\text{m}$  +/- 2,6 DMIP 14,5  $\mu\text{m}$  +/- 2,5). Os valores mínimos foram encontrados em T1 (controlo 11,6  $\mu\text{m}$  +/- 2,5 DMIP 11,4  $\mu\text{m}$  +/- 2,2) e N1 (12,3  $\mu\text{m}$  +/-2,8 DMIP 11,7  $\mu\text{m}$  +/- 2,6).

Figura 6.8 Representação gráfica da espessura média da CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



Legenda: CPE=camada plexiforme externa; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

De forma global os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. A tabela 6.29 mostra que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em T3 (p=0,006) e T1,5 (p=0,046). Na região nasal foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em N0,5 (p=0,007).

Em relação ao estudo da CPE pelos subgrupos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhuma localização. Relações moderadas foram encontradas na localização T3 e N0,5.

Tabela 6.30 Distribuição da espessura média do complexo CNE\_CPE ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

CNE_CPE										
Grupo etário		Total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	93,6+/-6,8 (82-107)	91,8+/-6,8 (82-107)	0,253	90,3+/-6,8 (81-108)	90,5+/-7,2 (80-110)	0,846	92,2+/-6,6 (80-107)	89+/-67 (76-106)	0,116
	F	91,2+/-5,4 (81-104)	91,2+/-7,3 (77-110)	0,976	90,7+/-6,5 (78-107)	90+/-7,5 (76-104)	0,833	88,8+/-6,3 (76-102)	89,8+/-8 (70-110)	0,699
<b>p</b>		0,118	0,934		0,683	0,908		0,054	0,592	
65-74	M	92,6+/-6,7 (83-108)	92,3+/-8,9 (79-113)	0,899	90,7+/-7,7 (78-110)	90,1+/-8,4 (79-106)	0,917	90,1+/-6,3 (82-108)	90,9+/-9,7 (78-115)	0,737
	F	89,1+/-5,2 (81-99)	86,6+/-6,9 (62-99)	0,162	87,7+/-5,4 (80-103)	85,4+/-8,8 (48-98)	0,437	88+/-7 (75-105)	86+/-7,3 (66-98)	0,465
<b>p</b>		<b>0,041</b>	<b>0,030</b>		0,114	0,101		0,114	0,122	
75-84	M	90,3+/-6,7 (81-113)	87,8+/-8,1 (68-101)	0,496	87,9+/-6,9 (80-109)	86+/-8,1 (67-100)	0,967	89,2+/-7,1 (78-111)	85,7+/- 11,3 (62-103)	0,427
	F	86,7+/-5,5 (71-96)	85,5+/-6,6 (72-100)	0,341	85,5+/-5,6 (72-96)	83,7+/-6,9 (73-102)	0,192	85,4+/-6,1 (67-98)	85,2+/-7,2 (72-101)	0,717
<b>p</b>		0,067	0,157		0,366	0,134		0,064	0,545	
$\geq 85$	M	96,1+/-6,1 (88-105)	90,3+/-7,2 (80-103)	<b>0,040</b>	93,7+/-6,3 (82-102)	88,3+/-6,8 (76-101)	0,051	93,4+/-6,2 (81-100)	87,3+/-9,6 (70-101)	0,160
	F	87,9+/-8,3 (75-106)	84,8+/-7,5 (64-98)	0,319	87,1+/-8,7 (74-109)	83,8+/-8,8 (52-97)	0,315	85,7+/-8,7 (69-103)	84+/-7,7 (67-99)	0,586
<b>p</b>		<b>0,012</b>	<b>0,022</b>		<b>0,028</b>	0,058		<b>0,023</b>	0,110	
<b>Total</b>										
55-64		92,2+/-6 (81-107)	91,5+/-7,1 (77-110)	0,438	90,6+/-6,6 (78-108)	90,2+/-7,3 (76-110)	0,804	90,2+/-6,5 (76-107)	89,4+/-8 (70-110)	0,416
65-74		90,8+/-6,2 (81-108)	88,2+/-7,9 (62-113)	<b>0,044</b>	89,2+/-6,8 (78-110)	86,7+/-8,9 (48-106)	0,193	89,5+/-6,8 (75-108)	87,4+/-8,2 (66-115)	0,145
75-84		88,2+/-6,3 (71-113)	86,3+/-7,2 (68-101)	0,161	86,5+/-6,3 (72-109)	84,5+/-7,4 (67-102)	0,208	87+/-6,8 (67-111)	85,4+/-8,8 (62-103)	0,318
$\geq 85$		91,1+/-8,4 (75-106)	86,4+/-7,8 (64-103)	<b>0,023</b>	89,7+/-8,3 (74-109)	85,1+/-8,5 (52-101)	<b>0,035</b>	88,7+/-8,6 (69-103)	85,1+/-8,4 (67-101)	0,082
<b>p<sup>b</sup></b>		<b>0,008</b>	<b>0,001</b>		<b>0,010</b>	<b>0,001</b>		0,081	0,053	

Legenda: Valor significante aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CNE\_CPE=completo formado pela camada nuclear externa com a camada plexiforme externa; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>b</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.30 é perceptível a ligeira proximidade da espessura média do complexo **CNE\_CPE total**, por sexo e faixas etárias, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp. Na maioria das faixas etárias não foram encontrados diferenças estatisticamente significativas entre grupo de controlo e DMIp. Verificou-se apenas uma exceção no grupo etário  $\geq 85$  anos de idade no sexo masculino ( $p=0,040$ ) onde se verificaram respetivamente entre controlo e DMIp os seguintes valores  $96,1 \mu\text{m} \pm 6,1$  e  $90,3 \mu\text{m} \pm 7,2$ .

Em relação às diferenças de espessura média entre sexos foram encontradas diferenças entre os 65-74 anos de idade (controlo  $p=0,041$ ; DMlp  $p= 0,030$ ) e em  $\geq 85$  anos de idade (controlo  $p=0,012$ ; DMlp  $p= 0,022$ ).

Os valores médios do complexo CNE\_CPE nasal e temporal não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre controlo e DMlp.

No que diz respeito às diferenças de espessura média do complexo CNE\_CPE por sexo foram encontradas alterações estatisticamente significativas apenas nos grupos de controlo ( $\geq 85$  anos total nasal com  $p=0,023$  e total temporal com  $p=0,028$ ).

Recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes foram encontradas diferenças nos valores totais do complexo CNE\_CPE no grupo de controlo entre os 75-84 com o grupo de 55-64 anos de idade ( $p=0,004$ ). No grupo com DMlp verificaram-se diferenças nos grupos etários 75-84 com 55-64 ( $p=0,002$ ) e entre  $\geq 85$  com 55-64 anos de idade ( $p=0,005$ ).

Em relação à região temporal foram encontradas diferenças no grupo de controlo entre os grupos etários 75-84 com 55-64 ( $p=0,001$ ) e nos grupos  $\geq 85$  com 55-64 anos de idade ( $p=0,009$ ). No grupo com DMlp foram identificadas diferenças entre os 75-84 e 55-64 anos de idade ( $p=0,006$ ).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na espessura média do complexo em estudo entre os vários grupos etários relativamente à região nasal (controlo e DMlp).

Tabela 6.31 Distribuição da espessura média do complexo CNE\_CPE (µm) pelos grupos e subgrupos estudados.

CNE_CPE	Controlo			DMIp				p <sup>b</sup>
	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMIp Média ± dp (Min-Max)	p <sup>a</sup>	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	70,4+/-9,7 (52-170)	69,2+/-8,3 (41-117)	0,225	69,9+/-5,9 (60-80)	70,7+/-11,4 (52-170)	70,1+/-8,6 (55-117)	68,8+/-8,1 (41-91)	0,530
<b>T2,5</b>	75,1+/-7,4 (57-104)	73,6+/-9,7 (29-101)	0,232	75+/-6,7 (57-91)	73,3+/-8 (57-104)	74,3+/-8,6 (55-101)	73+/-10,2 (29-96)	0,536
<b>T2</b>	82,5+/-10,6 (62-183)	80,1+/-10,1 (31-110)	0,167	81,3+/-7,2 (65-99)	83,4+/-12,2 (62-183)	81,4+/-9 (60-110)	79,3+/-10,6 (31-107)	0,228
<b>T1,5</b>	91,5+/-7,8 (73-120)	89,2+/-10,9 (42-115)	0,061	91+/-7 (75-107)	92+/-8,4 (73-120)	89,4+/-9 (73-112)	89+/-11,7 (42-115)	0,180
<b>T1</b>	101,7+/-8,3 (76-120)	98,3+/-13,2 (44-128)	<b>0,036</b>	100,4+/-8,4 (76-120)	102,5+/-8,3 (83-120)	100,8+/-10,1 (73-128)	96,9+/-14,5 (44-123)	<b>0,037</b>
<b>T0,5</b>	111,9+/-9,1 (88-140)	108,1+/- 15,4 (50-141)	<b>0,021</b>	109,8+/-8,3 (91-133)	113,6+/-9,5 (88-140)	109,4+/-12,4 (65-135)	107+/-16,7 (50-141)	<b>0,002</b>
<b>F0</b>	110,7+/- 17,3 (68-167)	105,4+/- 20,4 (41-168)	<b>0,007</b>	109,8+/-15 (68-145)	111,7+/- 19,1 (73-167)	106+/-16,7 (72-152)	104,5+/- 21,9 (41-168)	0,053
<b>N0,5</b>	112,9+/- 10,1 (81-138)	110,1+/- 14,6 (54-148)	<b>0,036</b>	111,7+/-9,7 (96-143)	114,1+/- 10,5 (81-137)	111,1+/-11,3 (81-138)	109,3+/-16 (54-148)	<b>0,015</b>
<b>N1</b>	101,2+/-9,3 (58-126)	98,8+/-12,3 (65-143)	<b>0,020</b>	100,2+/-7,7 (81-117)	102+/-10 (58-126)	101+/-9,1 (83-138)	97,4+/-13,6 (65-143)	<b>0,008</b>
<b>N1,5</b>	93,3+/-10,5 (60-188)	90,5+/-10,4 (52-120)	<b>0,011</b>	92+/-6,7 (76-105)	94,2+/-12,2 (60-188)	92+/-8,9 (73-120)	89,7+/-11,1 (52-114)	<b>0,029</b>
<b>N2</b>	83,4+/-7,5 (60-107)	81,8+/-9,8 (55-110)	<b>0,009</b>	83,8+/-7 (65-99)	83,2+/-8 (60-107)	82+/-9 (57-110)	81,7+/-10,2 (55-105)	0,329
<b>N2,5</b>	74,4+/-7,9 (52-94)	72,9+/-10,7 (26-106)	0,157	74,7+/-8 (60-92)	74,4+/-8,2 (52-94)	73,9+/-11,5 (26-106)	72,2+/-10,2 (31-105)	0,315
<b>N3</b>	68,1+/-9,1 (36-91)	65,7+/-10,4 (26-91)	<b>0,014</b>	68,8+/-9,1 (36-84)	67,7+/-9,2 (42-91)	66,1+/-10,7 (26-89)	65,3+/-10,1 (31-91)	<b>0,036</b>
<b>Total</b>	90,6+/-6,6 (71-113)	87,9+/-7,7 (62-113)	<b>&lt;0,001</b>	89,9+/-5,7 (76-105)	91,1+/-7,3 (71-113)	89,1+/-7,1 (75-113)	87,2+/-7,7 (62-110)	<b>0,001</b>
<b>ToT</b>	88,9+/-6,9 (72-110)	86,4+/-8,3 (48-110)	<b>0,006</b>	87,9+/-6 (74-103)	89,6+/-7,5 (72-110)	87,6+/-7,6 (73-110)	85,6+/-8,5 (48-104)	<b>0,006</b>
<b>ToN</b>	88,9+/-7 (67-111)	86,6+/-8,5 (62-115)	<b>0,004</b>	88,5+/-6,1 (75-106)	89,3+/-7,7 (67-111)	87,7+/-8 (70-115)	86+/-8,6 (62-110)	<b>0,009</b>

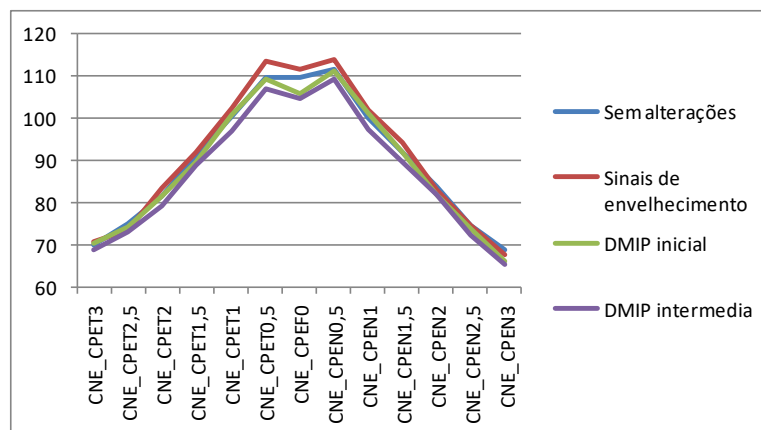
Legenda: Valor significante aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CNE\_CPE=complexo camada nuclear externa e camada plexiforme externa; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.31 verifica-se que o valor médio no complexo CNE\_CPE em F0 foi de  $110,7 \mu\text{m} \pm 17,3$  no grupo de controlo e diminui significativamente ( $p=0,007$ ) para cerca de  $105,4 \mu\text{m} \pm 20,4$  no grupo com DMlp.

O valor médio desta segmentação foi  $90,6 \mu\text{m} \pm 6,6$  (Controlo) diminuindo significativamente ( $p<0,001$ ) para cerca de  $87,9 \mu\text{m} \pm 7,7$  (DMlp). Como é visível também pela observação da figura 6.9, este complexo apresenta um perfil com crescimento médio centrífugo até aos T0,5 (Controlo  $111,9 \mu\text{m} \pm 9,1$ ; DMlp  $108,1 \mu\text{m} \pm 15,4$ ). Semelhante comportamento na região nasal, surge igualmente em N0,5, mas com valores ligeiramente superiores (Controlo  $112,9 \mu\text{m} \pm 10,1$ ; DMlp  $110,1 \mu\text{m} \pm 14,6$ ). A partir destas localizações a espessura diminui atingindo valores mínimos em T3 ( $70,4 \mu\text{m} \pm 9,7$  Vs.  $69,2 \mu\text{m} \pm 8,3$ ) e em N3 ( $68,1 \mu\text{m} \pm 9,1$  Vs.  $65,7 \mu\text{m} \pm 10,4$ ).

De forma global os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. A tabela mostra que as maiores diferenças são encontradas na região nasal onde apenas a localização N2,5 não apresentou diferenças estatisticamente significativas. Ainda sobre a região nasal as diferenças mais evidentes localizam-se entre N2 e N1 (3 localizações). Na região temporal foram encontradas 2 localizações com diferenças estatisticamente significativas. Foram em T1 ( $p=0,036$ ), N0,5 ( $p=0,021$ ).

Gráfico 6.9 Representação da espessura média do complexo CNE\_CPE ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



**Legenda:** CNE\_CPE=complexo camada nuclear externa com a camada plexiforme externa; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos obteve-se os seguintes resultados:

- a) Entre G4 com G2: T1 ( $p=0,021$ ) T0,5 ( $p=0,001$ ); N0,5 ( $p=0,010$ ); N1 ( $p=0,004$ ) e N2 ( $p=0,017$ );
- b) Na localização N3 foi observada relação entre G4 com G1 ( $p= 0,045$ );
- c) Em relação aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G2 ( $p<0,001$ ). O mesmo aconteceu para os valores médios nasais ( $p=0,007$ ) e para os temporais ( $p=0,003$ ).

Tabela 6.32 Distribuição da espessura média da CNE ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

Grupo etário		total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	P	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	80,2 $\pm$ 6,8 (67-94)	78 $\pm$ 7,4 (64-94)	0,174	76,5 $\pm$ 6,7 (64-93)	77 $\pm$ 7,2 (65-96)	0,984	76,7 $\pm$ 6,7 (63-89)	73,1 $\pm$ 9,4 (51-90)	0,171
	F	76,9 $\pm$ 5,4 (68-91)	77,7 $\pm$ 6,9 (64-96)	0,494	75,9 $\pm$ 5,7 (64-89)	76,1 $\pm$ 7 (61-89)	0,786	72,9 $\pm$ 4,4 (59-87)	74,5 $\pm$ 8,1 (53-96)	0,378
<b>p</b>		<b>0,037</b>	0,914		0,905	0,980		0,024*	0,650	
65-74	M	78,3 $\pm$ 6,2 (70-96)	78,9 $\pm$ 9,4 (64-98)	0,773	76,2 $\pm$ 7,2 (66-97)	76,7 $\pm$ 8,9 (64-94)	0,982	74,6 $\pm$ 5,7 (64-85)	75,6 $\pm$ 10,6	0,746
	F	74,9 $\pm$ 4,9 (66-84)	73,3 $\pm$ 6,9 (49-87)	0,328	73,3 $\pm$ 4,9 (66-86)	71,7 $\pm$ 9 (35-87)	0,717	71,9 $\pm$ 6,7 (59-88)	(58-99) 70,5 $\pm$ 7,2 (49-84)	0,649
<b>p</b>		<b>0,046</b>	<b>0,036</b>		0,171	0,071		0,121	0,083	
75-84	M	76,7 $\pm$ 5,4 (66-87)	74,4 $\pm$ 8 (59-87)	0,307	73,9 $\pm$ 5,5 (64-87)	72,3 $\pm$ 7,9 (56-85)	0,591	73,8 $\pm$ 5,9 (63-84)	70,2 $\pm$ 11,3	0,316
	F	72,9 $\pm$ 5,8 (60-82)	71,2 $\pm$ 6,4 (55-82)	0,177	71,3 $\pm$ 5,9 (59-81)	69,1 $\pm$ 6,7 (56-87)	0,100	69,6 $\pm$ 6,4 (54-82)	(51-90) 68,9 $\pm$ 7,4 (52-83)	0,690
<b>p</b>		<b>0,027</b>	0,140		0,171	0,076		<b>0,016</b>	0,588	
$\geq 85$	M	82,3 $\pm$ 6,1 (74-92)	77,8 $\pm$ 6,8 (67-88)	0,099	79,5 $\pm$ 6,2 (68-87)	75,5 $\pm$ 6,5 (63-87)	0,133	77,7 $\pm$ 6,5 (64-85)	73,7 $\pm$ 9	0,245
	F	74,8 $\pm$ 7,8 (64-91)	71,7 $\pm$ 7,5 (51-86)	0,402	73,1 $\pm$ 8,4 (58-94)	70,2 $\pm$ 8,6 (39-84)	0,466	70,9 $\pm$ 8,3 (57-87)	68,9 $\pm$ 7,9 (50-82)	0,558
<b>p</b>		<b>0,015</b>	<b>0,010</b>		<b>0,033</b>	<b>0,021</b>		<b>0,045</b>	0,056	
<b>Total</b>										
55-64		78,2 $\pm$ 6,1 (67-94)	77,9 $\pm$ 7,1 (64-96)	0,735	76,2 $\pm$ 6,1 (64-93)	76,5 $\pm$ 7 (61-96)	0,865	74,4 $\pm$ 6,7 (59-89)	73,9 $\pm$ 8,7 (51-96)	0,674
65-74		76,6 $\pm$ 5,8 (66-96)	74,8 $\pm$ 8 (49-98)	0,145	74,7 $\pm$ 6,3 (66-97)	73 $\pm$ 9,1 (35-90)	0,412	73,3 $\pm$ 6,3 (59-88)	71,9 $\pm$ 8,4 (49-99)	0,362
75-84		74,6 $\pm$ 5,9 (60-87)	72,3 $\pm$ 7,1 (55-87)	<b>0,045</b>	72,4 $\pm$ 5,8 (59-87)	70,2 $\pm$ 7,2 (56-87)	0,065	71,4 $\pm$ 6,5 (54-84)	69,4 $\pm$ 8,8 (51-90)	0,065
$\geq 85$		77,7 $\pm$ 8 (64-92)	73,5 $\pm$ 7,8 (51-88)	<b>0,044</b>	75,6 $\pm$ 8,2 (58-94)	71,7 $\pm$ 8,4 (39-87)	0,095	73,5 $\pm$ 8,2 (57-87)	70,3 $\pm$ 8,4 (50-85)	0,113
<b>p<sup>b</sup></b>		<b>0,039</b>	<b>0,001</b>		<b>0,016</b>	<b>&lt;0,001</b>		0,169	<b>0,034</b>	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CNE= camada nuclear externa; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>b</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal Wallis.

Observando a tabela 6.32 é perceptível a ligeira proximidade da espessura total da CNE, por sexo e grupo etário, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp. Neste sentido não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de controlo com DMIp.

As únicas diferenças encontradas, relativas à espessura média total da CNE, foram entre o sexo com particular relevância no grupo de controlo. Na espessura total, o sexo masculino apresentou valores superiores com significado estatístico nas seguintes faixas etárias: entre os 55-64 anos (controlo  $p=0,037$ ), entre os 65-74 (Controlo  $p=0,046$  e DMIp  $p=0,036$ ) e entre os 75-84 anos de idade (controlo  $p=0,027$ ). No grupo com idade superior ou igual a 85 anos verificaram-se diferenças no grupo de controlo ( $p=0,015$ ) e grupo com DMIp ( $p=0,010$ ).

Na **região temporal** apenas foram registadas diferenças na espessura média da CNE entre sexos. Estas diferenças verificaram-se nas faixas etárias  $\geq 85$  anos de idade (Controlo  $p=0,033$ ; DMIp  $p=0,021$ ).

Na **região nasal** verificaram-se diferenças estatisticamente significativas segundo o sexo em quase todas as faixas etárias do grupo de controlo. A exceção foi verificada na faixa etária dos 65-74 anos de idade.

Recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes, para o estudo de diferenças da espessura da CNE entre os grupos etários, destacam-se os seguintes aspetos:

- a) Para os valores totais apenas foram encontradas diferenças no grupo de controlo entre os 75-84 com o grupo de 55-64 anos de idade ( $p=0,029$ );  
Em relação ao grupo com DMIp verificaram-se diferenças entre os grupos etários 75-84 anos de idade com 55-64 anos de idade ( $p<0,001$ ) e entre  $\geq 85$  anos de idade com 55-64 anos de idade ( $p=0,033$ );
- b) Na região temporal foram identificadas no grupo de controlo diferenças entre os 75-84 e 55-64 anos de idade ( $p=0,010$ ). Em relação ao grupo com DMIp verificaram-se diferenças entre os grupos etários 75-84 anos de idade com 55-64 anos de idade ( $p<0,001$ ) e entre  $\geq 85$  anos de idade com 55-64 anos de idade ( $p=0,021$ );
- c) Em relação à região nasal não foram encontradas diferenças relativamente ao grupo de controlo. Já nesta localização em relação ao grupo DMIp foram encontradas diferenças entre os grupos 75-84 com 55-64 ( $p=0,031$ ).



Tabela 6.33 Distribuição da espessura média da CNE ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

CNE mm	Controlo			DMIp				P <sup>b</sup>
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	p <sup>a</sup>	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	55,1 $\pm$ 6,3 (39-73)	54,9 $\pm$ 8,2 (31-104)	0,838	54,8 $\pm$ 5,9 (44-70)	55,3 $\pm$ 6,6 (39-73)	56 $\pm$ 8,6 (39-104)	54,5 $\pm$ 8 (31-78)	0,545
<b>T2,5</b>	60,7 $\pm$ 7 (44-86)	59,2 $\pm$ 9,4 (13-91)	0,143	60,3 $\pm$ 6,6 (44-73)	61 $\pm$ 7,4 (44-86)	60,1 $\pm$ 8,5 (42-91)	58,6 $\pm$ 9,8 (13-78)	0,380
<b>T2</b>	67,2 $\pm$ 7,5 (49-94)	65,6 $\pm$ 9,9 (21-94)	0,350	66,3 $\pm$ 7,1 (49-81)	67,9 $\pm$ 7,8 (52-94)	66,9 $\pm$ 8,6 (47-94)	64,8 $\pm$ 10,5 (21-89)	0,364
<b>T1,5</b>	76,6 $\pm$ 7,7 (57-104)	74,7 $\pm$ 10,8 (26-99)	0,150	75,9 $\pm$ 7 (57-91)	77,2 $\pm$ 8,2 (57-104)	74,8 $\pm$ 9 (60-96)	74,5 $\pm$ 11,6 (26-99)	0,272
<b>T1</b>	87,6 $\pm$ 8,1 (63-107)	84,7 $\pm$ 13,1 (31-115)	0,072	86,2 $\pm$ 7,8 (63-104)	88,4 $\pm$ 8,3 (70-107)	86,8 $\pm$ 9,7 (60-115)	83,4 $\pm$ 14,6 (31-110)	0,085
<b>T0,5</b>	100,4 $\pm$ 8,7 (78-125)	96,7 $\pm$ 15,7 (34-133)	<b>0,026</b>	98,4 $\pm$ 8,4 (78-120)	101,9 $\pm$ 9 (78-125)	98,2 $\pm$ 12,2 (55-122)	95,7 $\pm$ 17,1 (34-133)	<b>0,005</b>
<b>F0</b>	110,7 $\pm$ 17,3 (68-167)	105,4 $\pm$ 20,4 (41-168)	<b>0,007</b>	109,8 $\pm$ 15 (68-145)	111,7 $\pm$ 19,1 (73-167)	106 $\pm$ 16,7 (72-152)	104,5 $\pm$ 21,9 (41-168)	0,053
<b>N0,5</b>	100,6 $\pm$ 10,3 (68-128)	98,4 $\pm$ 14,8 (38-138)	0,093	99,5 $\pm$ 9,7 (78-130)	101,6 $\pm$ 10,7 (68-125)	99,6 $\pm$ 11,2 (73-128)	97,6 $\pm$ 16,3 (38-138)	0,058
<b>N1</b>	85,4 $\pm$ 9,4 (42-109)	83,4 $\pm$ 12,7 (49-120)	0,088	84,7 $\pm$ 7,8 (63-104)	86 $\pm$ 10,4 (42-109)	85,7 $\pm$ 8,9 (70-120)	81,9 $\pm$ 14,2 (49-120)	<b>0,033</b>
<b>N1,5</b>	76,3 $\pm$ 7,9 (47-99)	74,3 $\pm$ 10,7 (42-104)	<b>0,043</b>	75,4 $\pm$ 6,6 (55-89)	76,8 $\pm$ 8,8 (47-99)	76 $\pm$ 8,7 (55-104)	73,4 $\pm$ 11,5 (42-96)	0,075
<b>N2</b>	66,9 $\pm$ 7,2 (47-89)	65,3 $\pm$ 9,9 (34-94)	0,182	67,3 $\pm$ 6,3 (49-83)	66,6 $\pm$ 8 (47-89)	65,7 $\pm$ 8,6 (44-94)	65,1 $\pm$ 10,5 (34-89)	0,463
<b>N2,5</b>	57,9 $\pm$ 7,8 (39-76)	56,7 $\pm$ 10,5 (16-89)	0,265	58,5 $\pm$ 7,3 (44-76)	57,7 $\pm$ 8,5 (34-76)	57,4 $\pm$ 10,8 (16-89)	56,2 $\pm$ 10,1 (18-89)	0,514
<b>N3</b>	51,3 $\pm$ 8,8 (23-70)	49,0 $\pm$ 10,2 (16-73)	<b>0,025</b>	52,1 $\pm$ 9,1 (23-70)	51 $\pm$ 9 (26-70)	49,2 $\pm$ 10,3 (16-73)	48,8 $\pm$ 9,9 (18-73)	0,064
<b>Total</b>	76,7 $\pm$ 6,4 (60-96)	74,5 $\pm$ 7,7 (49-98)	<b>0,002</b>	76,1 $\pm$ 5,6 (60-91)	77,1 $\pm$ 7,1 (59-96)	75,6 $\pm$ 6,8 (61-98)	73,8 $\pm$ 7,9 (49-96)	<b>0,003</b>
<b>ToT</b>	74,6 $\pm$ 6,5 (58-97)	72,6 $\pm$ 8,2 (35-96)	<b>0,020</b>	73,7 $\pm$ 6,0 (58-86)	75,3 $\pm$ 6,9 (59-97)	73,8 $\pm$ 7,4 (59-96)	72 $\pm$ 8,5 (35-89)	<b>0,019</b>
<b>ToN</b>	73,1 $\pm$ 6,8 (54-89)	71,2 $\pm$ 8,7 (49-99)	<b>0,017</b>	723 $\pm$ 6 (58-90)	73,3 $\pm$ 7,6 (54-89)	72,3 $\pm$ 7,6 (58-99)	70,5 $\pm$ 9 (49-96)	<b>0,042</b>

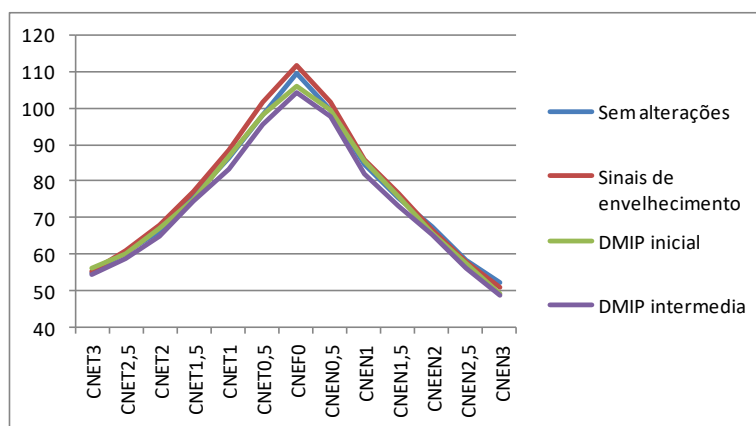
Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; CNE= camada nuclear externa; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal Wallis.

Pela observação da tabela 6.33, e pela figura 6.10, verifica-se que esta camada apresenta um crescimento centrípeto atingindo o seu valor máximo em F0. O valor médio de F0 foi de 110,7  $\mu\text{m}$  $\pm$ 17,3 no grupo de controlo e diminui significativamente ( $p=0,007$ ) para cerca de 105,4  $\mu\text{m}$  $\pm$ 20,4 no grupo com DMIp.

O valor médio desta segmentação foi cerca de 76,7  $\mu\text{m}$  +/- 6,4 no grupo de controlo diminuindo significativamente ( $p=0,007$ ) para cerca de 74,5  $\mu\text{m}$  +/- 7,7 no grupo com DMIP. Como é visível apresenta um padrão em montanha, com uma diminuição de espessura a partir de F0, e atinge valores mínimos em T3 (55,1  $\mu\text{m}$  +/- 6,3 Vs. 54,9  $\mu\text{m}$  +/- 8,2) e em N3 (51,3  $\mu\text{m}$  +/- 8,8).

De forma global, os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. A tabela 6.33 mostra que há um maior número de localizações que apresentam diferenças estatisticamente significativa na região nasal (N1,5 0,043; N3  $p=0,025$ ) comparativamente à região temporal (T0,5  $p=0,026$ ).

**Figura 6.10** Representação gráfica da espessura média da CNE ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



**Legenda:** CNE =camada nuclear externa; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais;

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos obteve-se os seguintes resultados entre os subgrupos G4 com G2: T0,5 ( $p=0,003$ ), N1 ( $p=0,033$ )

Em relação às comparações múltiplas relativas aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G2 ( $p=0,002$ ). O mesmo aconteceu para os valores médios nasais ( $p=0,046$ ) e para os temporais ( $p=0,011$ ).

Tabela 6.34 Distribuição da espessura média da ZMF ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

Grupo etário		total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	25,3+/-1,2 (23-28)	24,2+/-1,9 (20-27)	<b>0,034</b>	24,9+/-1,1 (23-27)	23,8+/-1,6 (20-26)	<b>0,019</b>	25,2+/-1,4 (23-28)	23,9+/-2,1 (20-28)	<b>0,016</b>
	F	25+/-0,9 (23-26)	24,4+/-1,8 (20-28)	0,094	24,6+/-1,1 (22-27)	24,3+/-1,6 (19-27)	0,640	24,6+/-1,2 (21-27)	24,1+/-2,4 (17-28)	0,698
<b>p</b>		0,401	0,802		0,271	0,252		0,060	0,489	
65-74	M	24,8+/-1,2 (23-28)	23,8+/-2,5 (18-27)	0,429	24,3+/-1,3 (22-27)	23,6+/-2,4 (19-27)	0,432	24,3+/-1,4 (22-28)	23,4+/-3,1 (17-28)	0,338
	F	24,6+/-1,1 (22-26)	23,6+/-1,7 (20-26)	<b>0,012</b>	24,4+/-1,1 (23-26)	23,3+/-1,8 (19-26)	<b>0,008</b>	23,9+/-1,2 (22-26)	23,4+/-2,2 (19-27)	0,412
<b>p</b>		0,837	0,500		0,772	0,459		0,252	0,904	
75-84	M	24,1+/-1,1 (21-26)	22,4+/-2,4 (15-26)	<b>0,008</b>	23,3+/-1,3 (20-26)	22,2+/-2,7 (16-26)	0,168	23,7+/-1,3 (20-26)	21,8+/-2,7 (14-26)	<b>0,001</b>
	F	23,8+/-1,5 (21-27)	22,5+/-2 (19-26)	<b>0,006</b>	23+/-1,9 (19-27)	22+/-2,6 (17-26)	0,085	23,3+/-1,5 (20-26)	22,4+/-2,2 (18-26)	0,117
<b>p</b>		0,448	0,929		0,656	0,685		0,227	0,363	
$\geq 85$	M	24,1+/-1,1 (23-26)	22,8+/-1,9 (20-26)	<b>0,045</b>	23,5+/-1,2 (22-26)	22,2+/-1,8 (19-26)	0,057	23,7+/-1,1 (23-26)	22,8+/-2,6 (18-27)	0,160
	F	23,6+/-1,3 (21-26)	21,3+/-2,1 (17-25)	<b>&lt;0,001</b>	23,3+/-1,6 (20-26)	21,1+/-2,3 (16-26)	<b>0,001</b>	23,3+/-1,2 (21-25)	21+/-2,3 (16-26)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p</b>		0,415	0,020	<b>1</b>	0,935	0,089		0,738	0,039	
<b>Total</b>										
55-64		25,1+/-1 (23-28)	24,3+/-1,8 (20-28)	<b>0,008</b>	24,7+/-1,1 (22-27)	24,1+/-1,6 (19-27)	<b>0,048</b>	24,8+/-1,3 (21-28)	24+/-2,2 (17-28)	0,051
65-74		24,7+/-1,1 (22-28)	23,7+/-2 (18-27)	<b>0,005</b>	24,4+/-1,2 (22-27)	23,3+/-2 (19-27)	<b>0,007</b>	24,1+/-1,3 (22-28)	23,4+/-2,5 (17-28)	0,137
75-84		23,9+/-1,4 (21-27)	22,5+/-2,1 (15-26)	<b>&lt;0,001</b>	23,1+/-1,7 (19-27)	22+/-2,6 (16-26)	<b>0,021</b>	23,4+/-1,4 (20-26)	22,2+/-2,3 (14-26)	<b>0,001</b>
$\geq 85$		23,8+/-1,2 (21-26)	21,7+/-2,1 (17-26)	<b>&lt;0,001</b>	23,4+/-1,4 (20-26)	21,4+/-2,2 (16-26)	<b>&lt;0,001</b>	23,5+/-1,1 (21-26)	21,5+/-2,5 (16-27)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p</b>		<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>		<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; ZMF= zona mioide dos fotorreceptores; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>a</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal-Wallis.

Observando a tabela 6.34 é perceptível a ligeira diminuição dos valores médios da ZMF total, por sexo e grupo etário, no grupo de DMIp comparativamente ao grupo de controlo.

Ainda nos valores médios totais podem ser observadas as diferenças estatisticamente significativas nos seguintes grupos etários: dos 55-64 anos de idade com valor p de 0,034 (masculino controlo 25,3  $\mu\text{m}$  +/- 1,2 DMlp 24,2  $\mu\text{m}$  +/- 1,9); entre os 65-74 anos de idade com um valor p de 0,012 (Feminino Controlo 24,6  $\mu\text{m}$  +/-1,1 DMlp 23,6  $\mu\text{m}$  +/- 1,7); 75-84 anos de idade com valor p de 0,008 para o sexo masculino (Controlo 24,1  $\mu\text{m}$  +/- 1,1 DMlp 22,4  $\mu\text{m}$  +/- 2,4) e valor p de 0,006 para o sexo feminino (Controlo 23,8  $\mu\text{m}$  +/-1,5 DMlp 22,5  $\mu\text{m}$  +/-2);  $\geq 85$  com valor p de 0,045 para o sexo masculino (Controlo 24,1  $\mu\text{m}$  +/-1,1 DMlp 22,8  $\mu\text{m}$  +/- 1,9) e de  $<0,001$  para o sexo feminino (Controlo 23,6  $\mu\text{m}$  +/-1,3 DMlp 21,3  $\mu\text{m}$  +/- 2,1).

Em relação à **região temporal** foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 55-64 anos de idade ( $p=0,019$ ) no sexo masculino (Controlo 24,9  $\mu\text{m}$  +/- 1,1; DMlp 23,8  $\mu\text{m}$  +/- 1,6), entre os 65-74 anos de idade ( $p=0,008$ ) no sexo feminino (Controlo 24,4  $\mu\text{m}$  +/- 1,1; DMlp 23,3  $\mu\text{m}$  +/- 1,8) e  $\geq 85$  anos de idade ( $p=0,001$ ) no sexo feminino (Controlo 23,3  $\mu\text{m}$  +/- 1,6; DMlp 21  $\mu\text{m}$  +/- 2,3).

Em relação à **região nasal** foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios dos seguintes grupos etários: 55-64 anos de idade ( $p=0,016$ ) no sexo masculino (Controlo 25,2  $\mu\text{m}$  +/-1,4; DMlp 23,9  $\mu\text{m}$  +/-2,1), entre os 75-84 anos de idade ( $p=0,001$ ) no sexo masculino (23,7  $\mu\text{m}$  +/- 1,3; DMlp 21,8  $\mu\text{m}$  +/- 2,7) e  $\geq 85$  anos de idade ( $p<0,001$ ) no sexo feminino (Controlo 23,3  $\mu\text{m}$  +/-1,2; DMlp 21  $\mu\text{m}$  +/- 2,3).

Em toda a tabela é visível que a ausência de diferença estatisticamente significativa entre sexos nas várias faixas etárias é quase total.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas da espessura média da ZMF entre os grupos etários obtiveram-se os seguintes resultados:

- a) Em relação aos valores totais do grupo de controlo apenas não foram encontradas diferenças entre os >85 com 75-84 e entre 65-74 com 55-64 anos de idade;  
Já no grupo com DMlp verificou-se o padrão anterior não tendo sido encontradas diferenças entre os ≥85 com 75-84 e entre 65-74 com 55-64 anos de idade.
- b) Em relação aos valores da região temporal do grupo de controlo apenas não foram encontradas diferenças entre os >85 com 75-84 e entre 65-74 com 55-64 anos de idade.  
Já no grupo com DMlp apenas não foram encontradas diferenças entre os ≥85 anos de idade com 75-84 e entre 65-74 com 55-64 anos de idade.
- c) Na região nasal foram identificadas diferenças, relativamente ao grupo de controlo, ao longo dos grupos etários ≥ 85 e 55-64 ( $p < 0,001$ ), entre os 65-74 e 55-64 ( $p < 0,001$ ), e entre os 75-84 e 55-64 anos de idade ( $p = 0,021$ ).  
No grupo com DMlp foram identificadas diferenças entre ≥85 e 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ), entre >85 e 65-74 anos de idade ( $p < 0,001$ ) e entre 75-84 e 55-64 anos de idade ( $p < 0,001$ ).

Tabela 6.35 Distribuição da espessura média da ZMF (µm) pelos grupos e subgrupos estudados.

ZMF	Controlo		p <sup>a</sup>	DMIp				P <sup>b</sup>
	Média ± dp (Min-Max)	Média ± dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
T3	22,2+/-1,5 (18-25)	20,5+/-2,4 (10-26)	<b>0,005</b>	21,1+/-1,8 (14-24)	21,2+/-1,5 (18-25)	20,7+/-2 (16-26)	20,4+/-2,6 (10-26)	0,052
T2,5	21,5+/-1,4 (16-26)	21+/-2,7 (10-29)	0,099	21,5+/-1,6 (16-26)	21,6+/-1,4 (18-26)	21,4+/-2,2 (16-29)	21 (2,9 10-29)	0,350
T2	22,1+/-1,6 (18-26)	21,2+/-3 (10-34)	<b>0,002</b>	22,1+/-1,8 (18-26)	22,1+/-1,6 (18-26)	22+/-2,2 (16-26)	21+/-3,3 (10-34)	<b>0,002</b>
T1,5	23,6+/-2 (18-29)	22,1+/-3,4 (10-31)	<b>&lt;0,001</b>	23,5+/-2 (18-28)	23,7+/-2,1 (18-29)	22,8+/-2,6 (16-31)	21,7+/-3,7 (10-31)	<b>&lt;0,001</b>
T1	25,8+/-2,5 (21-31)	23,8+/-4,3 (13-36)	<b>&lt;0,001</b>	25,6+/-2,5 (21-31)	26+/-2,5 (18-31)	24,7+/-3,3 (16-31)	23,2+/-4,6 (13-36)	<b>&lt;0,001</b>
T0,5	29,1+/-2,5 (21-34)	26,7+/-4,9 (8-36)	<b>&lt;0,001</b>	28,9+/-2,4 (21-34)	23,2+/-2,5 (21-34)	28,2+/-3,1 (18-34)	25,7+/-5,6 (8-36)	<b>&lt;0,001</b>
F0	30,1+/-2,9 (18-36)	27,5+/-5,3 (10-39)	<b>&lt;0,001</b>	31,4+/-2,3 (26-36)	30,7+/-3,1 (18-36)	29,7+/-4 (18-36)	26,3+/-5,6 (10-39)	<b>&lt;0,001</b>
N0,5	29+/-2,4 (21-36)	26,7+/-5,1 (10-42)	<b>&lt;0,001</b>	29+/-2,4 (23-34)	29+/-2,5 (21-36)	28,2+/-3,1 (18-34)	26+/-5,8 (10-42)	<b>&lt;0,001</b>
N1	25,8+/-2,7 (16-39)	24+/-4,1 (13-31)	<b>&lt;0,001</b>	25,7+/-2,4 (21-31)	25,8+/-2,9 (16-39)	25,1+/-3,1 (16-31)	23,4+/-4,4 (13-31)	<b>&lt;0,001</b>
N1,5	23,7+/-1,9 (18-31)	22,5+/-3,6 (13-31)	<b>&lt;0,001</b>	23,6+/-2 (18-29)	23,7+/-2 (21-31)	23,1+/-3,4 (13-29)	22,3+/-3,7 (13-31)	<b>&lt;0,001</b>
N2	22,6+/-1,6 (18-26)	21,9+/-3 (13-31)	<b>0,001</b>	22,7+/-1,8 (18-29)	22,5+/-1,6 (18-26)	22,1+/-2,7 (16-29)	21,7+/-3,1 (13-31)	<b>0,003</b>
N2,5	21,8+/-1,4 (18-26)	20,7+/-2,7 (13-28)	<b>&lt;0,001</b>	21,9+/-1,7 (18-28)	21,8+/-1,4 (18-26)	21,1+/-2,6 (13-26)	20,4+/-2,7 (13-26)	<b>&lt;0,001</b>
N3	21+/-1,8 (16-26)	20,2+/-2,6 (13-26)	<b>&lt;0,001</b>	21,2+/-1,9 (16-26)	20,9+/-1,9 (13-24)	20,6+/-2,5 (13-26)	20+/-2,4 (13-26)	<b>&lt;0,001</b>
Total	24,5+/-1,3 (21-28)	22,9+/-2,2 (15-28)	<b>&lt;0,001</b>	24,5+/-1,3 (21-27)	24,5+/-1,3 (21-28)	23,8+/-1,9 (18-28)	22,5+/-2,3 (15-27)	<b>&lt;0,001</b>
ToT	23,9+/-1,5 (19-27)	22,6+/-2,4 (16-27)	<b>&lt;0,001</b>	23,8+/-1,5 (20-27)	24+/-1,5 (19-27)	23,3+/-1,9 (18-27)	22,1+/-2,5 (16-27)	<b>&lt;0,001</b>
ToN	23,9+/-1,4 (20-28)	22,7+/-2,5 (14-28)	<b>&lt;0,001</b>	24+/-1,4 (20-28)	24+/-1,5 (20-28)	23,3+/-2,2 (18-28)	22,3+/-2,6 (14-28)	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; ZMF=zona mioide dos fotorreceptores; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal-Wallis.

Pela observação da tabela 6.35, em conjunto com a observação da figura 6.11, verifica-se que esta camada apresenta um crescimento centrípeto atingindo o seu valor máximo em F0. O valor médio de F0 foi de 30,1 µm +/- 2,9 no grupo de controlo e diminui significativamente (p<0,001) para cerca de 27,5 µm +/- 5,3 no grupo com DMIp. Pela observação do gráfico

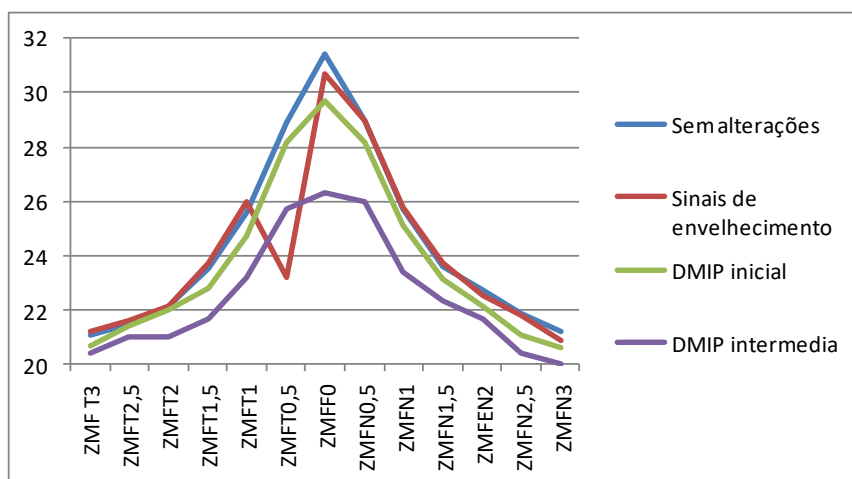
verifica-se no subgrupo sinais de envelhecimento (G2) uma diminuição na espessura média em T0,5 que recupera em T1.

O valor médio desta segmentação foi 24,5  $\mu\text{m}$  +/- 1,3 no grupo de controlo diminuindo significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 22,9  $\mu\text{m}$  +/- 2,2 no grupo com DMIP. Como é visível apresenta uma diminuição de espessura a partir de F0 atingindo valores mínimos em T3 (22,2  $\mu\text{m}$  +/- 1,5 Vs. 20,5  $\mu\text{m}$  +/- 2,4) e em N3 (21  $\mu\text{m}$  +/- 1,8 Vs. 20,2  $\mu\text{m}$  +/- 2,6).

De forma global os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. A tabela 6.35 mostra que todas as localizações na região nasal apresentam diferenças estatisticamente significativa. Estas diferenças são mais fortes entre N1,5 e N0,5 ( $< 0,001$ ).

Na região temporal apenas a localização T2,5 não revelou a existência de diferenças estatisticamente significativas entre a espessura média da ZMF entre o grupo de controlo e grupo com DMIP. Também na região temporal as localizações com diferenças mais fortes foram entre T1,5 e T0,5 ( $p < 0,001$ ).

Figura 6.11 Representação da espessura média da ZMF ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



Legenda: ZMF= zona mioide dos fotorreceptores; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos obtiveram-se os seguintes resultados:

- a) T2 entre G4 com G2 ( $p=0,017$ ) G3 com G1 ( $p=0,011$ );
- b) T1,5 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p<0,001$ ) e entre G4 com G3 ( $p=0,025$ );
- c) T1 entre G4 com G1 ( $p=0,001$ ) e entre G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- d) T0,5 entre G4 com G1 e G4 com G2 ( $p<0,001$ ), entre G4 com G3 ( $p=0,011$ );
- e) F0 entre G4 com G1, G4 com G2, e entre G4 com G3 ( $p<0,001$ );
- f) N0,5 entre G4 com G1 e entre G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- g) N1 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e entre G4 com G3 ( $p=0,038$ );
- h) N1,5 entre G4 com G1 ( $p=0,006$ ) e entre G4 com G2 ( $p<0,001$ );
- i) N2 entre G4 com G1 ( $p=0,004$ ) e G4 com G2 ( $p=0,023$ );
- j) N2,5 entre G4 com G2 e G4 com G1 ( $p<0,001$ );
- k) N3 entre G4 com G1 ( $p=0,008$ ) e G4 com G2 ( $p=0,001$ )

Em relação às comparações múltiplas relativas aos valores médios totais foram encontradas relações entre G4 com G2, G4 com G1 e entre G4 com G3 ( $p<0,001$ ).

Os valores médios na região nasal e temporal foram semelhantes com exceção na relação entre G4 com G3 onde os valores p obtidos foram de 0,010 e 0,003 respetivamente.



Tabela 6.36 Distribuição da espessura média dos SEF (µm) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

Grupo etário		total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	P	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p
55-64	M	23,2+/-1,8 (19-27)	22,4+/-3,7 (17-37)	0,082	22,2+/-1,8 (20-27)	21,9+/-6,6 (18-52)	<b>0,049</b>	21,9+/-2 (17-25)	21,2+/-2,2 (18-26)	0,272
	F	22,9+/-1,9 (20-27)	21,1+/-1,8 (16-24)	<b>&lt;0,001</b>	21,9+/-2,1 (18-26)	20,7+/-2,4 (15-27)	<b>0,041</b>	21,8+/-1,9 (18-26)	20,5+/-2,1 (16-25)	<b>0,013</b>
<b>p</b>		0,495	0,113		0,659	0,835		0,669	0,196	
65-74	M	23,3+/-1,8 (20-27)	21,9+/-2,4 (16-25)	<b>0,044</b>	22,1+/-1,9 (19-26)	21+/-2,7 (15-24)	0,229	22,7+/-1,8 (20-27)	21,3+/-2,9 (16-25)	0,158
	F	20+/-1,5 (20-25)	21,2+/-1,8 (17-25)	<b>&lt;0,001</b>	22,2+/-1,7 (19-25)	20,5+/-2 (16-24)	<b>0,001</b>	22+/-1,8 (19-26)	20,1+/-2 (16-24)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p</b>		0,398	0,172		0,853	0,273		0,205	0,144	
75-84	M	22,7+/-1,7 (20-26)	20,8+/-2,8 (14-28)	<b>0,004</b>	21,5+/-2 (18-25)	20,1+/-2,6 (14-26)	0,051	21,6+/-1,8 (19-25)	20,3+/-2,7 (14-27)	<b>0,016</b>
	F	22,4+/-1,7 (20-26)	21,2+/-2,7 (15-27)	<b>0,016</b>	21,4+/-2,1 (18-26)	20,6+/-2,9 (13-27)	0,172	21,4+/-1,6 (19-25)	20,4+/-2,3 (16-26)	<b>0,024</b>
<b>p</b>		0,522	0,651		0,933	0,637		0,620	0,848	
≥85	M	20,9+/-3 (16-28)	20,6+/-2,1 (18-25)	<b>0,796</b>	19,5+/-2,8 (15-26)	20+/-2,3 (16-25)	0,524	20,4+/-3 (16-27)	19,6+/-2,6 (16-27)	0,332
	F	21,1+/-1,2 (19-23)	19,4+/-2,3 (14-25)	<b>0,004*</b>	20,1+/-1,6 (17-22)	19,1+/-2,3 (14-24)	0,070	20,3+/-1,6 (18-23)	18,9+/-2,4 (14-25)	<b>0,040</b>
<b>p</b>		0,450	0,104		0,228	0,200		0,808	0,516	
<b>Total</b>										
55-64		23+/-1,9 (19-27)	21,7+/-2,9 (16-37)	<b>&lt;0,001</b>	22+/-2 (18-27)	21,2+/-4,7 (15-52)	<b>0,004</b>	21,8+/-2 (17-22)	20,8+/-2,2 (16-26)	<b>0,012</b>
65-74		23,2+/-1,6 (20-27)	21,4+/-2 (16-25)	<b>&lt;0,001</b>	22,2+/-1,8 (19-26)	20,6+/-2,2 (15-24)	<b>&lt;0,001</b>	22,4+/-1,8 (19-27)	24,5+/-2,3 (16-25)	<b>&lt;0,001</b>
75-84		22,5+/-1,7 (20-26)	21,1+/-2,7 (14-28)	<b>&lt;0,001</b>	21,4+/-2 (18-26)	20,4+/-2,8 (13-27)	<b>0,025</b>	21,5+/-1,7 (19-25)	20,3+/-2,4 (14-27)	<b>0,001</b>
≥85		21+/-2,1 (16-28)	19,8+/-2,3 (14-25)	<b>0,012</b>	19,9+/-2,1 (15-26)	19,4+/-2,4 (14-25)	0,295	20,3+/-2,2 (16-27)	19,1+/-2,5 (14-27)	<b>0,024</b>
<b>p<sup>a</sup></b>		<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; SEF=segmentos externos dos fotorreceptores; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>a</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal-Wallis.

Observando a tabela 6.36, é perceptível uma ligeira diminuição da espessura média total dos SEF, por sexo e grupo etário, entre o grupo de controlo comparativamente com o grupo com DMIp. As diferenças encontradas entre os grupos em estudo são na maioria estatisticamente significativas. Em toda a tabela 6.36 é visível também a ausência de diferença estatisticamente significativa entre o sexo em todos os grupos etários estudados.

Em relação ao **valor total** dos SEF, podem ser observadas diferenças estatisticamente significativas em todas as faixas etárias com maior predominância no sexo feminino: entre os 55-64 anos de idade com valor  $p$  de  $<0,001$  (feminino controlo  $22,9 \mu\text{m} \pm 1,8$  DMIp  $21,1 \mu\text{m} \pm 1,8$ ); entre os 65-74 anos de idade com um valor  $p$  de  $0,044$  para o sexo masculino (Controlo  $23,3 \mu\text{m} \pm 1,8$  DMIp  $21,2 \mu\text{m} \pm 1,8$ ) e valor  $p <0,001$  para o sexo feminino (Controlo  $20 \mu\text{m} \pm 1,5$ ; DMIp  $21,2 \mu\text{m} \pm 1,8$ ); 75-84 anos de idade com valor  $p$  de  $0,004$  para o sexo masculino (Controlo  $22,7 \mu\text{m} \pm 1,7$  DMIp  $20,8 \mu\text{m} \pm 2,8$ ) e de  $p=0,016$  para o sexo feminino (Controlo  $22,4 \mu\text{m} \pm 1,7$ ; DMIp  $21,2 \mu\text{m} \pm 2,7$ );  $\geq 85$  com valor  $p$  de  $0,004$  para o sexo feminino (Controlo  $21,1 \mu\text{m} \pm 1,2$  DMIp  $19,4 \mu\text{m} \pm 2,3$ ).

No que diz respeito à **região temporal** pode observar-se que não foram encontradas diferenças na faixa  $\geq 85$  anos de idade. Nos restantes grupos etários, ao contrário da região nasal houve equilíbrio em relação às diferenças encontradas por sexo.

Na região nasal dos SEF foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em todas as faixas etárias com maior predominância do sexo feminino.

Recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes foram encontradas diferenças na espessura média dos SEF entre os seguintes grupos etários:

Em relação aos **valores totais e totais temporais** foram encontradas diferenças entre o grupo  $\geq 85$  anos de idade e todos os restantes grupos etários (Controlo  $p=0,005$ ) Em relação aos valores totais obtidos no grupo com DMIp verificou-se padrão semelhante entre os  $\geq 85$  anos de idade com todos os restantes grupos etários ( $p=0,015$ ). Relativamente à região temporal o grupo de DMIp revelou apenas diferenças entre os  $\geq 85$  com 65-74 ( $p=0,016$ ) e entre os  $\geq 85$  anos com 55-64 anos de idade ( $p=0,012$ ).

Para terminar em relação às comparações múltiplas há que referir em relação à **região nasal** do grupo de controlo as diferenças obtidas entre os  $\geq 85$  anos de idade com 55-64 e com 65-74 anos de idade (controlo  $p=0,005$ ). Em relação a esta região mas no grupo de DMIp verificaram-se diferenças para os valores médios entre os  $\geq 85$  anos de idade com todos os restantes grupos etários ( $p=0,035$ )

Tabela 6.37 Distribuição da espessura média dos SEF ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

SEF mm	Controlo		$p^a$	DMIp				$p^b$
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMIp Média $\pm$ dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
T3	19,3+/-2,2 (13-26)	19,1+/-3,1 (10-47)	0,209	19,5+/-2,1 (13-24)	19,2+/-2,2 (13-26)	19,1+/-3,8 (13-47)	19+/-2,8 (10-28)	0,370
T2,5	19,5+/-2,2 (13-26)	19,1+/-3,4 (10-49)	0,037	19,5+/-2,2 (13-24)	19,4+/-2,2 (16-26)	19,2+/-3,9 (13-49)	19+/-3,2 (10-36)	0,228
T2	20,3+/-2,3 (13-26)	19,3+/-3,6 (10-52)	<b>&lt;0,001</b>	20,1+/-2,2 (16-24)	20,4+/-2,4 (13-26)	19,6+/-4,3 (13-52)	19,1+/-3,3 (10-29)	<b>0,002</b>
T1,5	21+/-2,4 (13-26)	20,2+/-3,9 (8-52)	<b>&lt;0,001</b>	21,3+/-2,1 (16-26)	20,9+/-2,6 (13-26)	21+/-4,3 (13-52)	19,8+/-3,6 (8-31)	<b>&lt;0,001</b>
T1	22,9+/-2,6 (16-31)	20,9+/-4,4 (8-57)	<b>&lt;0,001</b>	22,8+/-2,4 (18-29)	23,1+/-2,9 (16-31)	22,36+/-4,9 (13-57)	20+/-3,8 (8-29)	<b>&lt;0,001</b>
T0,5	26,2+/-3 (16-34)	23,2+/-5,8 (10-55)	<b>&lt;0,001</b>	26,5+/-2,7 (21-34)	26,1+/-3,2 (16-34)	25+/-5,2 (16-55)	22,2+/-6 (10-42)	<b>&lt;0,001</b>
F0	35,9+/-4,7 (16-49)	30,3+/-8,5 (10-73)	<b>&lt;0,001</b>	35,9+/-4 (29-44)	36+/-5 (16-49)	33,9+/-5,6 (13-49)	28,2+/-9,1 (10-73)	<b>&lt;0,001</b>
N0,5	25,9+/-2,9 (18-34)	23,2+/-5 (10-39)	<b>&lt;0,001</b>	26+/-2,8 (21-34)	25,8+/-3,2 (18-34)	25+/-3,6 (18-31)	22,1+/-5,3 (10-39)	<b>&lt;0,001</b>
N1	23,1+/-2,7 (16-29)	21,1+/-3,8 (13-34)	<b>&lt;0,001</b>	23,3+/-2,5 (18-29)	23+/-2,8 (16-29)	22,5+/-2,9 (16-31)	20,3+/-4 (13-34)	<b>&lt;0,001</b>
N1,5	21,4+/-2,4 (13-29)	19,9+/-3,1 (13-31)	<b>&lt;0,001</b>	21,5+/-2,4 (16-29)	21,2+/-2,6 (13-29)	20,7+/-3,1 (13-29)	19,7+/-3,1 (13-31)	<b>&lt;0,001</b>
N2	20,4+/-2,3 (13-29)	13,4+/-2,9 (10-34)	<b>&lt;0,001</b>	20,5+/-2,1 (16-26)	20,2+/-2,5 (13-29)	19,9+/-2,6 (16-26)	19,1+/-3,1 (10-34)	<b>&lt;0,001</b>
N2,5	19,7+/-2,3 (10-26)	18,5+/-2,8 (8-29)	<b>&lt;0,001</b>	19,9+/-2,1 (16-26)	19,5+/-2,4 (10-26)	18,6+/-2,8 (8-23)	18,4+/-2,8 (10-29)	<b>&lt;0,001</b>
N3	19,3+/-2,3 (10-24)	18,5+/-2,9 (8-28)	<b>0,003</b>	19,4+/-2,4 (10-24)	19,2+/-2,2 (13-23)	18,5+/-2,9 (8-24)	18,4+/-3 (10-28)	0,054
Total	22,7+/-1,9 (16-28)	20,9+/-2,6 (14-37)	<b>&lt;0,001</b>	22,8+/-1,7 (19-27)	22,6+/-2 (16-28)	22+/-2,7 (16-37)	20,4+/-2,3 (14-26)	<b>&lt;0,001</b>
ToT	21,5+/-2 (15-27)	20,3+/-3,2 (13-52)	<b>&lt;0,001</b>	21,6+/-1,8 (17-26)	21,5+/-2,1 (15-27)	21+/-4 (15-52)	19,9+/-2,6 (13-27)	<b>&lt;0,001</b>
ToN	21,6+/-1,9 (16-27)	20,1+/-2,4 (14-27)	<b>&lt;0,001</b>	21,8+/-1,8 (18-27)	21,5+/-2 (16-27)	20,9+/-2,4 (16-27)	19,7+/-2,3 (14-27)	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; SEF= segmentos externos dos fotorreceptores; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal-Wallis.

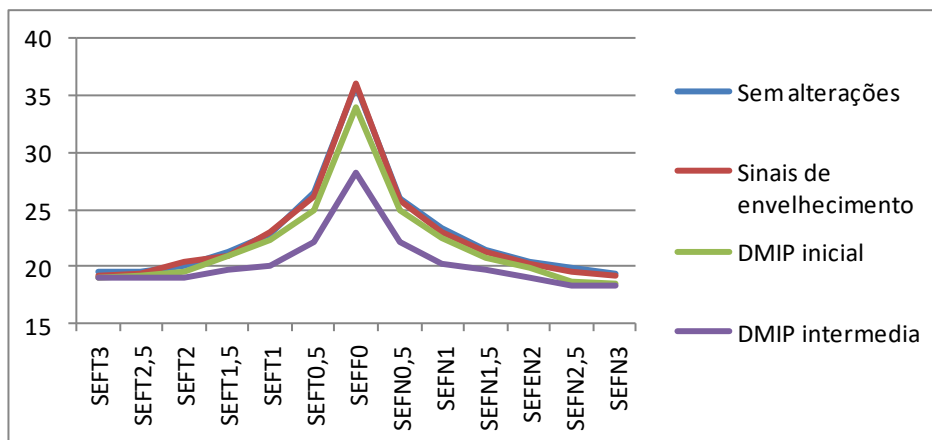
Pela observação da tabela 6.37 verifica-se esta camada apresenta um crescimento centrípeto atingindo o seu valor máximo em F0. O valor médio de F0 foi de 35,9  $\mu\text{m}$  +/- 4,7 no grupo de controlo e diminui significativamente ( $p<0,001$ ) para cerca de 30,3  $\mu\text{m}$  +/- 8,5 no grupo com DMIp.

O valor médio desta segmentação foi  $22,7 \mu\text{m} \pm 1,9$  no grupo de controlo diminuindo significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de  $20,9 \mu\text{m} \pm 2,6$  no grupo com DMIP. Como é visível apresenta uma diminuição de espessura a partir de F0 atingindo valores mínimos em T3 ( $19,3 \mu\text{m} \pm 2,2$  Vs.  $19,1 \mu\text{m} \pm 3,1$ ) e em N3 ( $19,3 \mu\text{m} \pm 1,9$  Vs.  $18,5 \mu\text{m} \pm 2,9$ ).

De forma global, e é evidente pela observação da figura 6.12, os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. É também observado que na maioria das localizações estudadas é no grupo DMIP que são encontrados os valores mínimos e máximos.

Com exceção da localização T3, a tabela mostra que existem diferenças estatisticamente significativas em todas as restantes localizações (nasal e temporal). Com exceção de T2,5 e N3 todas estas localizações apresentam  $p < 0,001$ .

Figura 6.12 Representação gráfica da espessura média dos SEF ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



Legenda: SEF=segmentos externos dos fotorreceptores; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos obteve-se os seguintes resultados:

- a) T2 entre G4 com G2 ( $p=0,004$ ), e G3 com G2 ( $p=0,033$ );
- b) T1,5 entre G4 com G1 ( $p<0,001$ ) e G4 com G2 ( $p=0,006$ );
- c) T1 entre G4 com G1, G2 e G3 ( $p<0,001$ );
- d) T0,5 entre G4 com G1 e G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G4 com G3 ( $p=0,008$ ); verificou-se ainda G3 com G1 ( $p=0,034$ );
- e) F0 G4 com G1, G2 e G3 ( $p<0,001$ );
- f) N0,5 até à localização N1,5 entre G4 com G1, G2 e G3 ( $p<0,001$ );
- g) N2 entre G4 com G1 ( $p=0,001$ ) e entre G4 com G2 ( $p=0,003$ );
- h) N2,5 G4 com G1 ( $p<0,001$ ), G4 com G2 ( $p=0,001$ ); e G3 com G1 ( $p=0,016$ );
- i) Em relação às comparações múltiplas relativas aos valores médios totais e da região nasal foram encontradas relações entre G4 com G2, com G1 e com G3 ( $p<0,001$ );
- j) Na região temporal verificaram-se diferenças entre G4 com G2 e entre G4 com G1 ( $p<0,001$ ).

Tabela 6.38 Distribuição da espessura média do complexo EPR\_MB (µm) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

Grupo etário		total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p
55-64	M	33,5+/-2,2 (30-37)	37,6+/-2,2 (31-52)	<b>&lt;0,001</b>	32,9+/-2,2 (29-37)	37,4+/-5,4 (30-55)	<b>&lt;0,001</b>	33,9+/-2,4 (30-38)	37,7+/-4,8 (30-48)	<b>&lt;0,001</b>
	F	34+/-3 (28-39)	40,3+/-9,8 (29-75)	<b>&lt;0,001</b>	33,6+/-3 (27-39)	38,2+/-8,9 (28-65)	<b>0,006</b>	34,3+/-3,4 (29-42)	40,4+/- 10,4 (29-74)	<b>0,008</b>
<b>p</b>		0,571	0,574		0,380	0,928		0,713	0,773	
65-74	M	32,6+/-2,7 (28-39)	37,3+/-7,3 (32-62)	<b>&lt;0,001</b>	32,6+/-2,9 (27-39)	38,4+/-8,8 (29-68)	<b>0,001</b>	32,6+/-3 (28-40)	36,4+/-6,8 (29-56)	<b>0,031</b>
	F	32,9+/-2,3 (28-38)	41,6+/-10,8 (29-73)	<b>&lt;0,001</b>	32,4+/-2,5 (28-38)	41,9+/- 15,4 (29-106)	<b>&lt;0,001</b>	33,3+/-2,6 (28-38)	40,2+/-7,7 (30-60)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p</b>		0,260	0,123		0,982	0,952		0,112	0,047*	
75-84	M	33,6+/-2,6 (29-38)	43,5+/-15,3 (30-103)	<b>&lt;0,001</b>	33,3+/-2,7 (29-39)	42,5+/- 13,8 (27-94)	<b>0,001</b>	33,5+/-3,1 (28-39)	44,3+/-26 (27-161)	<b>0,004</b>
	F	33,4+/-2,9 (29-42)	41,4+/-9,3 (28-62)	<b>&lt;0,001</b>	33,3+/-3,4 (28-45)	41,6+/- 14,8 (24-87)	<b>0,002</b>	33,1+/-2,9 (28-41)	39,3+/-7,3 (26-61)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p</b>		0,615	0,935		0,789	0,423		0,605	0,820	
≥85	M	33,4+/-2,5 (28-38)	39,4+/-10,8 (29-74)	<b>&lt;0,035</b>	33,7+/-2,2 (29-38)	41,6+/- 17,2 (29-100)	0,072	33,1+/-3,5 (27-39)	36,6+/-4,9 (29-45)	<0,089
	F	33,4+/-2,2 (30-38)	40,2+/-6,8 (30-59)	<b>&lt;0,001</b>	32,8+/-1,6 (30-36)	38,3+/-9,1 (27-71)	<b>0,007</b>	33+/-2,1 (29-37)	39,1+/-6,6 (28-55)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p</b>		0,938	0,225		0,150	0,692		0,938	0,197	
<b>Total</b>										
55-64		33,8+/-2,7 (28-39)	39,1+/-7,9 (29-75)	<b>&lt;0,001</b>	33,3+/-2,8 (27-39)	37,9+/-7,5 (28-65)	<b>&lt;0,001</b>	34,1+/-3 (29-42)	39,2+/-8,4 (29-74)	<b>&lt;0,001</b>
65-74		32,7+/-2,5 (28-39)	40,4+/-10,1 (29-73)	<b>&lt;0,001</b>	32,5+/-2,7 (27-39)	40,9+/- 13,9 (29-106)	<b>&lt;0,001</b>	32,9+/-2,8 (28-40)	39,2+/-7,6 (29-60)	<b>&lt;0,001</b>
75-84		33,5+/-2,7 (29-42)	42,1+/-11,7 (28-103)	<b>&lt;0,001</b>	33,3+/-3,1 (28-45)	41,9+/- 14,3 (24-94)	<b>&lt;0,001</b>	33,3+/-2,9 (28-41)	41+/-16,4 (26-161)	<b>&lt;0,001</b>
≥85		33,4+/-2,3 (28-38)	40+/-8,1 (29-74)	<b>&lt;0,001</b>	33,2+/-1,8 (29-38)	39,3+/-12 (27-100)	<b>0,001</b>	33+/-2,6 (27-39)	38,4+/-6,2 (28-55)	<b>&lt;0,001</b>
<b>p<sup>a</sup></b>		0,164	0,502		0,330	0,745		0,141	0,894	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; EPR\_MB=complexo epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMI obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>a</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal-Wallis.

Observando a tabela 6.38, relativa aos valores médios do complexo EPR\_MB total, por sexo e grupos etários, verificam-se valores aumentados no grupo de DMIp comparativamente com o grupo de controlo. Verificou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de controlo e DMIp nos quatro grupos etários estudados (excetuando  $\geq 85$  anos de idade).

Em relação aos **valores totais**, podem ser observadas diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre os 55 aos 84 anos de idade. No grupo  $\geq 85$  anos de idade as diferenças foram verificadas entre controlo e DMIp no sexo feminino ( $p < 0,001$ ) com cerca de  $33,4 \mu\text{m} \pm 2,2$  (controlo) e  $40,2 \mu\text{m} \pm 6,8$  (DMIp) enquanto no sexo masculino ( $p = 0,035$ ) foi de  $33,4 \mu\text{m} \pm 2,5$  (controlo) e de  $39,4 \mu\text{m} \pm 10,8$  (DMIp).

Na **região temporal** todos os grupos etários apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre grupo de controlo e o grupo DMIp com exceção do sexo masculino do grupo etário  $\geq 85$  anos de idade.

Em relação à **região nasal** apenas não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no sexo masculino ( $p = 0,089$ ) do grupo etário  $\geq 85$  com  $33,1 \mu\text{m} \pm 3,5$  (controlo) e  $36,6 \mu\text{m} \pm 4,9$  (DMIp). Na região nasal o valor médio mais alto foi encontrado no sexo masculino (grupo DMIp) do grupo etário 75-84 anos de idade com  $44,3 \mu\text{m} \pm 26$  (min  $26 \mu\text{m}$  e max  $161 \mu\text{m}$ ).

Com exceção do grupo de DMIp entre os 65-74 anos de idade na região nasal onde foi verificada a existência de diferenças estatisticamente significativas entre sexos (masculino  $36,4 \pm 6,8$ ; feminino  $40,2 \mu\text{m} \pm 7,7$ ) todas as restantes localizações demonstram grande proximidade entre sexos.

Não se verificaram diferenças entre os valores médios do complexo EPR\_MB ao longo dos grupos etários (controlo e DMIp)

Tabela 6.39 Distribuição da espessura média do complexo EPR\_MB (µm) pelos grupos e subgrupos estudados.

mm	EPR_MB		p <sup>a</sup>	Controlo		DMIp		p <sup>b</sup>
	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMIp Média ± dp (Min-Max)		G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
T3	33,8+/-3,2 (26-42)	35,4+/-9,1 (21-102)	0,818	34,5+/-4,5 (26-60)	33,5+/-2,9 (26-39)	34,1+/-5,2 (22-55)	35,9+/-10,4 (21-102)	0,509
T2,5	33,5+/-3,3 (26-42)	37,1+/-22,1 (20-336)	0,233	34,2+/-3,2 (26-42)	33,1+/-3,3 (26-42)	33,6+/-4,7 (20-50)	39+/-27,2 (22-336)	0,095
T2	33,4+/-3,3 (23-42)	38,8+/-15,7 (20-138)	<b>0,003</b>	34,3+/-4,2 (26-57)	33+/-3,2 (23-42)	33,9+/-4,7 (21-55)	41,4+/-14,7 (20-138)	<b>0,001</b>
T1,5	32,6+/-3,3 (24-47)	39,3+/-14,9 (23-154)	<b>&lt;0,001</b>	32,8+/-2,9 (26-39)	32,5+/-3,6 (24-47)	33,8+/-4,9 (23-47)	42,4+/-17,5 (26-154)	<b>&lt;0,001</b>
T1	32,3+/-3,4 (26-55)	44,7+/-24,7 (24-176)	<b>&lt;0,001</b>	32,4+/-2,6 (26-39)	32,5+/-5 (26-69)	34,5+/-6,8 (24-63)	50,2+/-28,9 (24-176)	<b>&lt;0,001</b>
T0,5	32,3+/-3,9 (26-65)	44,9+/-23,9 (21-186)	<b>&lt;0,001</b>	32,2+/-3,2 (26-39)	32,4+/-4,3 (26-65)	34,5+/-7,4 (22-63)	51+/-27,6 (21-186)	<b>&lt;0,001</b>
F0	35,7+/-6,9 (24-94)	50,2+/-27,6 (26-209)	<b>&lt;0,001</b>	34,8+/-4,8 (24-52)	36,3+/-7,8 (26-94)	38,1+/-9,2 (26-81)	57,2+/-31,8 (26-209)	<b>&lt;0,001</b>
N0,5	33,6+/-4 (26-65)	43,4+/-21,8 (23-245)	<b>&lt;0,001</b>	33,5+/-3,2 (26-44)	33,8+/-4,8 (26-65)	34,8+/-5,4 (23-52)	48,1+/-25,8 (23-245)	<b>&lt;0,001</b>
N1	33,8+/-3,3 (26-47)	43,4+/-19,1 (20-219)	<b>&lt;0,001</b>	33,6+/-3,2 (28-44)	33,9+/-3,4 (26-47)	35,8+/-6,9 (20-68)	47,8+/-22,2 (23-219)	<b>&lt;0,001</b>
N1,5	33,2+/-3,3 (23-42)	39,8+/-12,8 (23-116)	<b>&lt;0,001</b>	34+4,5 (28-62)	33,1+/-3,4 (23-44)	35,6+/-6 (23-60)	42+/-14,9 (23-116)	<b>&lt;0,001</b>
N2	33,5+/-3,2 (26-42)	37,9+/-11,1 (22-125)	<b>&lt;0,001</b>	33,8+/-3,3 (26-42)	33,3+/-3,2 (26-42)	35,6+/-7,5 (23-78)	39,3+/-12,6 (22-125)	<b>&lt;0,001</b>
N2,5	33,3+/-3,7 (23-47)	37+/-14,9 (21-213)	<b>0,002</b>	33,7+/-3,7 (26-44)	33+/-3,8 (23-47)	35,7+/-7 (23-79)	37,8+/-18 (21-213)	<b>0,009</b>
N3	32,6+/-4,4 (20-49)	34,9+/-9,5 (18-130)	<b>0,009</b>	33,3+/-4,9 (23-49)	32+/-4,1 (18-47)	34,7+/-7,3 (21-64)	35,1+/-10,5 (21-120)	<b>0,008</b>
Tota I	33,4+/-2,6 (28-42)	40,5+/-9,7 (28-103)	<b>&lt;0,001</b>	33,6+/-2,6 (29-39)	33,3+/-2,6 (28-42)	35+/-3,3 (28-43)	43,64+/-11 (29-103)	<b>&lt;0,001</b>
ToT	32,9+/-2,7 (27-45)	40+/-12,4 (24-106)	<b>&lt;0,001</b>	33,4+/-2,7 (28-41)	32,8+/-2,8 (27-45)	34,1+/-3,6 (24-45)	43,3+/-14,2 (27-106)	<b>&lt;0,001</b>
ToN	33,4+/-2,9 (27-43)	39,4+/-10,7 (26-161)	<b>&lt;0,001</b>	33,7+/-2,9 (29-40)	33,2+/-2,8 (27-42)	33,4+/-4,3 (26-51)	41,7+/-12,5 (27-161)	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: Valor significante aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; EPR\_MB= complexo epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal-Wallis.

Pela observação da tabela 6.39, verifica-se que o complexo EPR\_MB apresenta um crescimento centrípeto atingindo o seu valor máximo em F0. O valor médio de F0 foi de 35,7



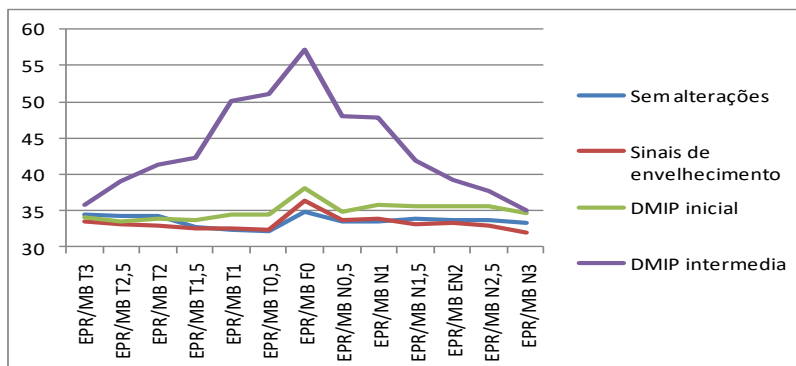
+/- 6,9 no grupo de controlo e aumenta significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 50,2 +/- 27,6 no grupo com DMlp.

O valor médio desta segmentação foi de 33,4  $\mu\text{m}$  +/- 2,6 no grupo de controlo aumentando significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 40,5  $\mu\text{m}$  +/- 9,7 no grupo com DMlp. Apresenta uma diminuição de espessura a partir de F0 atingindo valores mínimos no grupo de controlo em T1 (32,3  $\mu\text{m}$  +/- 3,4) e no grupo de DMlp em T3 (35,5  $\mu\text{m}$  +/- 9,1). No que diz respeito à região nasal os valores mínimos foram encontrados em N3 (32,6  $\mu\text{m}$  +/- 4,4 Vs. 34,9  $\mu\text{m}$  +/- 9,5).

De forma global, e a figura 6.13 também o ilustra bem, os valores médios dos participantes sem doença são visivelmente inferiores ao subgrupo DMlp intermedia. Verificou-se também que é nos grupos com presença de patologia que são encontrados os valores mínimos e máximos de cada localização estudada.

Com exceção das localizações T3 e T2,5, a tabela 6.39 mostra que existem diferenças estatisticamente significativas em todas as restantes localizações (nasal e temporal). Com exceção de T2, N3 e N2,5 todas as restantes localizações apresentam valores  $p < 0,001$ .

Gráfico 6.13 Representação gráfica dos valores médios da espessura do complexo EPR\_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.



Legenda: EPR\_MB= complexo epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; T3=3mm temporais da fóveas; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóveas; T1=1mm temporais da fóveas; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis, para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos, foram obtidos os seguintes resultados:

- T2 entre G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) ;
- T1,5; T1; T0,5; F0; N0,5 e N1 revelam alterações entre G4 com G1. Com G2 e com G3 ( $p < 0,001$ );
- N1,5 entre G4 com G2 e G4 com G1 ( $p < 0,001$ ), e entre G4 com G3 ( $p < 0,017$ );
- N2 entre G4 com G1 ( $p = 0,002$ ) e com G4 com G2 ( $p < 0,001$ );
- N2,5 G4 com G2 ( $p = 0,032$ ); e entre G3 com G2 ( $p = 0,020$ );
- N3 entre G4 com G2 ( $p = 0,015$ ); e entre G3 com G2 ( $p = 0,028$ );
- Em relação às comparações múltiplas relativas aos valores médios totais e da região temporal foram encontradas relações entre G4 com G2, G4 com G1, G4 com G3 ( $p < 0,001$ ) e ainda entre G3 com G2 (valores médios totais  $p = 0,008$ ; valores médios temporais  $p = 0,044$ ; valores médios nasais  $p = 0,004$ ) .

Tabela 6.40 Distribuição da espessura média do complexo SE\_EPR\_MB ( $\mu\text{m}$ ) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

Grupo etário		total			Temporal			Nasal		
		Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMI Média $\pm$ dp (Min-Max)	p
55-64	M	56,6 $\pm$ -2,8 (52-61)	60,2 $\pm$ -4,4 (55-73)	<b>0,002</b>	55,2 $\pm$ -2,8 (49-60)	59,2 $\pm$ -7,4 (51-86)	<b>0,027</b>	55,8 $\pm$ -2,8 (51-61)	58,8 $\pm$ -3,9 (53-66)	<b>0,005</b>
	F	86,9 $\pm$ -2,8 (50-61)	61,4 $\pm$ -9,4 (52-95)	<b>0,033</b>	55,3 $\pm$ -2,6 (48-59)	59 $\pm$ -8,6 (49-85)	0,152	55,9 $\pm$ -3,1 (50-61)	60,8 $\pm$ -9,9 (49-91)	0,051
	<b>p</b>	0,655	0,508		0,815	0,535		0,777	0,779	
65-74	M	55,7 $\pm$ -2,9 (51-63)	59,4 $\pm$ -5,8 (54-78)	<b>0,007</b>	54,6 $\pm$ -3,1 (50-62)	59,2 $\pm$ -7,1 (51-83)	<b>0,002</b>	55,1 $\pm$ -3 (50-62)	57,7 $\pm$ -5,4 (49-72)	0,053
	F	56,2 $\pm$ -2,7 (50-63)	62,8 $\pm$ -9,8 (53-90)	<b>0,001</b>	54,4 $\pm$ -2,4 (49-61)	62,3 $\pm$ -14,6 (51-123)	<b>0,003</b>	55,3 $\pm$ -2,8 (50-61)	60,2 $\pm$ -7,2 (51-79)	<b>0,002</b>
	<b>p</b>	0,372	0,352		0,945	0,745		0,588	0,266	
75-84	M	56,1 $\pm$ -3,2 (50-62)	64,4 $\pm$ -16,1 (46-128)	<b>0,006</b>	54,8 $\pm$ -2,9 (49-60)	62,4 $\pm$ -13,9 (41-114)	<b>0,004</b>	55,2 $\pm$ -3,7 (49-62)	64,5 $\pm$ -25,6 (47-180)	<b>0,009</b>
	F	55,8 $\pm$ -2,3 (52-62)	62,6 $\pm$ -8,3 (46-83)	<b>&lt;0,001</b>	54,5 $\pm$ -2,6 (50-63)	62,1 $\pm$ -13,4 (43-106)	<b>0,001</b>	54,3 $\pm$ -2,4 (49-60)	59,7 $\pm$ -7 (47-80)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p</b>	0,408	0,776		0,526	0,574		0,230	0,729	
$\geq 85$	M	54,2 $\pm$ -2,6 (49-59)	60,1 $\pm$ -10,1 (50-92)	<b>0,045</b>	53,1 $\pm$ -2,5 (48-58)	61,6 $\pm$ -16,3 (49-118)	<b>0,016</b>	53,2 $\pm$ -3,2 (46-57)	56,2 $\pm$ -5,8 (47-65)	0,208
	F	54,4 $\pm$ -2,3 (51-60)	59,5 $\pm$ -6,3 (50-77)	<b>&lt;0,001</b>	52,9 $\pm$ -2 (50-57)	57,3 $\pm$ -8,9 (46-90)	0,059	53,4 $\pm$ -2 (50-58)	57,9 $\pm$ -5,7 (46-71)	<b>0,002</b>
	<b>p</b>	0,990	0,498		0,660	0,277		0,737	0,313	
<b>Total</b>										
55-64		56,8 $\pm$ -2,8 (50-61)	60,9 $\pm$ -7,5 (52-95)	<b>&lt;0,001</b>	55,2 $\pm$ -2,7 (48-60)	59,1 $\pm$ -8 (49-86)	<b>0,009</b>	55,9 $\pm$ -3 (50-61)	59,9 $\pm$ -7,8 (49-91)	<b>0,001</b>
65-74										
75-84		56 $\pm$ -2,8 (50-63)	61,9 $\pm$ -9 (53-90)	<b>&lt;0,001</b>	54,5 $\pm$ -2,8 (49-62)	61,5 $\pm$ -13 (51-123)	<b>&lt;0,001</b>	55,2 $\pm$ -2,9 (50-62)	59,5 $\pm$ -6,8 (49-79)	<b>&lt;0,001</b>
$\geq 85$		55,9 $\pm$ -2,7 (50-62)	63,2 $\pm$ -11,6 (46-128)	<b>&lt;0,001</b>	54,6 $\pm$ -2,7 (49-63)	62,2 $\pm$ -13,5 (41-114)	<b>&lt;0,001</b>	54,7 $\pm$ -3 (49-62)	61,3 $\pm$ -16 (47-180)	<b>&lt;0,001</b>
		54,3 $\pm$ -2,3 (49-60)	59,7 $\pm$ -7,5 (50-92)	<b>&lt;0,001</b>	53 $\pm$ -2,2 (448-58)	58,5 $\pm$ -11,6 (46-118)	<b>0,004</b>	53,3 $\pm$ -2,4 (46-58)	57,4 $\pm$ -5,7 (46-71)	<b>0,001</b>
	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>0,001</b>	0,085		<b>0,002</b>	0,098		<b>0,003</b>	0,217	

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; SE\_EPR\_MB= complexo segmentos externos dos fotorreceptores com epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMIp obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>a</sup>= valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal-Wallis.

Observando a tabela 6.40 é perceptível um aumento dos valores médios do complexo SE\_EPR\_MB total, por sexo e faixas etárias, do grupo DMIp em relação ao grupo de controlo. Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre controlo e DMIp em todos os grupos etários estudados.

Em relação aos **valores totais** podem ser observadas as diferenças estatisticamente significativas no sexo masculino e feminino ao longo de todos os grupos etários. Os valores p menos robustos, ocorreram no sexo feminino entre 55-64 anos de idade (controlo  $86,9 \mu\text{m} \pm 2,8$ ; DMlp  $61,4 \mu\text{m} \pm 9,4$ ), com valor de  $p=0,033$  e no sexo masculino  $\geq 85$  anos de idade (controlo  $54,4 \mu\text{m} \pm 2,3$ ; DMlp  $59,6 \mu\text{m} \pm 6,3$ ) com valor p de  $0,045$ .

Na **região temporal** não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no sexo feminino ( $p=0,152$ ) entre os 55-64 anos de idade, e no sexo feminino no grupo etário  $\geq 85$  anos de idade ( $p=0,208$ ). Na região temporal o valor médio mais alto foi encontrado no sexo masculino (grupo DMlp) do escalão etário 75-84 anos de idade com  $62,4 \mu\text{m} \pm 13,9$  (min  $41 \mu\text{m}$  e max  $114 \mu\text{m}$ ).

Em relação à **espessura nasal** do SE\_EPR\_MBruch não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no sexo feminino ( $p=0,051$ ) entre os 55-64 anos de idade, no sexo masculino ( $p=0,053$ ) entre os 65-74 anos de idade, no sexo masculino no grupo etário  $\geq 85$  ( $p=0,208$ ). Na região nasal o valor médio mais alto foi encontrado no sexo masculino (grupo DMlp) do escalão etário 75-84 anos de idade com  $64,5 \mu\text{m} \pm 25,6$  (min  $47 \mu\text{m}$  e max  $180 \mu\text{m}$ ).

Recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes em relação aos valores médios totais e temporais do complexo SE\_EPR\_MB do grupo de controlo apenas foram encontradas diferenças entre os  $>85$  com o grupo 55-64 anos de idade ( $p<0,001$ ). Na região nasal além do grupo anterior foram também encontradas diferenças entre os  $>85$  anos de idade com o grupo etário 65-74 anos de idade ( $p=0,042$ ).

No grupo com DMlp não se verificaram diferenças entre os valores médios do complexo SE\_EPR\_MB ao longo dos grupos etários

Tabela 6.41 Distribuição da espessura média do complexo SE\_EPR\_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

SE_EPR_MB	Controlo			DMIp				p
	Controlo Média $\pm$ dp (Min-Max)	DMIp Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	53+/-3,3 (44-63)	54,4+/-8,9 (37-118)	0,816	54+/-4,5 (47-78)	52,6+/-3,1 (44-60)	53,2+/-6 (42-81)	55+/-10,1 (37-118)	0,182
<b>T2,5</b>	52,9+/-3,3 (44-61)	56,1+/-21,9 (36-354)	0,586	53,7+/-3,2 (47-61)	52,5+/-3,3 (44-60)	52,8+/-5,5 (41-83)	58+/-26,9 (36-354)	0,054
<b>T2</b>	53,7+/-3,2 (44-62)	58,1+/-14,9 (30-148)	<b>0,047</b>	54,4+/-4,1 (44-75)	53+/-4 (46-60)	53,5+/-5,4 (42-84)	60,1+/-17,7 (30-148)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T1,5</b>	53,7+/-3,2 (45-63)	59,5+/-13,9 (41-167)	<b>&lt;0,001</b>	54,1+/-3,1 (47-60)	53,4+/-3,2 (45-63)	54,7+/-5,6 (41-86)	62,2+/-16,3 (42-167)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T1</b>	55,3+/-3,2 (49-71)	65,5+/-23,2 (32-187)	<b>&lt;0,001</b>	55,2+/-3,1 (49-65)	55,6+/-4,2 (49-85)	56,9+/-7,1 (47-93)	70,2+/-27,4 (32-187)	<b>&lt;0,001</b>
<b>T0,5</b>	58,5+/-4,4 (49-86)	68,2+/-21,5 (43-196)	<b>&lt;0,001</b>	58,7+/-3,9 (49-68)	58,5+/-4,6 (50-86)	59,5+/-7 (43-89)	73,1+/-25,2 (47-196)	<b>&lt;0,001</b>
<b>F0</b>	71,7+/-6,8 (57-110)	80,5+/-24,1 (52-225)	<b>&lt;0,001</b>	70,7+/-5,8 (58-86)	72,3+/-7,3 (57-110)	72+/-7,2 (57-94)	85,4+/-28,5 (52-225)	<b>&lt;0,001</b>
<b>N0,5</b>	59,5+/-4,3 (49-83)	66,5+/-20,1 (41-266)	<b>&lt;0,001</b>	59,6+/-3,8 (52-68)	59,6+/-4,7 (49-83)	59,8+/-5,5 (41-76)	70,2+/-24,1 (47-266)	<b>&lt;0,001</b>
<b>N1</b>	57,3+/-6,5 (50-136)	64,5+/-17,7 (36-235)	<b>&lt;0,001</b>	56,9+/-3,6 (50-65)	56,8+/-3,1 (50-66)	58,3+/-6,2 (36-86)	68,1+/-20,8 (43-235)	<b>&lt;0,001</b>
<b>N1,5</b>	54,7+/-3,3 (47-63)	59,8+/-11,7 (39-134)	<b>&lt;0,001</b>	55,5+/-4,2 (49-78)	54,3+/-3,1 (47-63)	56,2+/-5,1 (46-78)	61,7+/-13,7 (39-134)	<b>&lt;0,001</b>
<b>N2</b>	53,8+/-3,3 (42-63)	57,4+/-10,7 (38-146)	<b>0,001</b>	54,2+/-3,1 (47-61)	53,6+/-3,5 (42-63)	55,5+/-6,7 (40-94)	58,5+/-12,2 (38-146)	<b>0,002</b>
<b>N2,5</b>	52,9+/-3,8 (39-65)	55,5+/-14,7 (34-231)	0,279	53,6+/-3,5 (44-62)	52,5+/-3,9 (39-65)	54,3+/-6,7 (37-95)	56,2+/-17,7 (34-231)	0,197
<b>N3</b>	51,9+/-4,6 (33-68)	53,3+/-9,4 (31-148)	0,186	52,7+/-5,1 (33-65)	51,2+/-4,6 (31-68)	53,3+/-7,2 (31-81)	53,5+/-10,4 (34-148)	0,066
<b>Total</b>	56,1+/-2,7 (49-63)	61,5+/-9,2 (46-128)	<b>&lt;0,001</b>	56,4+/-2,9 (50-63)	55,9+/-2,7 (49-62)	56,9+/-3,5 (46-73)	64,1+/-10,4 (46-128)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ToT</b>	54,5+/-2,7 (48-63)	60,3+/-11,9 (41-123)	<b>&lt;0,001</b>	55+/-2,9 (49-63)	54,3+/-2,7 (48-63)	55,1+/-4,7 (43-86)	63,2+/-13,6 (41-123)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ToN</b>	55+/-3 (46-65)	59,5+/-10,3 (46-180)	<b>&lt;0,001</b>	55,4+/-3,1 (49-62)	54,7+/-2,8 (46-61)	56,2+/-4,1 (47-71)	61,4+/-12,2 (46-180)	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; SE\_EPR\_MB= complexo segmentos externos dos fotorreceptores com epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMIp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal-Wallis.

Pela observação da tabela 6.41, em conjunto com a figura 6.14, verifica-se que a segmentação constituída pelo complexo SE\_EPR\_MB, com um crescimento centrípeto, atinge o seu valor máximo em F0. O valor médio em F0 foi de 71,7  $\mu\text{m}$  +/- 6,8 no grupo de

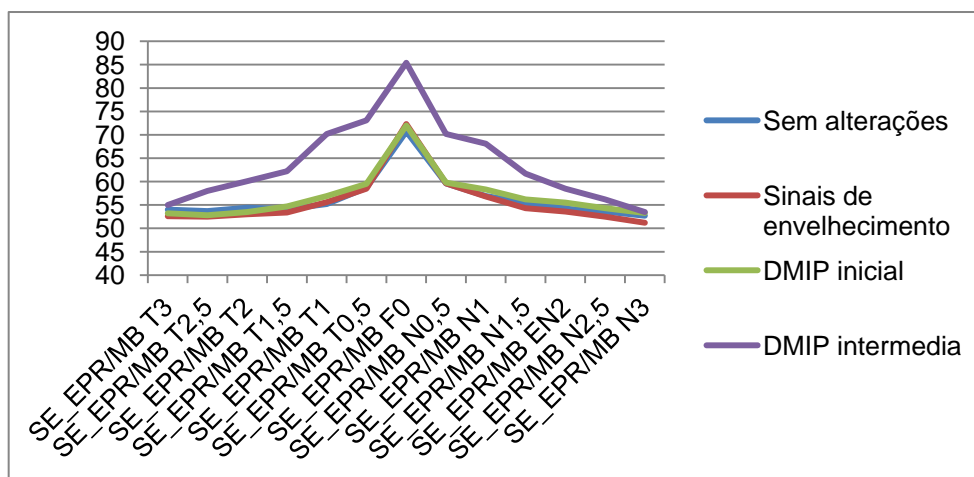
controlo e aumenta significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de  $80,5 \mu\text{m} \pm 24,1$  no grupo com DMlp.

O valor médio desta segmentação foi  $56,1 \mu\text{m} \pm 2,7$  no grupo de controlo aumentando para significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de  $61,5 \mu\text{m} \pm 9,2$  no grupo com DMlp. Como é visível esta segmentação apresenta uma diminuição de espessura a partir de F0 atingindo valores mínimos no grupo de controlo em T2,5 ( $52,9 \mu\text{m} \pm 3,3$ ) e no grupo de DMlp em T3 ( $54,4 \mu\text{m} \pm 8,9$ ) no que diz respeito a região temporal. Na região nasal os valores mínimos obtidos são em N3 (controlo  $51,9 \mu\text{m} \pm 4,6$ ; DMlp  $53,3 \mu\text{m} \pm 9,4$ ).

De forma global os valores médios dos participantes sem doença são inferiores ao subgrupo com DMlp. É no grupo com DMlp que são encontrados os valores mínimos e máximos de cada localização estudada.

Com exceção das localizações extremas (nasal e temporal 3 e 2,5), a tabela mostra diferenças estatisticamente significativas em todas as restantes localizações (nasal e temporal). Com exceção de T2 e N2 todas as restantes localizações centrais apresentam valores  $p < 0,001$ .

Figura 6.14 Representação gráfica da espessura média do complexo SE\_EPR\_MB ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.



Legenda: SE\_EPR\_MB= complexo segmentos externos dos fotorreceptores com epitélio pigmentar da retina com membrana de Bruch; T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; ; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais da fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos obtiveram-se os seguintes resultados:

- T2 entre G4 com G2 ( $p < 0,003$ ) e G4 com G3 ( $p = 0,001$ );
- Desde a localização T1,5 até N1 as alterações significativas foram sempre entre G4 com G1, G4 com G2 e entre G4 com G3 ( $p < 0,001$ );
- Na localização N1,5 as diferenças foram encontradas entre G4 com G1 ( $p = 0,008$ ) e entre G4 com G2 ( $p < 0,001$ );
- Na localização N2 as diferenças foram apenas entre G4 com G2 ( $p = 0,001$ );
- Em relação às comparações múltiplas dos valores médios totais, da região temporal e da região nasal foram encontradas relações entre G4 com G2, entre G4 com G1 e entre G4 com G3 ( $p < 0,001$ ); Na região nasal foram encontradas também diferenças entre G3 com G2 ( $p = 0,048$ ).

Tabela 6.42 Distribuição da espessura média da coróide (µm) por sexo e idade, nos grupos estudados (valor total, total temporal e total nasal).

Grupo etário	total			Temporal			Nasal			
	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p	Controlo Média ± dp (Min-Max)	DMI Média ± dp (Min-Max)	p	
<b>55-64</b>	M	266,6+/-77,6 (113-443)	239,9+/-77 (86-377)	0,269	282,6+/-77,3 (135-412)	248,9+/-80,2 (144-394)	0,177	242,3+/-84 (79-463)	222,9+/- 80,2 (93-397)	0,393
	F	290,7+/-87,3 (130-481)	242,3+/- 64,4 (130-360)	<b>0,014</b>	310,6+/-92,3 (108-499)		<b>0,010</b>	260,4+/-87 (92-454)	215,2+/- 76,4 (92-374)	<b>0,029</b>
<b>p</b>	0,216	0,974		0,175	0,547		0,339	0,692		
<b>65-74</b>	M	268,1+/-60,7 (143-383)	198,4+/- 72,9 (94-391)	<b>0,001</b>	290+/-57,3 (145-402)	214,7+/-64 (116-352)	<b>&lt;0,001</b>	237+/-71 (109-414)	178+/-88,4 (74-435)	<b>0,012</b>
	F	275,2+/-85 (118-465)	225,3+/- 69,7 (101-399)	<b>0,012</b>	284,6+/-76 (116-431)	238,1+/-68 (96-376)	<b>0,014</b>	255,8+/- 100,2 (103+/- 477)	206,4+/- 78,2 (80-443)	0,060
<b>p</b>	0,826	0,167		0,773	0,314		0,716	0,136		
<b>75-84</b>	M	207,8+/-66,3 (105-347)	202,1+/-77 (94-308)	0,951	218,5+/-59,9 (117-362)	226,7+/-89,6 (119-495)	1	189,3+/-76 (75-318)	171,3+/- 85,5 (60-347)	0,496
	F	217,3+/-57,9 (118-346)	178,3+/- 57,8 (92-313)	<b>0,007</b>	237,1+/-51,6 (148-359)	205+/-59,4 (99-338)	<b>0,011</b>	189,9+/- 68,9 (89-368)	146,3+/- 62,6 (47-292)	<b>0,006</b>
<b>p</b>	0,785	0,284		0,227	0,488		0,934	0,273		
<b>≥85</b>	M	159,6+/-83,6 (57-363)	170,4+/- 70,2 (55-367)	0,494	175,3+/-81,6 (54-365)	193,9+/-78,8 (59-372)	0,464	137,2+/- 87,8 (51-353)	141,1+/- 67,1 (49-353)	0,524
	F	211,5+/-89,7 (87-380)	152,6+/- 63,6 (53-284)	<b>0,024</b>	243+/-87,9 (109-394)	183,5+/-73,6 (62-351)	<b>0,026</b>	174,6+/- 93,4 (59-351)	116,6+/- 66,4 (46-312)	<b>0,014</b>
<b>p</b>	0,109	0,429		0,060	0,704		0,336	0,066		
<b>Total</b>										
<b>55-64</b>	281,1+/-83,7 (113-481)	241,2+/-69,7 (86-377)	<b>0,010</b>	299,5+/-87,1 (108-391)	255,3+/-72,1 (81-394)	<b>0,004</b>	253,3+/- 85,6 (79-463)	218,6+/- 77,5 (92-397)	<b>0,025</b>	
<b>65-74</b>	271,6+/-73,1 (118-465)	218+/-71 (94-399)	<b>&lt;0,001</b>	287,3+/-66,5 (116-431)	231,7+/-67,2 (96-376)	<b>&lt;0,001</b>	246,2+/- 86,4 (103-477)	198,7+/- 81,2 (74-443)	<b>0,004</b>	
<b>75-84</b>	213,2+/-61,2 (105-347)	186,6+/-65,5 (92-313)	<b>0,014</b>	229,2+/-55,6 (117-362)	212,5+/-71,4 (99-495)	0,199	189,6+/- 71,4 (75-368)	155+/-71,8 (47-347)	<b>0,006</b>	
<b>≥85</b>	191,5+/-89,5 (57-380)	157,8+/-65,5 (53-367)	0,147	217+/-90,4 (54-394)	186,5+/-74,6 (59-372)		160,2+/- 91,4 (51-353)	123,7+/-67 (46-353)	0,084	
<b>p<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; Valor p em coluna é referente à comparação entre grupo controlo e DMI obtido através do teste de Mann Whitney; <sup>a</sup> = valores p obtidos nas comparações múltiplas entre os quatro grupos etários pelo Teste de Kruskal-Wallis.



Observando a tabela 6.42 é perceptível uma diminuição dos valores médios da Coroide total, por sexo e grupo etário, do grupo DMlp em relação ao grupo de controlo na grande maioria das situações. Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre controlo e DMlp, em todos os grupos etários estudados, com uma especial preferência no sexo feminino (11 localizações Vs. 3 masculino).

Em relação aos **valores totais**, podem ser observadas as diferenças estatisticamente significativas em todos os grupos etários. Entre os 55-64 anos de idade verificaram-se diferenças no sexo feminino (controlo 290,7  $\mu\text{m}$  +/- 87,3; DMI 242,3  $\mu\text{m}$  +/- 64,4) com valor de  $p=0,014$ . No grupo etário entre os 65-74 anos de idade ambos os sexos revelaram diferenças estatisticamente significativas na presença da doença (masculino  $p=0,001$ ; feminino  $p=0,012$ ). Nos grupos etários dos 75-84 anos de idade apenas foram verificadas diferenças significativas no sexo feminino com  $p=0,007$  (controlo 217,3  $\mu\text{m}$  +/- 57,9; DMlp 178,3  $\mu\text{m}$  +/- 57,8). No grupo  $\geq 85$  anos de idade foram encontradas novamente diferenças no sexo feminino ( $p=0,024$ ) com valores de 211,5  $\mu\text{m}$  +/- 89,7 (controlo) a diminuir para 152,6  $\mu\text{m}$  +/- 63,6 (DMlp).

A **região temporal** segue um padrão semelhante ao nasal, com o sexo masculino a apresentar apenas uma diferença estatisticamente significativa obtida entre o grupo de controlo e DMlp registada no grupo etário dos 65-74 anos de idade ( $p<0,001$ ). Nos restantes grupos etários, incluindo os 65-74 anos de idade, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas apenas no sexo feminino. Na região temporal o valor médio mais baixo foi encontrado no sexo feminino (grupo DMlp) do escalão etário  $\geq 85$  anos de idade com 183,5  $\mu\text{m}$  +/- 73,6 (min 62  $\mu\text{m}$  e max. 351  $\mu\text{m}$ ).

Em relação à **região nasal** da coróide apenas entre os 65-74 anos de idade foram verificadas diferenças no género masculino entre grupo de controlo e DMlp ( $p=0,012$ ). Nos restantes grupos etários foram verificadas diferenças estatisticamente significativas apenas no sexo feminino. Na região nasal o valor médio mais baixo foi encontrado no sexo feminino (grupo DMlp) do escalão etário  $\geq 85$  anos de idade com 116,6  $\mu\text{m}$  +/- 66,4 (min 46  $\mu\text{m}$  e max. 312  $\mu\text{m}$ ).

Recorrendo ao teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para amostras independentes em relação aos valores médios totais, temporais e nasais da Coroide do grupo de controlo apenas não foram encontradas diferenças entre os 65-74 com o grupo de 55-64, e entre os >85 com 75-84 anos de idade.

No grupo com DMlp, relativamente aos valores médios totais e totais temporais, verificaram-se diferenças entre os grupos >85 com 65-74 anos de idade, >85 com 55-64 anos de idade e entre 75-84 com 55-64 anos de idade ( $p=0,001$ ). Na região nasal na coorte de DMlp apenas entre os 65-74 com o grupo de 55-64 anos de idade, e entre os  $\geq 85$  com 75-84 anos de idade não foram encontradas diferenças.

Tabela 6.43 Distribuição da espessura média da Coroide ( $\mu\text{m}$ ) pelos grupos e subgrupos estudados.

Coroide mm	Controlo			DMLp				p
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	p	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	
<b>T3</b>	223,5+/-71,2 (44-392)	188,4+/-62 (44-384)	<0,001	221,6+/-74,3 (55-381)	224+/-69,1 (44-392)	191,9+/-64,8 (63-384)	186,2+/- 61 (44-356)	<0,001
<b>T2,5</b>	245,3+/-73,3 (37-419)	205,1+/-69,4 (55-397)	<0,001	247,8+/-77,6 (84-419)	242,8+/-69,9 (37-396)	210,5+/-70,8 (55-375)	201,9+/-69,2 (67-397)	<0,001
<b>T2</b>	265,3+/-81,8 (44-482)	218,6+/-75,7 (49-409)	<0,001	272,7+/-86 (102-482)	259,2+/-78 (44-443)	229,4+/-79,4 (49-406)	212,5+/-74,1 (56-409)	<0,001
<b>T1,5</b>	278,1+/-91,1 (52-556)	229,6+/-81,8 (50-443)	<0,001	290,9+/-94,6 (102-556)	268+/-87,3 (52-466)	245,9+/-85,6 (50-395)	220,9+/-79,4 (53-443)	<0,001
<b>T1</b>	288,4+/-97,1 (60-582)	232,7+/-87,1 (61-438)	<0,001	304,7+/-100 (110-582)	275,6+/-93,3 (60-500)	251,3+/-91,1 (65-435)	222,9+/-84,3 (61-438)	<0,001
<b>T0,5</b>	295,7+/-103,4 (81-571)	235,1+/-93,8 (49-456)	<0,001	314,4+/-107,2 (110-571)	281,5+/-98 (81-542)	254,7+/-98,4 (57-456)	224,6+/-90,9 (49-441)	<0,001
<b>F0</b>	300,9+/-106,6 (107-596)	237,1+/-95,3 (39-456)	<0,001	319,7+/-107,8 (120-530)	286,9+/-103,1 (107-596)	255,6+/-94 (70-456)	226,9+/-96 (39-450)	<0,001
<b>N0,5</b>	288,7+/-101,1 (78-539)	224,8+/-94,1 (52-459)	<0,001	306,1+/-104 (78-539)	275,5+/-96,7 (102-518)	239,7+/-89,2 (65-435)	216,5+/-97 (52-459)	<0,001
<b>N1</b>	266,3+/-99,6 (52-539)	205,8+/-91,1 (44-388)	<0,001	284,9+/-100,5 (86-516)	252+/-96,4 (52-539)	217+/-87 (52-440)	200+/-94 (52-425)	<0,001
<b>N1,5</b>	240,3+/-98,5 (34-547)	183,6+/-90 (31-486)	<0,001	258,6+/-100,2 (57-485)	225,8+/-95,2 (34-547)	192,8+/-87,3 (39-451)	179,2+/-92,2 (31-486)	<0,001
<b>N2</b>	210,5+/-95,8 (36-521)	160,3+/-87,8 (26-501)	<0,001	225,6+/-98,3 (45-457)	198,4+/-92,7 (36-521)	168,2+/-82,9 (31-414)	156,7+/-91,1 (26-501)	<0,001
<b>N2,5</b>	177,6+/-88,8 (34-464)	138,1+/-79,1 (21-441)	<0,001	190,7+/-92 (34-449)	166,9+/-85 (34-464)	141,9+/-74,7 (26-357)	136,7+/-82,3 (21-441)	<0,001
<b>N3</b>	147,4+/-78,9 (23-404)	115,5+/-65,7 (18-341)	<0,001	160,6+/-84,5 (32-404)	136,8+/-73,7 (23-332)	121,6+/-62,6 (32-285)	113+/-67,7 (18-341)	<0,001
<b>Tota I</b>	249,8+/-88,4 (57-701)	200,2+/-76,9 (53-528)	<0,001	261,4+/-87,3 (87-481)	238+/-78,8 (57-465)	212,8+/-74,1 (55-399)	192,1+/-74,4 (53-391)	<0,001
<b>ToT</b>	266,1+/-81,1 (54-499)	222,2+/-84 (59-819)	<0,001	275,4+/-85,7 (108-499)	258,5+/-77 (54-434)	236,5+/-81,1 (59-495)	211,5+/-71,3 (62-394)	<0,001
<b>ToN</b>	225,1+/-107,4 (51-1090)	172+/-82,5 (46-443)	<0,001	237,7+/-92,6 (59-463)	209,2+/-85,7 (51-477)	182,2+/-81,5 (48-443)	167+/-83,7 (46-435)	<0,001

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; mm= distância da fóvea em milímetros; T= valores temporais; F0=espessura foveal; N= valores nasais; DMLp= Grupo com DMI (precoce e intermédia); G1= grupo sem alterações; G2= grupo com alterações de envelhecimento; G3= Degenerescência macular da idade precoce; G4= Degenerescência macular da idade intermédia; <sup>a</sup>= Valor p obtido através do teste de Mann Whitney. <sup>b</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal-Wallis.

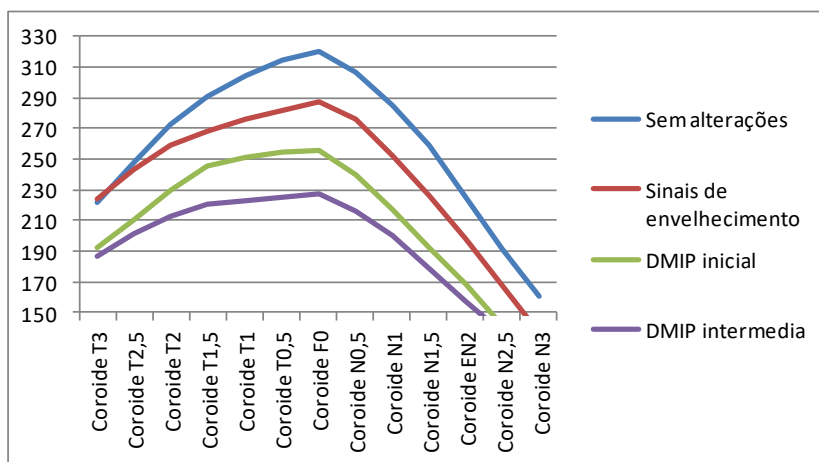
Pela observação da tabela 6.43, verifica-se que a coroide apresenta um crescimento centripeto atingindo o seu valor máximo em F0. O valor médio de F0 foi de 300,9  $\mu\text{m}$  +/- 106,6 no grupo de controlo e diminui significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 237,1  $\mu\text{m}$  +/- 95,3 no grupo com DMLp.

O valor médio desta segmentação foi 249,8  $\mu\text{m}$  +/- 88,4 no grupo de controlo diminuindo significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 200,2  $\mu\text{m}$  +/- 76,9 no grupo com DMIP. Como é visível esta segmentação apresenta uma diminuição de espessura a partir de F0 atingindo valores mínimos no grupo de controlo em T3 (233,5  $\mu\text{m}$  +/- 71,2) e no grupo de DMIP igualmente em T3 (188,4  $\mu\text{m}$  +/- 62) no que diz respeito a região nasal e em N3 (147,4  $\mu\text{m}$  +/- 78,9 Vs. 115,5  $\mu\text{m}$  +/- 65,7) no que diz respeito a região nasal.

De forma global os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença e visualiza-se as diferenças entre os vários subgrupos no gráfico inferior. Existe uma heterogeneidade entre valores mínimos e máximos entre os grupos de controlo e com DMIP.

Ao longo das varias localizações estudadas na coroide foram obtidos sempre valores com diferenças estatisticamente significativas entre controlo e DMIP ( $p < 0,001$ ).

**Figura 6.15 Representação gráfica da espessura média da coroide ( $\mu\text{m}$ ) pelos subgrupos estudados.**



**Legenda:** T3=3mm temporais da fóvea; T2,5=2,5mm temporais da fóvea; T2=2mm temporais da fóvea; T1,5=1,5mm temporais da fóvea; T1=1mm temporais da fóvea; F0=espessura foveal; N0,5=0,5mm nasais da fóvea; N1=1mm nasal da fóvea; N1,5=1,5mm nasais daa fóvea; N2=2mm nasais da fóvea; N2,5=2,5mm nasais da fóvea; N3=3mm nasais da fóvea.

Recorrendo às comparações múltiplas de Kruskal-Wallis para o estudo das diferenças significativas encontradas entre os subgrupos obteve-se os seguintes resultados para a coróide:

- a) T3 entre G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G4 com G1 ( $p = 0,001$ ); G3 com G1 ( $p = 0,033$ ) e entre G3 com G2 ( $p = 0,005$ );
- b) T2,5 revelam alterações entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,010$ ) e G3 com G1 ( $p = 0,009$ );
- c) T2 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,008$ );
- d) T1,5 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,019$ );
- e) T1 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,006$ );
- f) T0,5 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,005$ );
- g) F0 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,002$ );
- h) N0,5 entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,001$ );
- i) N1 e N1,5 entre G4 com G1, G4 com G2 e G3 com G2 ( $p < 0,001$ );
- j) N2 entre G4 com G1 ( $p < 0,001$ ), G4 com G2 ( $p = 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,002$ );
- k) N2,5 entre G4 com G1 ( $p < 0,001$ ), G4 com G2 ( $p = 0,009$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,004$ );
- l) N3 entre G4 com G1 ( $p < 0,001$ ), G4 com G2 ( $p = 0,021$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,025$ );
- m) Total, nasal e temporal; entre G4 com G1, G4 com G2 ( $p < 0,001$ ) e G3 com G2 ( $p = 0,003$ ), ( $p = 0,001$ ) e ( $p = 0,021$ ) respetivamente.

Tabela 6.44 Distribuição da espessura média do complexo CCG\_CPI, Coroide e camadas externas da retina ( $\mu\text{m}$ ) pela dimensão dos drusens.

	G1	<63	63-124	125-499	>500	Reticulares	Valor p <sup>a</sup>
	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	Média $\pm$ dp (Min-Max)	
<b>CCG_CPI total</b>	74,8 $\pm$ 5,7 (61-87)	75,3 $\pm$ 7,3 (47-98)	72,2 $\pm$ 6,8 (53-88)	72 $\pm$ 6,4 (56-89)	70,8 $\pm$ 7,5 (50-79)	71,7 $\pm$ 6,8 (50-83)	<0,001
<b>CCG_CPI temporal</b>	76,4 $\pm$ 6,3 (60-93)	77 $\pm$ 7,8 (51-97)	73,4 $\pm$ 7,1 (57-91)	73,3 $\pm$ 7 (57-90)	69,6 $\pm$ 7,2 (50-76)	73,1 $\pm$ 7,4 (50-88)	<0,001
<b>CCG_CPI nasal</b>	73,3 $\pm$ 5,9 (61-88)	73,7 $\pm$ 8 (43-104)	71 $\pm$ 7,4 (49-86)	71,2 $\pm$ 6,8 (51-92)	72,4 $\pm$ 8,4 (51-84)	70,4 $\pm$ 7,2 (51-80)	0,035
<b>ZMF total</b>	24,5 $\pm$ 1,3 (21-27)	24,4 $\pm$ 1,4 (21-28)	23,4 $\pm$ 2,4 (15-28)	22,6 $\pm$ 2,1 (17-26)	22,6 $\pm$ 2,4 (20-26)	21,8 $\pm$ 2,4 (15-26)	<0,001
<b>ZMF temporal</b>	23,9 $\pm$ 1,5 (20-27)	24 $\pm$ 1,5 (19-27)	23,2 $\pm$ 2,3 (16-27)	22,2 $\pm$ 2,5 (16-27)	22,9 $\pm$ 2,3 (19-26)	21,7 $\pm$ 2,7 (16-26)	<0,001
<b>ZMF Nasal</b>	24 $\pm$ 1,5 (20-28)	24 $\pm$ 1,6 (20-28)	23 $\pm$ 2,7 (14-28)	22,6 $\pm$ 2,4 (16-27)	22 $\pm$ 2,8 (19-27)	21,6 $\pm$ 2,8 (14-27)	<0,001
<b>SEF total</b>	22,7 $\pm$ 1,6 (19-27)	25,6 $\pm$ 2,2 (16-28)	21,5 $\pm$ 2,8 (14-37)	20,6 $\pm$ 2,2 (14-26)	19,6 $\pm$ 2,5 (16-25)	19,8 $\pm$ 2,3 (14-25)	<0,001
<b>SEF temporal</b>	21,6 $\pm$ 1,9 (17-26)	21,6 $\pm$ 2,3 (15-27)	20,8 $\pm$ 3,9 (14-52)	20,1 $\pm$ 2,4 (13-27)	19,1 $\pm$ 3 (14-23)	19,6 $\pm$ 2,5 (14-24)	<0,001
<b>SEF Nasal</b>	21,8 $\pm$ 1,8 (18-27)	21,6 $\pm$ 2,2 (16-27)	20,5 $\pm$ 2,5 (14-25)	20 $\pm$ 2,3 (14-27)	18,5 $\pm$ 1,5 (16-21)	19,2 $\pm$ 2,3 (14-27)	<0,001
<b>EPR_MB total</b>	33,7 $\pm$ 2,6 (29-39)	33,2 $\pm$ 2,7 (28-42)	36,1 $\pm$ 4,4 (28-55)	43,3 $\pm$ 9,7 (29-75)	54,3 $\pm$ 19 (33-103)	45,2 $\pm$ 9,1 (29-79)	<0,001
<b>EPR_MB Temporal</b>	33,6 $\pm$ 2,7 (28-41)	32,8 $\pm$ 2,9 (24-45)	34,9 $\pm$ 4,7 (26-60)	44 $\pm$ 14,7 (27-106)	49,8 $\pm$ 15,4 (32-82)	44,7 $\pm$ 14,5 (27-100)	<0,001
<b>EPR_MB Nasal</b>	33,8 $\pm$ 2,9 (29-40)	33,3 $\pm$ 2,9 (27-42)	36,6 $\pm$ 5 (26-51)	40,6 $\pm$ 8,2 (27-74)	57,9 $\pm$ 15 (35-161)	42,8 $\pm$ 7,2 (29-58)	<0,001
<b>Coroide total</b>	260,9 $\pm$ 87,5 (87-481)	235,9 $\pm$ 79,3 (57-465)	201 $\pm$ 77,2 (53-399)	196,9 $\pm$ 71,9 (64-391)	211,5 $\pm$ 78,9 (123-367)	163,1 $\pm$ 65 (53-360)	<0,001
<b>Coroide Temporal</b>	274,7 $\pm$ 85,5 (108-499)	256,8 $\pm$ 77,7 (54-434)	225,2 $\pm$ 83,7 (59-495)	216,5 $\pm$ 68,8 (70-394)	219,1 $\pm$ 73,7 (142-372)	186,4 $\pm$ 68,2 (52-394)	<0,001
<b>Coroide Nasal</b>	237,7 $\pm$ 93 (59-463)	207 $\pm$ 86,1 (48-477)	170,7 $\pm$ 83,4 (46-443)	171,2 $\pm$ 81,7 (47-435)	199,5 $\pm$ 85,7 (107-353)	135,1 $\pm$ 69,3 (46-332)	<0,001
<b>Idade Média <math>\pm</math> dp (Min-Max)</b>	69,9 $\pm$ 8,9 (55-90)	73 $\pm$ 9,9 (55-98)	74,9 $\pm$ 11 (55-96)	76,3 $\pm$ 10 (55-94)	74,3 $\pm$ 9,6 (61-89)	78,7 $\pm$ 9,5 (55-96)	<0,001

Legenda: Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo; G1= grupo de controlo sem drusens; CCG\_CPI= complexo camada das células ganglionares e camada plexiforme interna; ZMF= zona mioide dos fotorreceptores; SEF= segmentos externos dos fotorreceptores; EPR\_MB= complexo epitélio pigmentar da retina e membrana de bruch; <sup>a</sup>= Valores p obtidos pelas comparações múltiplas do Teste de Kruskal-Wallis.

Pela observação da tabela 6.44 verifica-se a existência de diferenças nos valores médios de todas as segmentações estudadas ao longo dos diferentes tipos de drusens ( $p < 0,001$ ). Ao nível da retina, destaca-se a diminuição de espessura dos SEF e o aumento da espessura do EPR\_MB com a presença de drusens de maiores dimensões.

Ao nível da coroide verifica-se que existe uma diminuição gradual da sua espessura com o aumento da dimensão dos drusens. Este aspeto não se verifica para os drusens > 500 onde se verifica um aumento da espessura da coroide.

**Tabela 6.45 Distribuição da espessura média de algumas segmentações (µm) na presença de drusens reticulares comparativamente aos drusens maiores de 125 µm.**

	Drusens reticulares Média ± dp (Min-Max)	>125 µm Média ± dp (Min-Max)	Valor p <sub>a</sub>	β	OR (IC 95%)	Valor p <sub>b</sub>
CCG_CPI total	71,7+/-6,8 (50-83)	72,2+/-6,4 (56-89)	0,917	0,008	1 (0,956-1)	0,762
CCG_CPI temporal	73,1+/-7,3 (50-88)	73+/-6,9 (57-90)	0,819	0,019	1 (0,971-1)	0,430
CCG_CPI nasal	70,4+/-7,2 (51-80)	71,6+/-6,9 (51-92)	0,625	-0,007	0,993 (0,944-1,04)	0,774
ZMF total	21,8+/-2,4 (15-26)	23+/-2 (17-27)	<b>0,002</b>	-0,208	0,812 (0,688-0,958)	<b>0,014</b>
ZMF temporal	21,7+/-2,7 (16-26)	22,5+/-2,3 (17-27)	0,060	-0,1	0,904 (0,785-1,042)	0,165
ZMF Nasal	21,6+/-2,7 (14-27)	22,8+/-2,5 (17-28)	<b>0,005</b>	-0,147	0,863 (0,755-0,987)	<b>0,032</b>
SEF total	19,8+/-2,3 (14-25)	20,8+/-2,2 (15-26)	<b>0,025</b>	-0,162	0,850 (0,731-0,989)	<b>0,036</b>
SEF temporal	19,6+/-2,5 (14-24)	20,2+/-2,6 (13-27)	0,217	-0,073	0,930 (0,818-1,057)	0,264
SEF Nasal	19,2+/-2,3 (14-27)	20,1+/-2,3 (15-26)	<b>0,015</b>	-0,154	0,857 (0,736-0,989)	<b>0,039</b>
EPR_MB total	45,2+/-9 (29-74)	42,6+/-11,5 (30-103)	<b>0,008</b>	0,024	1 (0,993-1,056)	0,126
EPR_MB Temporal	44,7+/-14,5 (27-100)	42,6+/-14,1 (27-106)	0,384	0,011	1 (0,988-1,034)	0,347
EPR_MB Nasal	42,8+/-7,2 (29-58)	41,1+/-14,9 (27-161)	<b>0,005</b>	0,014	1 (0,987-1,042)	0,323
Coroide total	163,1+/-65 (53-360)	211,1+/-74,2 (71-391)	<b>&lt;0,001</b>	-0,010	0,991 (0,985-0,996)	<b>0,001</b>
Coroide Temporal	186,4+/-68,2 (62-394)	227+/-68,8 (90-378)	<b>&lt;0,001</b>	-0,008	0,992 (0,986-0,987)	<b>0,003</b>
Coroide Nasal	135+/-69 (46-332)	188+/-85,9 (47-435)	<b>&lt;0,001</b>	-0,009	0,992 (0,986-0,997)	<b>0,001</b>

**Legenda:** Valores p obtidos através de testes não paramétricos de Mann-Whitney<sup>a</sup> e estimativas dos coeficientes de modelos de regressão logística múltiplos<sup>b</sup>, correspondentes OR e IC de 95% e valores p, ajustados para a idade e sexo. Variável resposta dicotómica: drusens reticulares Vs. Drusens >125 µm. Valor significativo aparece a negrito; dp=desvio padrão; min=mínimo; max.=máximo.

Pela observação da tabela 6.45, e de acordo os resultados obtidos pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, verifica-se que as diferenças de espessura média mais significativas, entre os participantes com drusens reticulares e participantes com drusens com dimensão superior a 125 µm, ocorreram ao nível da coroide (p<0,001). Após o

ajustamento para o sexo e idade, efetuado através de modelos de regressão logística múltiplos, os resultados com maior evidência de diferenças estatisticamente significativas correspondem à segmentação da ZMF ( $p=0,014$ ) e novamente ao nível da coroide ( $p=0,001$ )

**Tabela 6.46 Estimativas dos coeficientes de correlação entre a dimensão de drusens, coroide e as camadas externas da retina, ajustados para o sexo e idade, e respetivos valores p.**

	Dimensão drusens		ZMFtotal		SEFtotal		EPR_MB total		Coroide total	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ZMF total	-0,325	<0,001	-	-	0,505	<0,001	-0,421	<0,001	0,266	<0,001
ZMF temporal	-0,258	<0,001	-	-	0,440	<0,001	-0,367	<0,001	0,257	<0,001
ZMF Nasal	-0,226	<0,001	-	-	0,432	<0,001	-0,311	<0,001	0,216	<0,001
SEF total	-0,322	<0,001	0,505	<0,001	-	-	-0,370	<0,001	0,190	<0,001
SEF temporal	-0,193	<0,001	0,389	<0,001	-	-	-0,280	<0,001	0,139	<0,001
SEF Nasal	-0,290	<0,001	0,468	<0,001	-	-	-0,358		0,154	<0,001
EPR_MB total	0,582	<0,001	-0,421	<0,001	-0,370	<0,001	-	-	-0,153	0,001
EPR_MB Temporal	0,486	<0,001	-0,370	<0,001	-0,347	<0,001	-	-	-0,156	0,001
EPR_MB Nasal	0,458	<0,001	-0,324	<0,001	-0,271	<0,001	-	-	-0,08	0,091
Coroide total	-0,211	<0,001	0,266	<0,001	0,190	<0,001	-0,153	0,001	-	-
Coroide Temporal	-0,214	<0,001	0,212	<0,001	0,146	<0,001	-0,170		-	-
Coroide Nasal	-0,174	<0,001	0,277	<0,001	0,198	<0,001	-0,113	0,017	-	-

**Legenda:** Dimensão de drusens utilizada segundo variável ordinal; ZMF= zona mioide dos fotorretores; SEF= segmentos externos dos fotorretores; EPR\_MB= complexo epitélio pigmentar da retina e membrana de bruch; r= estimativa do coeficiente de correlação calculado através de regressão linear múltipla ajustado para o sexo e idade;

Observando as estimativas apresentadas na tabela 6.46, verifica-se a existência de associação linear entre todas as variáveis estudadas embora com intensidades diferentes. Assim verifica-se que uma diminuição da espessura de todas as segmentações apresentadas com o aumento da dimensão dos drusens. Este aspeto é mais evidente ao nível da ZMF ( $r=-0,325$ ). Pelo contrário verifica-se uma correlação linear positiva entre a espessura média do complexo EPR\_MB e a dimensão drusens (EPR\_MB total  $r=0,582$ ;  $r^2=0,34$ ).

Verificou-se uma relação linear negativa entre a espessura média do complexo EPR\_MB com a ZMF (ZMF total  $r=0,421$ ;  $r^2=0,18$ ) e também com os SEF (SEF total  $r=0,370$ ;  $r^2=0,14$ ).



Em relação à correlação entre a espessura média da coroide e restantes variáveis estudadas foi encontrada uma relação linear negativa com a dimensão dos drusens e espessura do complexo EPR\_MB e uma relação positiva com restantes segmentações da neuroretina.

**Tabela 6.47 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura de Coroide superior a 200  $\mu\text{m}$ .**

	$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Grupo DMI	-0,808	0,446 (0,293-0,678)	<b>&lt;0,001</b>
Classificação grupo			0,02
Sinais de envelhecimento (G2)	-0,069	0,934 (0,486-1,794)	0,837
DMI precoce (G3)	-0,652	0,521 (261-1,040)	0,065
DMI intermédia (G4)	-0,930	0,385 (0,211-0,736)	<b>0,003</b>
EPR_MB (>33 $\mu\text{m}$ )	-0,254	0,775 (0,506-1,189)	0,243
SEF (>21,5 $\mu\text{m}$ )	0,416	1,516 (1,010-2,298)	<b>0,49</b>
ZMF (>23,5 $\mu\text{m}$ )	0,455	1,576 (1,220-2,431)	<b>0,039</b>
Drusens $\mu\text{m}$			
Drusens (<63)	-0,108	0,898 (0,473-1,705)	0,742
Drusens (63-124)	-0,852	0,427 (0,220-0,826)	<b>0,012</b>
Drusens (125-249)	-0,597	0,551 (0,268-1,132)	0,105
Drusens (250-499)	-1,093	0,335 (0,156-0,719)	<b>0,005</b>
Drusens ( $\geq$ 500)	-1,057	0,347 (0,090-1,338)	0,124
CCG_CPI (>73,5 $\mu\text{m}$ )	0,286	1,331 (0,875-2,025)	0,181

**Legenda:** Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC. Coroide: ponto de corte aos 200  $\mu\text{m}$  AUC (0,668;  $p<0,001$ ). As estimativas apresentadas foram ajustadas para o sexo e idade.

Pela observação da tabela 6.47 pode observar-se que a possibilidade de encontrar participantes com uma espessura média de coroide superior a 200 micras no grupo com DMI é 55% inferior ( $p<0,001$ ). O mesmo sucede para participantes com DMI intermédia ( $p=0,003$ ) e para a presença de drusens 63-124 micras ( $p=0,012$ ) e entre 250-499 micras ( $p=0,005$ ) em que a possibilidade uma espessura média de coroide acima de 200  $\mu\text{m}$  é cerca de 61,5%, 57,9% e 66,5% inferior. Pelo contrário, a possibilidade de encontrar uma espessura média de coroide superior a 200  $\mu\text{m}$  em quem tem uma espessura média de SEF e ZMF acima do ponto de corte é cerca de 1,5 vezes superior a que tem espessura média da coroide reduzida (<200  $\mu\text{m}$ ).

**Tabela 6.48 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura do complexo EPR\_MB superior a 33 micras**

	$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Classificação grupo DMI	1,780	5,931 (3,798-9,263)	<0,001
<b>Classificação Grupo</b>			
Sinais de envelhecimento (G2)	-0,185	0,831 (0,473-1,461)	0,521
DMI precoce (G3)	0,931	2,536 (1,326-4,850)	0,005
DMI intermédia (G4)	2,150	8,585 (4,334-17)	<0,001
Coroide (>200)	-0,269	0,764 (0,498-1,173)	<b>0,219</b>
SEF (>21,5)	-1,342	0,261 (0,167-0,409)	<0,001
ZMF (>23,5)	-1,272	0,280 (0,173-0,453)	<0,001
Drusens $\mu\text{m}$			<0,001
Drusens (<63)	-0,188	0,828	0,505
Drusens (63-124)	1,153	3,168	<0,001
Drusens (125-249)	1,972	7,183 (3,113-16,576)	<0,001
Drusens (250-499)	2,380	10,808 (3,861-30,251)	<0,001
Drusens ( $\geq 500$ )	2,367	10,664 (1,301-87,431)	<b>0,027</b>
CCG_CPI (>73,5 $\mu\text{m}$ )	-0,778	0,459 (0,297-0,710)	<0,001

**Legenda:** Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC. EPR\_MB: ponto de corte aos 33  $\mu\text{m}$  AUC (0,206;  $p < 0,001$ ). As estimativas apresentadas foram ajustadas para o sexo e idade.

Pela observação da tabela 6.48 pode observar-se que a possibilidade de encontrar participantes com uma espessura média do complexo EPR\_MB aumentada no grupo com DMI é cerca de 6 vezes superior ( $p < 0,001$ ). O mesmo sucede para participantes com DMI intermédia (9x  $p < 0,001$ ) e para a presença de drusens 63-124 micras (3x  $p < 0,001$ ), entre 125-249 micras (7x  $p < 0,001$ ), entre 250-499 micras (11x  $p = 0,005$ ) e  $\geq$  a 500 micras (11x  $p < 0,001$ ) onde a possibilidade de encontrar o complexo EPR\_MB está aumentado. Pelo contrário, a possibilidade de encontrar uma espessura média do complexo EPR\_MB aumentada em quem tem uma espessura média de SEF e ZMF normal é cerca de 73,9% ( $p < 0,001$ ) e 72% ( $p < 0,001$ ) inferior.

**Tabela 6.49 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura do SEF superior a 21,5 micras**

	$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Grupo DMI (1)	-1,328	0,265 (0,175-401)	<0,001
Classificação grupo			<0,001
Sinais de envelhecimento (G2)	-0,405	0,667 (0,346-1,287)	0,227
DMI precoce (G3)	-1,032	0,356 (0,178-0,711)	0,003
DMI intermédia (G4)	-1,905	0,149 (0,078-0,283)	<0,001
Coroide (>200)	0,424	1,529 (1,010-2,317)	0,045
EPR_MB (>33)	-1,327	0,265 (0,170-0,413)	<0,001
ZMF (>23,5)	2,021	7,543 (4,742-11,99)	<0,001
Drusens $\mu\text{m}$			<0,001
Drusens (<63)	-0,464	0,629 (0,331-1,196)	<0,001
Drusens (63-124)	-1,2	0,301 (0,155-0,585)	<0,001
Drusens (125-249)	-1,697	0,183 (0,088-0,382)	<0,001
Drusens (250-49)	-1,779	0,169 (0,077-0,371)	<0,001
Drusens ( $\geq 500$ )	-3,498	0,030 (0,004-0,258)	0,001
CCG_CPI (>73,5 $\mu\text{m}$ )	0,157	1,169 (0,777-1,759)	0,452

Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC. SEF: ponto de corte aos 21,5  $\mu\text{m}$  AUC (0,720;  $p < 0,001$ ). As estimativas apresentadas foram ajustadas para o sexo e idade.

Na tabela 6.49 pode observar-se que a possibilidade de encontrar participantes com uma espessura média dos SEF acima dos 21,5 no grupo com DMI é cerca de 73,5% inferior ( $p < 0,001$ ). A possibilidade de encontrar uma espessura média dos SEF acima de 21,5  $\mu\text{m}$  é sempre inferior na presença de EPR\_MB aumentado e na presença de drusens ( $p < 0,001$ ). Mesmo para drusens de dimensão inferior a 63  $\mu\text{m}$  a possibilidade de SEF acima dos 21,5  $\mu\text{m}$  é cerca de 37,1% inferior. Pelo contrário, a possibilidade de encontrar uma espessura média dos SEF acima de 21,5  $\mu\text{m}$  em participantes que tenham espessura média da ZMF acima dos 23,5  $\mu\text{m}$  é cerca de 7,5 vezes superior ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6.50 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para participantes com espessura da ZMF superior a 23,5  $\mu\text{m}$ .**

	$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Grupo DMI	-1,597	0,203 (0,128-0,320)	<0,001
Classificação grupo			
Sinais de envelhecimento (G2)	0,255	1,29 (0,617-2,697)	0,500
DMI precoce (G3)	-0,871	0,419 (0,2-0,876)	<b>0,021</b>
DMI intermédia (G4)	-1,695	0,184 (0,094-0,360)	<b>&lt;0,001</b>
Coroide (>200)	0,445	1,561 (1,011-2,411)	<b>0,045</b>
EPR_MB (>33)	-1,242	0,289 (0,179-0,465)	<b>&lt;0,001</b>
SEF (>21,5)	2,008	7,448 (4,69-11,837)	<b>&lt;0,001</b>
Drusens $\mu\text{m}$			<b>&lt;0,001</b>
Drusens (<63)	0,165	1,179 (0,576-2,411)	0,652
Drusens (63-124)	-1,014	0,363 (0,179-0,734)	<b>0,005</b>
Drusens (125-249)	-1,358	0,257 (0,120-0,551)	<b>&lt;0,001</b>
Drusens (250-49)	-1,987	0,137 (0,060-0,315)	<b>&lt;0,001</b>
Drusens ( $\geq$ 500)	-1,832	0,160 (0,039-0,663)	<b>0,011</b>
CCG_CPI (>73,5 $\mu\text{m}$ )	0,510	1,665 (1,087-2,552)	<b>0,019</b>

**Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC. ZMF: ponto de corte aos 23,5  $\mu\text{m}$  AUC (0,706;  $p<0,001$ ). As estimativas apresentadas foram ajustadas para o sexo e idade.**

Na tabela 6.50 pode observar-se que a possibilidade de encontrar participantes com uma espessura média da ZMF acima dos 23,5  $\mu\text{m}$  no grupo com DMI é cerca de 79,7% inferior ( $p<0,001$ ). A possibilidade de encontrar uma espessura média da ZMF acima de 23,5  $\mu\text{m}$  é sempre inferior na presença de EPR\_MB aumentado, na presença de DMI (precoce  $p=0,021$ ; intermédia  $p<0,001$ ) e na presença de drusens ( $p<0,001$ ). Mesmo para drusens de dimensão entre os 63-124  $\mu\text{m}$  a possibilidade de uma ZMF acima dos 23,5 micras é cerca de 63,7% inferior. Pelo contrário, a possibilidade de encontrar uma espessura média da ZMF acima de 23,5 micras em participantes que tenham espessura média dos SEF acima dos 21,5  $\mu\text{m}$  é cerca de 7,5 vezes superior ( $p<0,001$ ).

**Tabela 6.51 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para a presença de drusens reticulares comparativamente aos drusens >124 µm.**

	$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Coroide (>200)	-1,287	0,276 (0,147-0,519)	<0,001
EPR_MB (>33)	1,716	5,56 (2,316-13,35)	<0,001
SEF (>21,5)	-1,511	0,221 (0,112-0,436)	<0,001
ZMF (>23,5)	-1,416	0,243 (0,127-0,466)	<0,001
CCG_CPI (>73,5)	-0,119	0,888 (0,503-1,568)	0,682

Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC. As estimativas apresentadas foram ajustadas para o sexo e idade.

Na tabela 6.51 verifica-se que a possibilidade de encontrar drusens reticulares em participantes com complexo EPR\_MB aumentado é cerca de 5,5 vezes superior ( $p < 0,001$ ). Pelo contrário, a possibilidade de presença de drusens reticulares acima do ponto de corte para a espessura média da coroide, SEF e ZMF é respetivamente cerca de 72,4%, 77,9% e 75,7% inferior ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6.52 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística múltiplos para a presença de DMI precoce/intermédia comparativamente ao grupo de controlo.**

	$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Idade	0,005	1,005 (0,981-1,030)	0,681
Sexo (F)	0,173	1,189 (0,753-1,876)	0,458
Coroide (>200)	-0,763	0,466 (0,290-0,751)	0,002
EPR_MB (>33)	1,448	4,253 (2,633-6,870)	<0,001
SEF (>21,5)	-0,646	0,524 (0,321-0,854)	0,010
ZMF (>23,5)	-1,050	0,350 (0,207-0,593)	<0,001
CCG_CPI (>73,5)	-0,439	0,645 (0,404-1,029)	0,066

Legenda: Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC.

Pela observação da tabela 6.52 a possibilidade de presença de DMI precoce/intermédia é cerca de 4,25 vezes superior para valores do complexo EPR\_MB acima do ponto de corte. Já a possibilidade de DMI precoce/intermédia em participantes com espessuras médias de coroide, dos SEF e da ZMF acima do ponto de corte é respetivamente cerca de 53,4% ( $p = 0,002$ ), 47,6% ( $p = 0,010$ ) e 65% inferior ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6.53 Estimativas dos coeficientes, OR e valores p obtidos de modelos de regressão logística multinominal para a presença de DMI precoce/intermédia comparativamente ao grupo de controlo.**

Sem Alterações		$\beta$	OR (95% IC)	Valor p
Alterações de envelhecimento (G2)	Idade	0,033	1,034 (1,001-1,068)	<b>0,046</b>
	Sexo (F)	0,254	1,290 (0,727-2,287)	0,384
	Coroide (>200)	-0,103	902 (0,471-1,728)	0,756
	EPR_MB (>33)	-0,186	0,830 (0,461-1,493)	0,534
	SEF (>21,5)	-0,585	0,557 (0,274-1,133)	0,106
	ZMF (>23,5)	0,405	1,5 (0,678-3,319)	0,317
	CCG_CPI (>73,5)	0,333	1,395 (0,729-2,671)	0,315
DMI precoce (G3)	Idade	0,018	1,018 (0,982-1,056)	0,321
	Sexo (F)	0,318	1,374 (0,719-2,623)	0,336
	Coroide (>200)	-0,650	0,522 (0,259-1,050)	<b>0,068</b>
	EPR_MB (>33)	0,735	2,085 (1,059-4,104)	<b>0,034</b>
	SEF (>21,5)	-0,716	0,489 (0,229-1,041)	0,064
	ZMF (>23,5)	-0,460	0,632 (0,283-1,410)	0,262
	CCG_CPI (>73,5)	-0,312	0,732 (0,371-1,445)	0,369
DMI intermédia (G4)	Idade	0,032	1,032 (0,967-1,069)	0,073
	Sexo (F)	0,447	1,564 (0,832-2,940)	0,165
	Coroide (>200)	-0,897	0,408 (0,207-0,805)	<b>0,010</b>
	EPR_MB (>33)	1,746	5,734 (2,787-11,795)	<b>&lt;0,001</b>
	SEF (>21,5)	-1,246	0,288 (0,140-0,592)	<b>0,001</b>
	ZMF (>23,5)	-0,952	0,386 (0,180-0,825)	<b>0,014</b>
	CCG_CPI (>73,5)	-0,251	0,778 (0,403-1,503)	0,455

**Legenda:** Variáveis contínuas categorizadas a partir de ponto de corte para a presença de DMI obtido pelo cálculo da curva ROC e da AUC.

Pela observação da tabela 6.53 verifica-se que a possibilidade de DMI precoce em participantes com complexo EPR\_MB aumentado é superior em cerca de 2 vezes comparativamente ao grupo sem alterações ( $p=0,034$ ). É na DMI intermédia que são encontradas maiores alterações comparativamente ao grupo sem alterações em especial ao nível da coroide ( $p=0,010$ ), EPR\_MB ( $p<0,001$ ), SEF ( $p=0,001$ ) e ZMF ( $p=0,014$ )

### 6.3 Variabilidade de dados

Em relação ao estudo da variabilidade de dados, a amostra de conveniência, retirada da base do estudo principal, foi apenas constituída por participantes com DMI intermédia. Assim, 40 olhos de 40 participantes, sem diferenças estatisticamente significativas entre sexos ( $p=0,749$ ) com uma média de idades de  $76,4 \pm 8,264$  anos de idade (55 a 92) foram estudados.

Após a descrição da espessura média de cada estrutura estudada, ao longo das várias localizações, foi feito o estudo relativo à variabilidade das diversas medições que será apresentado de duas formas:

- a) Os resultados referentes ao coeficiente de correlação intraclasse, obtidos através da segmentação retiniana dos 40 participantes, repetidas em 3 momentos pelo investigador nas várias camadas retinianas e nos diversos locais de medição (para um IC de 95%);
- b) E os resultados referentes ao coeficiente de correlação intraclasse (adaptado), obtidos através da segmentação retiniana dos 40 participantes, por 3 operadores diferentes nas várias camadas retinianas e nos diversos locais de medição (para um IC de 95%);

#### 6.3.1 Variabilidade Intraoperador

Em relação às camadas mais internas, e começando pela CFN, o valor de ICC mínimo foi obtido em N1,5 com um valor de 0,833 (0,736;0,902). Todos os restantes valores de ICC localizam-se acima dos 0,9 apresentando um valor máximo de 0,992 (0,986;0,995) em N1.

Ao nível do complexo CCG+CPI os valores de ICC mais baixos foram de 0,860 (0,776;0,918) em T3 e ao nível das localizações T0,5 e N0,5 com 0,861 (0,779;0,919) e 0,812 (0,705;0,889) respetivamente. O valor de ICC mais elevado foi de 0,974 (0,956;0,985) em T1,5.

Na CCG quantificada de forma isolada, excetuando o obtido de ICC de 0,8 (0,688;0,881), em N2,5, todos os restantes valores encontram-se acima de 0,826 (0,726;0,898) da

localização N3. Os melhores valores de ICC foram encontrados entre T1,5  $\mu\text{m}$  e T0,5 atingindo os 0,930 (0,885;0,960).

Os valores de ICC na CPI oscilaram entre os 0,703 (0,556;0,818) em N1,5 e os 0,831 (0,734;0,901) em T1,5. Apenas três locais na região temporal estão acima dos 0,80 e da região nasal apenas uma medição foi encontrada abaixo dos 0,75.

Ao nível da CNI os valores obtidos para o ICC são na maioria acima dos 0,80 com exceção das zonas N1,5 e N3 com 0,767 (0,642;0,860) e 0,760 (0,633;0,856) respetivamente. Os valores mais elevados foram encontrados em T0,5 com 0,922 (0,872;0,956) e em N0,5 com 0,908 (0,850;0,947).

Na CPE encontraram-se os valores de ICC mais baixos de todas as camadas segmentadas. Detalhadamente, foram encontrados valores mínimos na região temporal de 0,293 (0,096;0,501) nos T2,5 e 0,286 (0,089;0,495) nos T1,5. Os valores mais elevados na região temporal foram de 0,666 (0,509;0,794) em T3 e 0,614 (0,444;0,757) em T0,5. Na região nasal, foram obtidos valores de ICC mais elevados em N2, N2,5 e N3 com 0,742 (0,608;0,844), 0,850 (0,761;0,912), 0,755 (0,626;0,853) respetivamente.

No complexo CNE+CPE, excetuando as localizações extremas em T3 com 0,760 (0,633;0,856), em N3 com 0,756 (0,627;0,853) e na fóvea com o valor de 0,771 (0,648;0,863) todos os restantes valores de ICC localizam-se acima dos 0,81. Os melhores valores de ICC obtidos foram entre T1 e N1 com valores de ICC acima dos 0,90.



Intraoperador

Interoperador

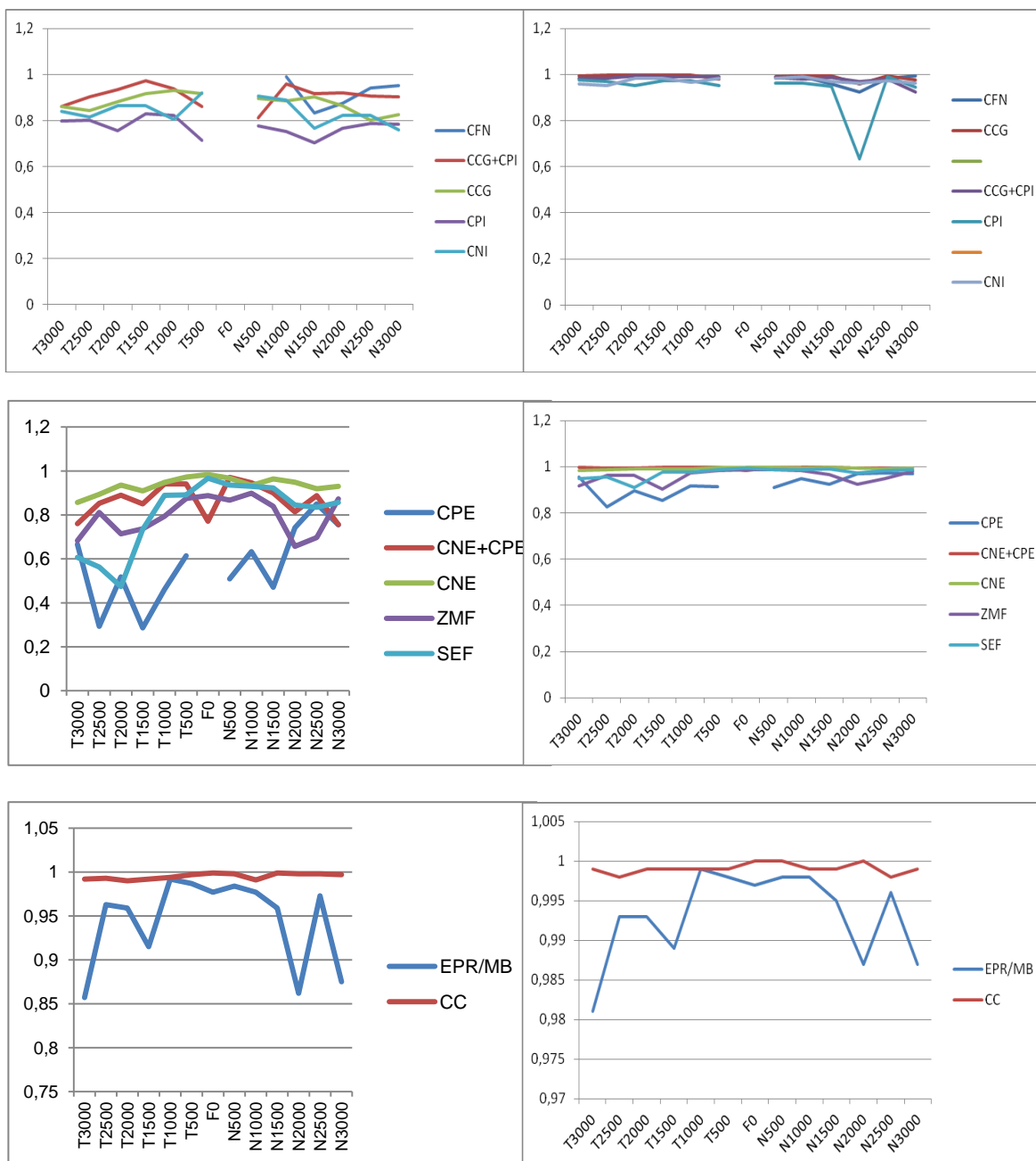


Figura 6.16 Representação gráfica dos coeficientes de correlação intraoperador e coeficiente de correlação interoperador nas 12 camadas segmentadas da retina em cada uma das 13 localizações no meridiano horizontal.

Na CNE isolada o valor de ICC mais baixo foi encontrado na localização T3 com cerca de 0,857 (0,773; 0,917). Todos os restantes valores encontram-se acima dos 0,894 (T2,5). O

valor de ICC mais elevado foi encontrado em F0 com 0,984 (0,973;0,991). Os restantes valores mais elevados de ICC para esta segmentação foram de 0,972 (0,952;0,984) em T0,5 e de 0,967 (0,945;0,981) em N0,5.

Ao nível dos fotorretores, especificamente na ZMF os valores mais baixos foram de 0,683 (0,530;0,805) em T3 e de 0,657 (0,497;0,787) e 0,697 (0,548;0,814) em N2 e N2,5 respetivamente. Os valores mais elevados de ICC encontram-se na proximidade da fóvea todos acima dos 0,839 com o valor máximo de 0,88 ao nível da fóvea.

Ao nível dos SEF, os valores mais elevados foram novamente encontrados na proximidade da fóvea com todos os ICC a localizarem-se acima dos 0,889 (F0 com ICC de 0,967). Nesta segmentação os valores de ICC mais baixos foram encontrados na região temporal. Especificamente nas três posições mais excêntricas 0,474 (0,282;0,653) em T2, 0,563 (0,328;0,720) em T2,5 e 0,607 (0,435;0,752) em T3.

Ao nível do complexo EPR/MB os valores mais baixos foram nas posições extremas com 0,857 (0,771;0,916) e 0,875 (0,799;0,928) em T3 e N3 respetivamente. Em N2, foi encontrado outro valor baixo de ICC com 0,862 (0,779;0,920). Todos os restantes valores de ICC encontrados ao nível deste complexo encontram-se acima dos 0,91. Na fóvea foi obtido um valor de ICC de 0,977 (0,961;0,987) rodeado por valores de ICC de 0,987 (0,979;0,993) em T0,5 e de 0,984 (0,973;0,991) em N0,5.

Em relação à última segmentação estudada, a coroide, obtiveram-se na totalidade valores de ICC superiores a 0,990 (0,984; 0,995). O valor mais baixo obtido foi em T2 e na fóvea foi encontrado um valor de ICC de 0,999 (0,998;0,999).

**Tabela 6.54** Resumo dos valores de coeficiente de correlação intraclassa (ICC), obtidos nas 12 segmentações da retina e coroide nas 13 localizações do meridiano horizontal, para um IC de 95%

	T3000	T2500	T2000	T1500	T1000	T500	F0	N500	N1000	N1500	N2000	N2500	N3000
<b>CFN</b>	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	0,992 (0,986;0,995)	0,833 (0,736;0,902)	0,874 (0,797;927)	0,940 (0,901;0,966)	0,953 (0,922;0,973)
<b>CCG+CP I</b>	0,860 (0,776;0,918)	0,902 (0,840;0,944)	0,934 (0,891;0,962)	0,974 (0,956;0,985)	0,939 (0,899;0,965)	0,861 (0,779;0,919)	s/e	0,812 (0,705;0,889)	0,958 (0,930;0,976)	0,916 (0,863;0,952)	0,919 (0,868;0,954)	0,906 (0,847;0,946)	0,902 (0,841;0,944)
<b>CCG</b>	0,860 (0,777;0,919)	0,842 (0,750;0,908)	0,882 (0,810;0,932)	0,918 (0,866;0,953)	0,930 (0,885;0,960)	0,917 (0,863;0,952)	s/e	0,895 (0,830;0,940)	0,885 (0,814;0,933)	0,903 (0,841;0,944)	0,863 (0,781;0,920)	0,800 (0,688;0,881)	0,826 (0,726;0,898)
<b>CPI</b>	0,798 (0,685;0,880)	0,802 (0,692;0,883)	0,755 (0,626;0,853)	0,831 (0,734;0,901)	0,824 (0,723;0,896)	0,715 (0,572;0,826)	s/e	0,777 (0,657;0,867)	0,751 (0,620;0,850)	0,703 (0,556;0,818)	0,767 (0,642;0,860)	0,786 (0,669;0,873)	0,784 (0,666;0,871)
<b>CNI</b>	0,841 (0,749;0,907)	0,815 (0,711;0,891)	0,866 (0,785;0,922)	0,864 (0,782;0,921)	0,806 (0,697;0,885)	0,922 (0,872;0,956)	s/e	0,908 (0,850;0,947)	0,888 (0,818;0,935)	0,767 (0,642;0,860)	0,824 (0,723;0,896)	0,821 (0,719;0,895)	0,760 (0,633;0,856)
<b>CPE</b>	0,666 (0,509;0,794)	0,293 (0,096;0,501)	0,518 (0,331;0,686)	0,286 (0,089;0,495)	0,461 (0,268;0,642)	0,614 (0,444;0,757)	s/e	0,509 (0,320;0,680)	0,633 (0,467;0,770)	0,471 (0,278;0,650)	0,742 (0,608;0,844)	0,850 (0,761;0,912)	0,755 (0,626;0,853)
<b>CNE+CP E</b>	0,760 (0,633;0,856)	0,853 (0,765;0,914)	0,890 (0,822;0,936)	0,850 (0,761;0,912)	0,941 (0,903;0,967)	0,941 (0,902;0,966)	0,771 (0,648;0,863)	0,971 (0,952;0,984)	0,946 (0,911;0,969)	0,900 (0,837;0,942)	0,814 (0,708;0,890)	0,888 (0,819;0,935)	0,756 (0,627;0,853)
<b>CNE</b>	0,857 (0,773;0,917)	0,894 (0,829;0,939)	0,936 (0,895;0,964)	0,909 (0,852;948)	0,948 (0,914;0,971)	0,972 (0,952;0,984)	0,984 (0,973;0,991)	0,967 (0,945;0,981)	0,934 (0,891;0,962)	0,964 (0,941;0,980)	0,949 (0,916;0,971)	0,919 (0,867;0,954)	0,930 (0,885;0,960)
<b>ZMF</b>	0,683 (0,530;0,805)	0,811 (0,704;0,888)	0,714 (0,570;0,825)	0,737 (0,601;0,841)	0,794 (0,681;0,878)	0,875 (0,799;0,928)	0,888 (0,819;0,935)	0,8669 (0,786;0,922)	0,899 (0,835;0,942)	0,839 (0,746;0,906)	0,657 (0,497;0,787)	0,697 (0,548;0,814)	0,873 (0,795;0,926)
<b>SEF</b>	0,607 (0,435;0,752)	0,563 (0,328;0,720)	0,474 (0,282;0,653)	0,734 (0,597;0,839)	0,889 (0,821;0,936)	0,891 (0,824;0,937)	0,967 (0,944;0,981)	0,936 (0,895;0,964)	0,930 (0,885;0,960)	0,923 (0,874;0,956)	0,845 (0,755;0,910)	0,835 (0,740;0,903)	0,857 (0,772;0,917)
<b>EPR/MB</b>	0,857 (0,771;0,916)	0,963 (0,937;0,979)	0,959 (0,932;0,977)	0,915 (0,861;0,951)	0,992 (0,986;0,995)	0,987 (0,979;0,993)	0,977 (0,961;0,987)	0,984 (0,973;0,991)	0,977 (0,961;0,987)	0,959 (0,932;0,977)	0,862 (0,779;0,920)	0,973 (0,955;0,985)	0,875 (0,799;0,928)
<b>CC</b>	0,992 (0,987;0,996)	0,993 (0,988;0,996)	0,990 (0,984;0,995)	0,992 (0,986;0,995)	0,994 (0,990;0,997)	0,997 (0,995;0,998)	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,991 (0,985;0,995)	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,997 (0,994;0,999)

**Legenda - Eixo vertical:** CFN (Camada das fibras nervosa); CCG+CPI (Camada das células ganglionares e Camada plexiforme interna); CCG (Camada das células ganglionares); CPI (Camada plexiforme interna); CNI (Camada nuclear interna); CPE (Camada plexiforme externa); CNE+CP E (Camada nuclear externa e Camada plexiforme externa); CNE (Camada nuclear externa); ZMF (zona mioide dos fotorreceptores); SEF (segmentos externos dos fotorreceptores); EPR/MB (epitélio pigmentar da retina/Membrana de Bruch); CC (Junção esclera/coroide). Eixo Horizontal em micrómetros: T temporal; N Nasal; F0 Fóvea.

**Tabela 6.55 Resumo dos valores de coeficiente de correlação interclasse (ICC) adaptado, obtidos nas 12 segmentações da retina e coroide nas 13 localizações do meridiano horizontal, para um IC de 95%**

	T3000	T2500	T2000	T1500	T1000	T500	F0	N500	N1000	N1500	N2000	N2500	N3000
<b>CFN</b>	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	s/e	0,989 (0,981;0,994)	0,959 (0,931;0,977)	0,923 (0,873;0,956)	0,985 (0,974;0,992)	0,993 (0,988;0,996)
<b>CCG+CP I</b>	0,993 (0,989;0,996)	0,997 (0,995;0,998)	0,996 (0,993;0,998)	0,998 (0,996;0,999)	0,997 (0,994;0,998)	0,989 (0,981;0,994)	s/e	0,990 (0,984;994)	0,995 (0,992;0,997)	0,995 (0,992;0,997)	0,959 (0,932;0,976)	0,995 (0,991;0,997)	0,977 (0,962;0,987)
<b>CCG</b>	0,985 (0,975;0,992)	0,984 (0,974;0,991)	0,994 (0,990;0,997)	0,990 (0,983;0,994)	0,990 (0,984;0,995)	0,990 (0,984;0,995)	s/e	0,986 (0,976;0,992)	0,980 (0,966;0,989)	0,986 (0,977;0,992)	0,971 (0,951;0,983)	0,979 (0,964;0,988)	0,924 (0,875;0,957)
<b>CPI</b>	0,976 (0,959;0,986)	0,969 (0,947;0,982)	0,951 (0,919;0,972)	0,974 (0,957;0,986)	0,973 (0,954;0,985)	0,953 (0,921;0,973)	s/e	0,963 (0,937;979)	0,961 (0,936;978)	0,949 (0,915;0,971)	0,634 (0,469;0,771)	0,989 (0,947;0,982)	0,945 (0,909;0,969)
<b>CNI</b>	0,960 (0,934;0,978)	0,952 (0,919;0,973)	0,985 (0,975;0,992)	0,983 (0,971;0,990)	0,965 (0,942;0,981)	0,984 (0,973;0,991)	S/E	0,985 (0,975;0,992)	0,990 (0,982;0,994)	0,968 (0,947;0,982)	0,964 (0,940;0,980)	0,974 (0,957;0,986)	0,964 (0,941;0,980)
<b>CPE</b>	0,957 (0,929;0,976)	0,826 (0,727;0,898)	0,897 (0,833;0,941)	0,853 (0,766;0,914)	0,916 (0,863;0,952)	0,914 (0,859;0,950)	s/e	0,909 (0,851;0,948)	0,947 (0,912;0,970)	0,924 (0,875;0,952)	0,968 (0,947;0,982)	0,973 (0,955;0,985)	0,971 (0,951;0,983)
<b>CNE+CP E</b>	0,997 (0,995;0,998)	0,994 (0,969;0,996)	0,995 (0,992;0,997)	0,997 (0,995;0,998)	0,998 (0,996;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,983 (0,972;0,990)	0,998 (0,997;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,997 (0,996;0,998)	0,993 (0,989;0,996)	0,993 (0,988;0,996)	0,982 (0,971;0,990)
<b>CNE</b>	0,985 (0,975;0,992)	0,988 (0,980;0,994)	0,989 (0,981;0,994)	0,989 (0,981;0,994)	0,992 (0,987;0,996)	0,997 (0,995;0,998)	0,999 (0,997;0,999)	0,997 (0,995;0,998)	0,994 (0,990;0,997)	0,996 (0,993;0,998)	0,993 (0,988;0,996)	0,989 (0,982;0,994)	0,994 (0,989;0,996)
<b>ZMF</b>	0,918 (0,865;0,953)	0,962 (0,936;0,978)	0,963 (0,938;0,979)	0,903 (0,842;0,944)	0,973 (0,955;0,985)	0,982 (0,969;0,990)	0,987 (0,979;0,993)	0,986 (0,976;0,992)	0,982 (0,970;0,990)	0,967 (0,945;0,982)	0,924 (0,875;0,956)	0,950 (0,917;0,972)	0,981 (0,967;0,989)
<b>SEF</b>	0,948 (0,913;0,970)	0,955 (0,926;0,975)	0,911 (0,854;0,949)	0,977 (0,962;0,987)	0,976 (0,960;0,987)	0,988 (0,980;0,993)	0,995 (0,991;0,997)	0,987 (0,978;0,993)	0,986 (0,976;0,992)	0,989 (0,982;0,994)	0,972 (0,953;0,984)	0,984 (0,973;0,991)	0,986 (0,976;0,992)
<b>EPR/MB</b>	0,981 (0,968;0,989)	0,993 (0,988;0,996)	0,993 (0,988;0,996)	0,989 (0,982;0,994)	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,997 (0,996;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,995 (0,992;0,997)	0,987 (0,977;0,992)	0,996 (0,994;0,998)	0,987 (0,978;0,993)
<b>CC</b>	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,999 (0,998;0,999)	0,999 (0,999;1)	0,999 (0,998;0,999)	0,999 (0,999;1)	1 (1;1)	1 (0,999;1)	0,999 (0,998;0,999)	0,999 (0,998;0,999)	1 (0,999;1)	0,998 (0,996;0,999)	0,999 (0,999;1)

**Legenda - Eixo vertical: CFN (Camada das fibras nervosa); CCG+CPI (Camada das células ganglionares e Camada plexiforme interna); CCG (Camada das células ganglionares); CPI (Camada plexiforme interna); CNI (Camada nuclear interna); CPE (Camada plexiforme externa); CNE+CP E (Camada nuclear externa e Camada plexiforme externa); CNE (Camada nuclear externa); ZMF (zona mioide dos fotorreceptores); SEF (segmentos externos dos fotorreceptores); EPR/MB (epitélio pigmentar da retina/Membrana de Bruch); CC (Junção esclera/coroide). Eixo Horizontal em micrómetros: T Temporal; N Nasal; F0 Fóvea.**

### 6.3.2 Variabilidade Interoperador

No que diz respeito aos valores obtidos para a variabilidade interoperador o valor mais baixo ao nível da CFN foi de 0,923 (0,873;0,956) na localização N2. Todos os restantes valores foram superiores atingindo níveis máximos de reprodutibilidade de 0,993 (0,988;0,996) em T3.

No complexo CCG+CPI o valor mais baixo foi de 0,989 (0,981;0,994) em T0,5. Os restantes valores nesta segmentação foram superiores. Na CCG o valor mais baixo encontrado foi numa localização excêntrica com cerca de 0,924 (0,875;0,957) em N3 e o valor mais elevado, em T2, foi de 0,994 (0,990;0,997).

Ao nível da CPI foi encontrado um valor claramente inferior de 0,634 (0,469;0,771) na posição N2. Todos restantes valores de correlação ficaram acima dos 0,949 (0,915;0,971) registados na localização N1,5.

A CNI apresentou valores bastante altos. Todos os valores de correlação localizaram-se acima dos 0,952 (0,919;0,973) registados em T2,5.

Na CPE apenas três valores na região temporal estão abaixo dos 0,909 (0,851;0,948) encontrados em N0,5. Os valores mínimos foram todos registados na região temporal com cerca de 0,826 (0,727;0,898) em T2,5, 0,897 (0,833;0,941) em T2 e de 0,853 (0,766;0,914) em T1,5. Nesta segmentação os valores mais elevados foram encontrados na região nasal.

No complexo CNE+CPE o valor de correlação mais baixo encontrado foi de 0,982 (0,971;0,990) em N3 e de 0,983 (0,972;0,990) na região da fóvea. Todos os restantes valores são superiores aos 0,993 (0,988;0,996) obtidos em N2,5.

Na CNE foram encontrados dois registos mínimos de 0,985 (0,975;0,992) e de 0,988 (0,980;0,994) em T3 e em T2,5. Na região nasal, o valor mais baixo obtido foi de 0,989 (0,982;0,994) em N2,5. O valor mais alto foi encontrado na fóvea com cerca de 0,999 (0,997;0,999).

Na ZMF o valor mais baixo encontrado na região temporal foi de 0,903 (0,842;0,944) em T1,5 e cerca de 0,918 (0,865;0,953) em T3. Todos os restantes valores foram superiores a 0,96 e na fóvea foi obtido o valor de 0,987 (0,979;0,993). Na região nasal encontrou-se um registo mínimo de 0,924 (0,875;0,956) em N2 sendo os restantes valores superiores aos 0,950 (0,917;0,972) encontrados em N2,5.

Ao nível dos SEF os valores mais elevados foram encontrados na região nasal. Nesta região, o valor mais baixo foi de 0,972 (0,953;0,984) em N2. Os restantes valores foram superiores a 0,984 (0,973;0,991) encontrado em N2,5. Na região temporal foram encontrados valores ligeiramente inferiores como os 0,911 (0,854;0,949), 0,948 (0,913;0,970) e 0,955 (0,926;0,975) nas respetivas localizações T2, T3 e T2,5. Na fóvea o valor obtido foi de 0,995 (0,991;0,997).

No complexo EPR/MB os valores mais baixos foram encontrados nas localizações mais periféricas com 0,981 (0,968;0,989) na região temporal e 0,987 (0,978;0,993) na região nasal. Na fóvea foi obtido o valor de 0,997 (0,996;0,999).

Ao nível da coroide os valores obtidos oscilam entre os mínimos de 0,998 (0,997;0,999) e 0,998 (0,996;0,999), em T2,5 e N2,5 respetivamente, e o valor máximo obtido na localização da fóvea com 1 (1;1).

## 7. Discussão

Este capítulo é dedicado à análise e discussão dos resultados obtidos, tendo em conta os objetivos inicialmente propostos, através da comparação dos valores médios de cada estrutura segmentada, entre grupo de controlo com o grupo de DMI precoce e intermédia. A segmentação estudada, através de SD-OCT, incidiu sobre uma amostra de conveniência (n=450) proveniente das consultas no departamento de retina do IOGP.

Tendo em conta o contexto académico a abordagem será feita da seguinte forma – os resultados obtidos e a ideia.

### 7.1 Os resultados

#### 7.1.1 Caracterização socio demográfica - diferenças entre grupos

A amostra final do estudo (n=450), apesar de ter ultrapassado os 448 inicialmente calculados, ficou ligeiramente aquém do pretendido relativamente à constituição do grupo de controlo. À partida será mais fácil encontrar indivíduos com doença a recorrer a cuidados de saúde e mais difícil encontrar participantes saudáveis. Neste sentido a constituição do grupo de controlo (n=204), claramente influenciada pelo contexto hospitalar em que o estudo decorreu, foi penalizada pela dificuldade de incluir no estudo participantes saudáveis com idade  $\geq 85$  anos. Pelo contrário, um recrutamento mais fácil de casos ocorreu no grupo com DMI precoce/intermédia (n=246) em que foi ultrapassado o número inicialmente calculado (entre os 217 a 224) e com uma boa distribuição entre os vários grupos etários.

De forma geral, os grupos estudados apresentaram diferenças na sua constituição em relação à idade média ( $p < 0,001$ ), como seria já de esperar mas também, apesar de menos marcado, algumas diferenças em relação ao sexo ( $p = 0,032$ ) (17). No que diz respeito às alterações metabólicas possíveis de estudar, através dos processos clínicos, os grupos apenas apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à hipercolesterolemia ( $p = 0,040$ ). No entanto, o resultado desta variável foi claramente influenciada pelo facto dos registos recolhidos de cada participante ter falhas de informação e haver uma grande proporção de casos duvidosos.

Ainda de forma geral, relacionando grupo de controlo com o grupo de DMI precoce/intermédia, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas

em relação ao olho estudado, em relação ao equivalente esférico, à realização de cirurgia de catarata no olho em estudo e em relação ao valor médio da PIO. Em relação aos antecedentes pessoais oftalmológicos destaca-se menor acuidade visual do grupo com DMlp com menor número médio de letras atingidas ( $p < 0,001$ ).

Nos resultados obtidos através dos mapas maculares observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos como seria expectável.<sup>(50)</sup> No entanto, não deixa de ser curioso, que cerca de 62,6% dos participantes com DMlp apresentem mapas maculares considerados normais segundo os valores normativos do SD-OCT. No que diz respeito a este trabalho, que tem como objetivo descrever os valores médios de cada camada retiniana na presença e/ou ausência de doença, é interessante encontrar este resultado. Este resultado acaba por demonstrar que a quantificação da espessura macular automática poderá não ser o mais adequado para o correto seguimento da patologia retiniana como aconteceu no grupo com DMI em estudo.

Em relação às alterações/diagnósticos oftalmológicos, encontrados no olho contralateral de cada participante, é facilmente perceptível que a origem de grande parte dos participantes com DMlp são provenientes das consultas de retina médica e/ou consulta de mácula. Contrariamente, a grande maioria dos controlos são provenientes da consulta de retina cirúrgica.

Em relação à constituição de cada subgrupo, quando estratificado por sexo e idade, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sua constituição. Manteve-se igualmente a ausência de diferenças estatisticamente significativas em relação à presença de DM e de HTA nos grupos e subgrupos estudados. No que diz respeito à constituição dos grupos e subgrupos apenas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na idade média, mais marcada no sexo feminino, e à presença de hipercolesterolemia.

No entanto, quando foi feita a caracterização mais detalhada da idade média em cada subgrupo em estudo, estratificado por grupo etário e sexo, com a construção da tabela 6.6, as diferenças encontradas já não foram tão evidentes. Neste seguimento foi no grupo etário dos 65-74 anos que foram encontradas maiores diferenças.

Em relação aos registos oftalmológicos, estratificados pelos subgrupos em estudo, continuou a observar-se algumas semelhanças entre grupos (olho estudado, PIO e



cirurgia de catarata). Em relação às diferenças já mencionadas anteriormente, como na acuidade visual, foram encontradas diferenças em relação aos valores médios do equivalente esférico ( $p=0,007$ ). Em relação à AV, tem que ser salientado que as maiores diferenças deste parâmetro valioso foram encontradas entre o subgrupo sem alterações com subgrupo com DMI intermédia. Assim, pela progressão lenta das fases precoces da DMI a AV pode tornar-se limitada na sua caracterização e monitorização. (109) Neste sentido acabaram por não ser encontradas diferenças marcadas na MAVC na presença de doença quando comparada com a presença de sinais de envelhecimento e na ausência de patologia.

Mantendo a estratificação pelos subgrupos voltaram-se a encontrar diferenças na quantificação automática da retina através de SD-OCT ( $p=0,015$ ). No entanto continuou a verificar-se uma proporção elevada de participantes com DMIp cujos valores estão dentro da normalidade.

O segundo aspeto curioso encontrado ao nível da quantificação automática prende-se pelas as alterações significativas terem sido encontradas ao nível dos 3mm temporais ( $p<0,001$ ) e 3 mm nasais ( $p=0,001$ ). As restantes localizações/alterações, estudadas entre grupo de controlo e com DMIp, não foram estratificadas pelos subgrupos por não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,227$ ) e a pela baixa distribuição de frequências. No entanto pode observar-se um padrão de alteração mais forte na região temporal e nos 3mm centrais.

Ainda em relação à quantificação da espessura total automática, não foram encontradas diferenças na região central da fóvea (1 mm ETDRS  $p=0,059$ ) entre os subgrupos em estudo. Este será um aspeto importante na avaliação e seguimento dos doentes uma vez que os resultados obtidos nos participantes com DMIp (precoce Vs. Intermédia) foram quase idênticos. Neste sentido, já tinha sido referido a pouca utilidade da quantificação total quando comparada com a quantificação, de localizações mais específicas, como das camadas mais externas. (109)

Pelo contrário, a integridade e visualização das linhas hiperrefletoras externas (58) aparentam ser claramente parâmetros de grande utilidade clínica. Nos resultados obtidos a sua integridade surge alterada na presença da doença e com maior comprometimento com a gravidade da DMIp. Devido às alterações ao nível das linhas externas observarem-se apenas no grupo de DMIp foi apenas apresentado o estudo das relações da distribuição entre os dois subgrupos com DMIp.

Em relação aos drusens, e acaba por ser uma limitação do estudo, sendo um dos principais marcadores da DMI, não foi possível uma quantificação mais precisa de forma a obter dados mais fidedignos, Este foi um aspeto, que infelizmente, acabou por limitar o aproveitamento desta variável no estudo entre os subgrupos. Neste sentido o mesmo aconteceu com as zonas de híper/hipopigmentação. Observou-se no entanto o esperado, como a ausência de drusens nos grupos e subgrupos sem alterações e apenas drusens <63 micras no subgrupo com sinais de envelhecimento.

Em relação à distribuição de drusens reticulares estes foram encontrados em cerca de 39,5% dos participantes com DMI intermédia. Com uma frequência próxima de outros trabalhos (110) (111) apresentaram uma maior frequência na zona 1 e zona 2. Na zona 3 apenas foram encontrados em 23% dos casos estudados. Ainda em relação aos drusens reticulares, a sua deteção difícil apenas pela retinografia policromática, foi necessariamente complementada com recurso à informação proveniente da imagem do polo posterior por infravermelho (quando disponível) e pelas alterações observadas na análise dos scans B no *macular cube 512x128* ou *macular cube 200x200*.

Em relação aos drusens 63-124 não foram igualmente identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois subgrupos com DMlp ( $p=0,059$ ). Os drusens de grandes dimensões estão presentes apenas no subgrupo com DMlp intermédia.

***Os subgrupos apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à idade, hipercolesterolemia e acuidade visual***

***A maior proporção de casos com DMlp é encontrada nos grupos etários mais velhos do sexo feminino***

***Quantificação da espessura total da retina e da AV demonstra não ser adequada à monitorização/diferenciação das alterações iniciais da DMlp***

***São evidentes as limitações para diferenciar as alterações mais ténues que ocorrem entre a DMI intermédia e DMI precoce.***

### 7.1.2 Segmentação da retina e coroide

Em relação à espessura média central, através de forma automática, foram obtidos para o grupo de controlo valores entre os 266,9  $\mu\text{m}$  +/-24,2 (55-64 anos de idade) e os 261  $\mu\text{m}$  +/- 30,3 ( $\geq 85$  anos de idade). Foram valores muito próximos de outros estudos realizados (70),(73) não tendo sido encontradas, como já foi referido, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados. Assim, este aspeto demonstra a limitação na quantificação da espessura média central para seguir e caracterizar a DMI precoce/intermédia.

Uma vez que não foram encontradas diferenças relativamente à espessura média central da retina, entre o grupo de controlo e grupo com DMIp, não foi feita a estratificação por subgrupos.

#### Camadas Internas da retina

- a) CFN: A CFN apresentou um crescimento centrífugo como já foi descrito (73) e de forma geral não demonstrou grandes diferenças entre o grupo de controlo e com DMIp como também já foi reportado anteriormente. (10) Mesmo as diferenças encontradas em N1, com significado estatístico entre grupo de controlo e DMIp (Feminino  $p=0,016$ ), não revelaram ser estatisticamente significativas na estratificação pelos subgrupos. Por uma questão de validade de dados a quantificação, realizada no meridiano horizontal, apenas foi iniciada na localização N1. Os valores médios totais de 35,7  $\mu\text{m}$  +/- 5,7 (controlo) aproximam-se dos 32,2  $\mu\text{m}$  +/-3,7 (40) ou dos 36  $\mu\text{m}$  +/-7 (73) obtidos por outros autores em participantes saudáveis. Os valores máximos obtidos foram na proximidade da papila (N3) como seria expectável. (76). Ao longo da estratificação realizada pelos subgrupos nenhuma localização estudada apresentou diferenças estatisticamente significativas.

***Espessura média da camada das fibras nervosas sem relação com sexo***

***Sem grande relação com idade na presença de DMIp***

- b) Complexo CCG\_CPI: devido às particularidades da camada plexiforme interna e à melhoria de reprodutibilidade quando estudada em conjunto com a CCG, foram estudados os valores deste complexo. Os valores médios obtidos para o grupo de controlo foram de  $75,2 \mu\text{m} \pm 6,7$  próximos dos valores médios obtidos por Liu et al.  $72 \mu\text{m} \pm 6,7$  através de segmentação automática. (41) Este complexo apresenta um crescimento centrífugo, com valores máximos na região parafoveal como já foi descrito (73) onde são encontradas as maiores diferenças entre os subgrupos em estudo. (10) Segundo o estudo de Loduca e seus colaboradores, os valores médios mais altos, ao contrário dos autores anteriores, foram encontrados na região nasal. Para a região nasal os cerca de  $76,8 \mu\text{m} \pm 7,2$  encontrados no grupo de controlo afastam-se do cerca de  $86 \mu\text{m} \pm 11$  obtidos de forma automática. (73) No entanto tem que se ter em conta que a amostra do estudo em comparação apresenta uma média de idades de cerca de 52 anos de idade. Este complexo acabou por demonstrar diferenças entre sexos, mais evidentes nos controlos, e sobretudo entre os 55 e os 74 anos de idade. As maiores diferenças foram encontradas na região parafoveal, em particular T1,5, com maior poder discriminatório entre G4 com G1 ( $p=0,008$ ), G4 com G2 ( $p<0,001$ ), e G3 com G2 ( $p=0,010$ ).

***No complexo CCG\_CPI as maiores diferenças entre sexos foram encontradas nos controlos***

***Região temporal apresenta maiores diferenças e aparentemente com menor influência da idade***

***Valores médios temporais apresenta-se diminuído em cerca de 54% na presença de EPR\_MB aumentado ( $p<0,001$ )***

- c) CCG: Esta estrutura composta pelos núcleos das células ganglionares apresentou uma grande proximidade de valores médios, por sexo e grupos etários abaixo dos 85 anos de idade, onde não foram encontrados valores estatisticamente significativos. Foi na faixa etária  $\geq 85$  anos de idade ( $p=0,022$ ) que se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios no sexo masculino (Controlo  $51,7 \mu\text{m} \pm 7$ ; DMIP  $44,6 \mu\text{m} \pm 6$ ). Para esta segmentação foi descrito um crescimento médio centrífugo até aos T1 (Controlo  $66 \mu\text{m} \pm 9,2$ ; DMIP  $62,6 \mu\text{m} \pm 9,2$ ). Estes valores estão de acordo com a localização de espessura máxima apresentada em estudos histológicos,

próximos do 1mm de excentricidade da fóvea, mas com valores inferiores aos relatados Curcio et al. (72  $\mu\text{m}$  +/- 8 nasal e 59,3  $\mu\text{m}$  temporal). (72)

O valor médio obtido foi de 49,3  $\mu\text{m}$  +/- 5,6 (controlo) próximo dos 42,2  $\mu\text{m}$  +/- 3 apresentados no passado. (40) Sem grande relação com o sexo (40) esta associação fica ainda mais enfraquecida na presença de DMlp.

Nesta estrutura as maiores diferenças encontradas foram entre DMI intermedia e restantes subgrupos. As localizações T1 e T1,5 apresentam valores com maior significância e com maior discriminação nas fases precoces da doença.

Os locais com maiores diferenças entre os vários subgrupos pode ser observada através do valor médio temporal apresentando diferenças entre G4 com G1 ( $p=0,015$ ), entre G4 com G2 ( $p<0,001$ ); e entre G3 com G2 ( $p=0,021$ ).

***Segmentação isolada da Camada das células ganglionares de forma isolada apresenta perda discriminativa comparativamente ao complexo CCG\_CPI***

***Região nasal além de diferenciar menos alterações, aparenta maior sensibilidade à idade***

- d) Camada plexiforme interna (CPI) – esta estrutura apresenta tendencialmente maior espessura na região parafoveal (36,9  $\mu\text{m}$  +/- 8,9 1 mm nasal) do que em regiões mais próximas do centro. (72) O padrão encontrado, semelhante às segmentações anteriores, apresentou um crescimento médio centrífugo até aos N1,5 no grupo de Controlo e DMlp, No entanto os valores médios (Controlo 29,9  $\mu\text{m}$  +/- 5,3; DMlp 29,2  $\mu\text{m}$  +/- 4,9) acabaram por ser inferiores aos descritos por outros autores. (40), (72) A partir desta localização parafoveal inicia-se a diminuição de espessura atingindo valores mínimos nas localizações mais afastadas da fóvea. Já no estudo de Ooto et al. tinham sido apresentados valores médios ligeiramente superiores (32,6 +/- 2,3). Apesar da idade ser um dos fatores de relação com esta estrutura, assim como o sexo, (40) as diferenças encontradas foram essencialmente entre o grupo etário mais velho ( $\geq 85$  anos de idade) com os restantes grupos. Na região temporal (DMlp) não foram encontradas diferenças em relação à idade. Utilizando esta localização da CPI as diferenças encontradas entre grupos sugerem uma maior relação com a DMlp. Nesta segmentação, a região temporal, foi novamente a localização onde maiores alterações foram encontradas ( $p < 0,001$  entre T2,5 e T1,5) apresentando

um padrão discriminatório nos subgrupos com menos impacto da doença: G3 com G2 e G3 com G1.

***Camada plexiforme interna não apresentou grande relação com sexo***

***Região temporal com menor relação com idade***

***Padrão de diferenças encontradas ao nível das alterações no subgrupo com DMI precoce com subgrupos de controlo (G2 e G1)***

- e) CNI: Nesta estrutura continuou a observar-se um padrão de crescimento centrífugo até a região parafoveal T1,5 (Controlo 51,4  $\mu\text{m}$  +/- 6,2; DMIp 48,3  $\mu\text{m}$  +/- 6,4) semelhante na região nasal que surge mais cedo próximo da localização N1 (Controlo 54,3  $\mu\text{m}$  +/- 6,7; DMIp 52,3  $\mu\text{m}$  +/- 7,4). Os valores encontrados neste trabalho afastam-se bastante dos cerca de 63,9  $\mu\text{m}$  (1 mm nasal) e 59,1  $\mu\text{m}$  (1mm temporal) descritos inicialmente por Curcio et al. para esta estrutura. (72) No entanto se a comparação for feita com estudos mais recentes, com abordagens mais semelhantes, os valores médios de 44,1  $\mu\text{m}$  +/- 3,8 obtidos neste trabalho já são mais próximos dos cerca de 33,81  $\mu\text{m}$  +/- 3,11 (41), dos cerca de 39  $\mu\text{m}$  +/-3 (73) ou dos 33,4  $\mu\text{m}$  +/- 2,1 (40) apresentados no passado. À semelhança da maioria das camadas da retina foram obtidos novamente valores máximos nos 3mm centrais, em relação ao meridiano horizontal.

De forma global os valores médios dos participantes sem doença são superiores ao grupo com doença. As maiores diferenças foram encontradas na região temporal onde apenas a localização T0,5 não apresentou diferenças estatisticamente significativas. O sexo masculino continua a revelar valores médios superiores (embora por vezes sem significado estatístico). Em relação ao sexo foi na região temporal que foram encontradas mais alterações, em especial nos grupos etários mais novos. No grupo de controlo parecem esbater-se as diferenças com a idade na presença de doença.

A localização com maior interesse foi em T2. Nesta localização foram encontradas as maiores associações, nas comparações múltiplas, em especial entre os subgrupos DMI intermedia com envelhecimento ( $p < 0,001$ ) e com subgrupo sem alterações ( $p < 0,001$ ). Mas também entre os subgrupos com DMI precoce com subgrupo com sinais envelhecimento ( $p = 0,048$ ), e com subgrupo sem alterações ( $p = 0,012$ ).

***Camada nuclear interna aparentemente com maior relação com idade e entre sexos***

**Camadas externas da retina**

- a) CPE - Esta estrutura de mediação entre a CNI e a CNE (76) apresenta valores médios superiores na região nasal, ao contrário das camadas internas anteriormente descritas. Verificou-se um aumento centrífugo da sua espessura até aos N2 (Controlo 16,6  $\mu\text{m}$  +/- 2,9; DMlp 16,5  $\mu\text{m}$  +/- 3,8), e após esta localização mantem-se relativamente constante até à localização N3 onde são encontrados os valores máximos (controlo 16,7 +/- 3,2 DMlp 16,7  $\mu\text{m}$  +/- 3,7). Igualmente sem grandes variações, o estudo de Liu et al. apresentou valores médios bastante superiores de cerca de 20,88  $\mu\text{m}$  +/- 1,39. (41) Nesta camada os valores apresentados acabam por ser inferiores aos da literatura em especial se for comparada com o estudo de Loduca e seus colaboradores que relataram valores de cerca de 37  $\mu\text{m}$  +/- 5 temporal e 41  $\mu\text{m}$  +/- 6 nasal (3 mm centrais). (73) Trata-se de uma diferença que pode ser atribuída ao efeito idade, com médias de idade consideravelmente mais baixas nos estudos comparativos, ou mesmo pela particularidade/dificuldade na quantificação desta estrutura. Trata-se de uma estrutura em que os axónios das suas células percorrem obliquamente os tecidos, o que dificulta e obriga a alguma prudência nos resultados e análise a realizar devido às alterações da refletividade. (78)

Quase sem diferenças estatisticamente significativas (apenas um caso temporal) apresenta um padrão curioso com valores superiores no sexo feminino. Revela ser uma das camadas com menor diferença entre grupos e nos vários subgrupos

***Camada plexiforme externa sem grande relação com sexo, idade e subgrupos em estudo***

- b) CNE\_CPE – Este complexo foi estudado no sentido de poder minimizar as dificuldades de quantificação inerentes à CPE. Os resultados finais são muito próximos da CPE isolada verificando-se apenas a existência de diferenças estatisticamente significativas no valor médio do grupo etário  $\geq 85$  anos de idade (sexo masculino). Como já tinha sido reportado em estudo anterior este complexo não tem apresentado diferenças estatisticamente significativas entre participantes sem doença comparativamente ao grupo com formas precoces de DMI. (10)

Neste complexo foram encontrados valores médios em F0 de  $110,7 \mu\text{m} \pm 17,3$  no grupo de controlo, próximo dos  $103,9 \mu\text{m} \pm 10,6$  descritos por Ooto et al. que diminui significativamente ( $p=0,007$ ) para cerca de  $105,4 \mu\text{m} \pm 20,4$  no grupo com DMIp. Já o valor médio desta segmentação no grupo de controlo com cerca de  $90,6 \mu\text{m} \pm 6,6$  foi bastante acima dos  $77,6 \mu\text{m} \pm 5,4$  obtidos por Ooto et al. de forma automática (40) diminuindo significativamente para cerca de  $87,9 \mu\text{m} \pm 7,7$  (DMIp). Verificaram-se também diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos entre os sexos. Ao contrário das camadas internas, este complexo apresenta, apesar de ligeiras, diferenças mais marcadas na região nasal.

***Complexo CNE\_CPE Fraca relação com a idade e sexos***

***Maiores diferenças encontradas na região nasal com ausência de relação com idade***

- c) Camada nuclear externa – Esta camada da neuroretina apresenta os valores mais elevados de todas as camadas estudadas. Pela observação da tabela verifica-se um crescimento centrípeto atingindo o seu valor máximo em F0. O valor médio em F0 foi de  $110,7 \mu\text{m} \pm 17,3$  no grupo de controlo, inferior aos  $147,9 \mu\text{m} \pm 11,4$  apresentados pelo estudo de Savastano et al que incluiu a ZMF na segmentação descrita. (10) Apesar de haver diferenças significativas em F0, ( $p=0,007$ ) para cerca de  $105,4 \mu\text{m} \pm 20,4$  no grupo com DMIp, trata-se de uma estrutura onde, na globalidade, não aparenta ser sensível às alterações das formas precoces/intermédias da DMI. (10) Não foram encontrados mais trabalhos a estudar esta estrutura isoladamente, e associada à DMIp, uma vez que em estudos semelhantes o algoritmo de quantificação utilizado foi diferente. O estudo desta camada associada em



complexo deve-se ao desafio da presença das fibras de Henle que dificulta a sua quantificação tornando desafiante. Esta segmentação em complexo levou ao estudo em simultâneo com a CPE (40) ou com a ZMF. (39) A ilustrar a aparente fraca relação desta estrutura com o estado da doença encontra-se uma única relação obtida nas comparações múltiplas (obtida entre a DMI intermedia e subgrupo com sinais de envelhecimento).

***Fraca relação com a idade e sexos (atenuada na presença de doença)***

***Maiores diferenças encontradas nos subgrupos extremos***

- d) ZMF – em relação a esta estrutura, referida com alguma expectativa no diagnóstico e seguimento de patologia macular, (79) observou-se de forma inequívoca uma diminuição dos valores médios, por sexo e faixas etárias, nos grupos estudados. Apesar de não terem sido encontradas grandes diferenças entre sexos foram descritas diferenças estatisticamente significativas em relação à idade.

Os primeiros resultados apresentados para esta estrutura apontavam valores de cerca de 29  $\mu\text{m}$  na fóvea que decresce para cerca de 26  $\mu\text{m}$  (1mm nasal) e cerca de 24  $\mu\text{m}$  (1mm temporal). (72) Mais tarde foram apresentados valores médios ligeiramente inferiores, de cerca de 26,9 +/- 2,3 na fóvea com valor médio 23,1  $\mu\text{m}$  +/- 2,5 (40), e mais recentemente (41) de cerca de 21,10  $\mu\text{m}$  +/- 1,4. Neste trabalho esta estrutura, que apresenta um crescimento centrípeto, tem o seu valor máximo em F0 próximo dos valores de Curcio et al.. Este valor, em F0 de cerca de 30,1  $\mu\text{m}$  +/- 2,9, no grupo de controlo diminui significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 27,5  $\mu\text{m}$  +/- 5,3 no grupo com DMlp.

Nesta segmentação foram encontradas várias diferenças estatisticamente significativas entre os vários subgrupos (DMlp intermédia com DMlp inicial, com alterações de envelhecimento e com o subgrupo sem alterações). Apesar de obrigar a uma segmentação precisa, algo delicada ainda com os aparelhos atuais, apresenta-se como uma zona hiporrefletiva (56) de segmentação acessível e com aparente potencial.

***Forte relação com idade menos marcada na região temporal***

***Fóvea central com grande potencial de diferenças (G4 com G3)***

***Apresenta diminuição de espessura com aumento da dimensão dos drusens (gravidade da DMI) e espessura média EPR\_MB aumentada ( $p < 0,001$ )***

- e) SEF – nesta porção externa dos fotorreceptores, onde se encontram vários componentes celulares, (76) foram descritas várias diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo mas também entre os vários subgrupos ao longo da idade. No entanto não parece haver diferenças no que diz respeito ao sexo. Novamente, ao contrário das camadas internas, foi na região nasal que foram encontradas maiores diferenças e mais evidentes no sexo feminino. Com uma grande relação com a ZMF ( $r=0,505$ ;  $p<0,001$ ), os SEF apresentaram valores superiores na localização F0 apesar dos restantes valores médios diminuírem e os valores mínimos atingidos por esta camada serem inferiores à ZM dos fotorreceptores. Neste trabalho o valor médio em F0 foi de  $35,9 \mu\text{m} \pm 4,7$  no grupo de controlo e diminuiu significativamente ( $p<0,001$ ) para cerca de  $30,3 \mu\text{m} \pm 8,5$  no grupo com DMIp. Estes valores, afastados dos cerca de  $28,4 \mu\text{m} \pm 5,2$  (72) apresentados inicialmente por Curcio et al., aproximam-se de valores médios de estudos mais recentes como os cerca de  $34,9 \mu\text{m} \pm 2 \mu\text{m}$  (41) ou dos cerca de  $35,3 \mu\text{m}$  obtidos de forma automática. (40)
- Destacam-se as diferenças entre G4 com G1, G4 com G2, e G4 com G3 ( $p<0,001$ ). Foi na localização T0,5 que foram encontradas maiores relações entre os vários subgrupos.

***Sem relação com sexo***

***Diferenças mais acentuadas ao longo da idade na presença de DMIp***

***Valores médios inferiores na DMIp mas reunindo a maioria dos valores extremos***

***Apresenta diminuição de espessura com aumento da dimensão dos drusens (gravidade da DMI) e indivíduos com espessura do complexo EPR\_MB aumentada***

- f) EPR/MB - em relação ao complexo EPRMB, última linha hiperrefletora externa (84) cuja importância na sobrevivência e metabolismo dos fotorreceptores é fulcral, (76) foi encontrado um aumento dos seus valores médios, por sexo e faixas etárias, no grupo com DMIp. Como seria esperado foram obtidas diferenças estatisticamente significativas nos quatro grupos etários estudados. Foi nesta segmentação, em conjunto com os drusens, que maiores diferenças foram encontradas nas várias relações estudadas.

Observou-se em relação ao complexo EPR\_MB um crescimento centrípeto atingindo o seu valor máximo em F0. (76) O valor médio de F0 foi de 35,7  $\mu\text{m}$  +/- 6,9 no grupo de controlo e aumenta significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de 50,2  $\mu\text{m}$  +/- 27,6 no grupo com DM1p.

O valor médio desta segmentação foi 32,6  $\mu\text{m}$  +/- 4,4 (controlo), ligeiramente acima dos valores médios apresentados por Liu et al. (28,9  $\mu\text{m}$  +/- 1,94) para a mesma estrutura. (41)

Destacam-se as localizações de T1,5 até N1a revelarem alterações entre os seguintes grupos: G4 com G1, G4 com G2 e G4 com G3 ( $p < 0,001$ ).

***Sem relação com sexo nem com a idade (revelando estabilidade)***

***Fóvea central com grande potencial de diferenças (com maior robustez)***

***Apresenta aumento de espessura com aumento da dimensão dos drusens (gravidade)***

g) SE\_EPR\_MB – a escolha deste algoritmo para o estudo foi no sentido de procurar uma segmentação mais fiável e minimizar a dificuldade encontrada na correta identificação da zona de interdigitação dos SEF com o EPR. No entanto, o resultado final na discriminação nas diferenças médias entre grupos e subgrupos, sendo boa, foi inferior às estruturas originalmente estudadas para este complexo. Em termos de literatura também não foram encontradas referências ao estudo deste complexo.

Nas comparações múltiplas foram encontradas relações entre G4 com G2, G4 com G1 e G4 com G3 ( $p < 0,001$ ). Na região nasal foram encontradas ainda diferenças entre G3 com G2 ( $p = 0,048$ ).

***Comportamento inverso dos SEF e do complexo EPR\_MB na doença e idade comprometem a utilidade desta segmentação***

Coroide – em relação a esta estrutura, cuja visualização e quantificação tem adquirido um grande interesse no seguimento da patologia macular, com boas referências relativas à validade de medição, (80), (81) foi mais fácil encontrar estudos comparativos. O padrão encontrado, apresenta uma diminuição dos valores médios da coroide total, por sexo e faixas etárias, nos subgrupos com DMlp em relação aos subgrupos de controlo na grande maioria das situações. Verificou-se um crescimento centrípeto com valor médio máximo encontrado na localização F0 com cerca de  $300,9 \mu\text{m} \pm 106,6$  no grupo de controlo que diminui significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de  $237,1 \mu\text{m} \pm 95,3$  no grupo com DMlp.

O valor médio desta segmentação foi cerca de  $249,8 \mu\text{m} \pm 88,4$  no grupo de controlo diminuindo significativamente ( $p < 0,001$ ) para cerca de  $200,2 \mu\text{m} \pm 76,9$  no grupo com DMlp. Esta diminuição em ambos os grupos é mais acentuada na região nasal como já foi descrito no passado. (48)

Em relação aos valores para a espessura subfoveal da coroide, os valores encontrados estão próximos dos valores descritos por Lee et al. com cerca de  $266,7 \mu\text{m} \pm 12,6$  (controlo) e cerca de  $200,6 \mu\text{m} \pm 8,8$  (para DMI intermedia). Sobre esta estrutura de grande suporte vascular tem sido apontados vários fatores que podem influenciar a sua espessura, seja correlação negativa da idade com a espessura da coroide (diminuindo cerca de  $16 \mu\text{m}$  por 10 anos de vida) (62) pela PIO, perfusão sanguínea (48) entre outros.

Apesar de descrita uma boa capacidade de discriminação e validade de medição, (81) a etnia e outros dos fatores descritos anteriormente poderão explicar também alguma variabilidade que existe entre estudos realizados sobre indivíduos saudáveis como os cerca de  $253,8 \mu\text{m} \pm 107,4$  (49) ou os cerca de  $332 \mu\text{m}$ . (112)

À semelhança de algumas camadas da retina, a coroide apresenta um comportamento de diminuição de espessura mais acentuado na região nasal quem tem sido referido como possível risco na atrofia peripapilar e desenvolvimento de glaucoma. (48) Este aspeto ganha um maior interesse pelo facto das camadas mais externas, ao contrário das internas, apresentarem menores valores na região nasal.

Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de controlo e grupo com DMI precoce/intermédia em todos os grupos etários estudados com uma especial preferência no sexo feminino (11 localizações Vs. 3 masculino). Ao contrário da região nasal (onde se encontram os valores mínimos) a importância vascular da coroide acaba por estar marcada em F0 (48) onde a sua integridade e correto funcionamento é mais necessário. Neste sentido os valores deste trabalho segue a mesma tendência de outros trabalhos com valores máximos em F0 (213  $\mu\text{m}$  +/-63) e valores mínimos nasalmente (162  $\mu\text{m}$  +/-70) com o já referido decréscimo menos acentuado temporalmente. (8)

***Sem diferenças entre sexo mas com maior suscetibilidade do sexo feminino na presença de DMIp***

***Diferenças entre controlo e DMIp atenuadas com a idade***

***Heterogeneidade nos valores extremos nos vários subgrupos***

***Apresenta diminuição de espessura com aumento da dimensão dos drusens (gravidade da DMI)***

### 7.1.3 Análise multivariada das variáveis de maior relevância

Com a noção que a presença de drusens e sua dimensão crescente pode levar ao comprometimento das células fotorrecetoras (33) (9) foi interessante encontrar-se semelhante relação no estudo realizado. Assim, e após o ajustamento para o sexo e idade verificou-se uma diminuição da espessura de todas as segmentações apresentadas à medida que aumenta a dimensão dos drusens. Foi um aspeto mais evidente ao nível da ZMF ( $r = -0,325$ ;  $r^2 = 0,11$ ) mas, previsivelmente mais acentuada na comparação com o complexo EPR\_MB (EPR\_MB total  $r = 0,582$ ;  $r^2 = 0,34$ ).

Em relação à comparação entre drusens reticulares e drusens  $>125 \mu\text{m}$  verificou-se, após o ajustamento para o sexo e idade, que as maiores diferenças encontradas foram ao nível da ZMFtotal ( $p = 0,014$ ) mas também ao nível da coroide ( $p = 0,001$ ).

Como seria de esperar também pela importância que a coroide desempenha para o funcionamento do olho humano (47) confirmou-se uma relação linear negativa com a dimensão dos drusens e espessura do complexo EPR\_MB e uma relação positiva com restantes segmentações da neuroretina.

Ao categorizar as variáveis contínuas, após o cálculo do ponto de corte mais sensível e específico para a presença de DMI, os resultados destas variáveis também foram concordantes. Assim verificou-se que a presença de drusens reticulares está cerca de 5,5 vezes mais aumentada em participantes com complexo EPR\_MB aumentado demonstrando a importância na melhoria de deteção deste biomarcador.(110)(37)(24) Ainda em relação aos drusens reticulares verificou-se que a sua presença aparece diminuída em mais de 70% ( $p < 0,001$ ) para valores de espessura média de coroide, SEF e ZMF “normais”.

#### 7.1.4 Variabilidade dos dados

O aperfeiçoamento da quantificação da espessura da retina, com resoluções de cerca de 5  $\mu\text{m}$  (113), e a sua utilização disseminada na prática clínica, veio permitir melhores condições no seguimento da patologia retiniana.(75),(113),(72) No entanto, apesar dos vários estudos realizados, ainda é referida a necessidade de avaliar a validade e reprodutibilidade da quantificação e segmentação retiniana.(75),(78),(114),(73),(115)

O sucesso da sua utilização clínica prende-se com a sua reprodutibilidade. (113),(41) Nesse sentido e de forma a poder aferir a qualidade das medições, obtidas através do protocolo desenvolvido para este trabalho, foi realizado o estudo de variabilidade intra e interoperador. As 169 medições por olho, repetidas em 3 momentos (total de 18720), foram separadas no mínimo por uma semana para o estudo da variabilidade intraoperador. Semelhante processo foi desenvolvido para o estudo da variabilidade interoperador, mas num único momento, cujos valores obtidos por dois operadores (12480 medições) treinados foram comparados com o último momento do estudo da variabilidade intraoperador (investigador principal).

De forma geral todas as camadas estudadas apresentaram bons níveis de repetibilidade. (78) Como foi verificado os maiores valores obtidos de ICC para a variabilidade intraoperador acabaram por ser encontrados nas localizações de maior espessura como foi exemplo a zona de maior espessura na CFN (N3) com um valor de ICC de 0,953 (0,922;0,973).

Neste sentido, na tentativa de reunir uma maior espessura de medição, foi experimentada a quantificação de duas estruturas em simultâneo e verificou-se uma melhoria nos valores de reprodutibilidade (complexo CCG+CPI) comparativamente aos obtidos nas estruturas estudadas isoladamente. Assim, este aspeto indica que em estudos de segmentação poderá optar-se por estudar duas camadas, e a partir da camada com maior espessura, tendencialmente com melhor ICC, achar a diferença da segunda camada. Desta forma será à partida um processo com maior consistência e essencial para a utilização clínica (113) pela poupança de tempo.

Seja pela menor espessura, quando comparada com as restantes camadas, seja também pela própria refletividade, com clara influência na reprodutibilidade, as segmentações que apresentaram valores de ICC mais baixos foram ao nível da CPI e da CPE. A CPE apresentou mesmo os piores valores de ICC já anteriormente relatados

noutros estudos. (113),(41) No entanto apesar desta limitação parecer associada à espessura, também tem sido apontada a possibilidade da complexidade estrutural e anatómica interferir ao nível da refletividade (70) prejudicando a correta identificação da camada. Neste sentido deverá assim haver uma especial atenção na correta medição da estrutura (posicionamento do *caliper*) quando é feita individualmente ou, em alternativa, ser incluída em complexos de medição como CPE\_CNE. (40)

Ao nível das restantes segmentações mais externas foram obtidos valores de ICC próximos dos 0,90 na região da fóvea e encontrados valores superiores nos 3mm centrais próximos de outros estudos em olhos normais e/ou com DMlp. (113),(115),(105) Este é um aspeto fulcral para a validade das medições e resultados apresentados ao longo deste trabalho.

A estrutura de menor dimensão e de maior ICC obtido acabou por ser o EPR/MB. No entanto os seus limites, bem marcados ao nível da refletividade, também contribuem bastante para esse efeito. Ao nível da coroide, apesar do limite externo poder apresentar alguma baixa de refletividade, pela penetração do comprimento de luz utilizado, a sua dimensão, aparentemente é favorável à obtenção de valores de ICC sempre acima dos 0,99.

Apesar da quantificação automática ser mais rápida o poder da quantificação manual ainda continua a ser superior aos valores de medições automáticas. (115),(93) São mesmo apresentados valores de reprodutibilidade com ICC de 0,92 para a quantificação manual, com aparelho semelhante ao utilizado neste estudo, em olhos com diferentes patologias maculares.(6)

No estudo de variabilidade interoperador, excetuando os ICC adaptados de 0,826 (0,727;0,898) ao nível da CPE (T2,5) e os 0,634 (0,469;0,771) obtidos na CPI (N2), todos os restantes valores de correlação são superiores a 0,92 sendo atingidas, na maioria das vezes, valores superiores a 0,98.

Apesar de vários fatores influenciarem a reprodutibilidade, com diferenças em função do equipamento/ algoritmo utilizado, têm sido descritos excelentes valores de concordância de medições obtidas entre SD-OCT diferentes.(113),(41) Em relação à quantificação manual, e apesar do fator de subjetividade, (113) ficou provado que, com treino e seguindo um protocolo, poderão ser atingidos valores de ICC bastante elevados. Este aspeto ficou bem representado, pelo excelente conjunto de valores de correlação



obtidos, na análise interoperador. Nesta análise, foi também verificada uma clara melhoria em relação aos valores intraoperador iniciais revelando um processo de evolução e adequação ao protocolo.

Para um correto conjunto de medições como as que foram apresentadas torna-se claro que a ferramenta *caliper* é essencial. Neste sentido esta ferramenta poderia ser otimizada no sentido de poder tornar possível a quantificação por área de estudo e com quantificação linear ao contrário da quantificação pontual utilizada.

## 7.2 Validade interna

Aspetos positivos a focar:

- a) As medições das várias camadas da retina e coroide nas 13 localizações estudadas, de forma manual pelo SD-OCT, apresentam uma boa repetibilidade e reprodutibilidade. Ficou demonstrado que com treino, e seguindo um protocolo definido, poderão ser atingidos valores de ICC bastante elevados. A quantificação manual mantém-se como alternativa à ainda frágil segmentação automática;
- b) Na sequencia dos objetivos deste trabalho, mas também por ser mais difícil a segmentação retiniana na presença de patologia retiniana, o estudo de variabilidade incidiu apenas em participantes com DMI intermédia;
- c) Toda a informação de carácter oftalmológico, relativa aos participantes incluídos neste trabalho (controlos e coorte de DMIp), teve origem na grande maioria dos casos, no departamento de retina do IOGP salvaguardando a quantidade/qualidade de informação necessária para este trabalho.

Aspetos negativos a focar:

- a) O recrutamento de controlos e de coorte de participantes com DMIp ter sido feita apenas numa instituição de saúde acaba por poder enviesar a amostra;
- b) Apesar da dimensão total da amostra ter sido atingida não foi possível atingir o valor inicialmente calculado para o grupo de controlo segundo a distribuição etária (com penalização do grupo etário  $\geq 85$  anos de idade);
- c) O facto de grande parte dos dados ter sido recolhida de forma retrospectiva acabou também por limitar a qualidade e quantidade de informação recolhida;
- d) A quantificação correta/desejada dos drusens em todos os participantes foi uma dificuldade (em especial nos reticulares) que limitou um melhor aproveitamento destas variáveis no estudo entre os subgrupos.
- e) A escassez de estudos no âmbito deste trabalho dificultou também uma melhor comparação de dados e utilização de informação na estruturação do protocolo. No entanto, este aspeto, também demonstra a importância do trabalho desenvolvido.

### Validade externa

Todos os instrumentos de dados e seus outputs tiveram em conta as várias normas e linhas de orientação nacionais e internacionais. A classificação AREDS para a DMI, a nomenclatura internacional de OCT, as principais estruturas segmentadas e algoritmo de segmentação está de acordo com os poucos estudos existentes permitindo a sua comparação.

### Limitações do estudo

- a) O tempo consumido na quantificação manual desde o estudo de variabilidade (31200 medições realizadas por 40 olhos) até ao trabalho principal (76050 medições) acabou por ser altamente penalizante;
- b) A não existência de imagem de fundo infravermelho para todos os participantes, obrigou a uma análise mais profunda dos scans B provenientes do *macular cube* com conseqüente penalização temporal;
- c) Origem retrospectiva de grande parte da amostra limitou a quantidade e qualidade de informação. Neste sentido não foi possível utilizar alguma da informação que poderia ser importante na segmentação retiniana e no estudo da sua variabilidade, como por exemplo a caracterização da amostra em relação ao comprimento axial (40) que é referido como sendo fulcral em estudos de segmentação e morfologia retiniana, ou mesmo para uma melhor caracterização sociodemográfica (17);
- d) O facto do cálculo da amostra para o grupo etário  $\geq 85$  anos de idade, no grupo de controlo, não ter sido alcançado pode ter influenciado também o estudo das relações neste grupo etário em especial na estratificação por subgrupos;
- e) O facto não ter sido possível utilizar um *software* de quantificação automática de drusens acabou por limitar em grande parte a análise de um dos principais fatores de risco na progressão da doença;
- f) Apesar de ser um estudo transversal, não sendo o mais adequado para o estudo de relações causa-efeito, o potencial de informação das cerca de 250 variáveis da base de dados não foi completamente aproveitada pela enorme quantidade de dados a tratar relativamente à segmentação retiniana;

## 7.5 A ideia

É nas formas precoces, e pela relativa indefinição, que é importante separar os possíveis processos normais do envelhecimento humano, ao nível da retina, das formas iniciais e/ou intermédias, de risco acrescido de progressão para as formas tardias. (12)

Desde o início sempre pareceu consensual a ideia da utilização do SD-OCT como instrumento. No entanto pela relativa utilização incipiente do SD-OCT, na segmentação retiniana, foram sentidas algumas dificuldades na construção e conceptualização do problema a estudar assim como na fundamentação da pertinência pela escassez/fragilidade de informação a este nível. Até ao momento a maioria dos estudos neste âmbito, e com boas indicações relativa a fiabilidade, incidiu em especial sobre participantes saudáveis e recorrendo a algoritmos automáticos. (75), (70), (77), (41), (73), (101)(13), (40)

A escassez/fragilidade de informação detalhada por camada/estrutura acabou por limitar mesmo o cálculo da dimensão da amostra. Neste sentido a ponderação realizada através de vários estudos, com e sem patologia, levou à escolha do valor mais conservador.

### 7.5.1. Objetivos e desenho metodológico

No sentido de poder caracterizar quais os valores médios de cada estrutura e estabelecer algumas comparações entre os grupos estudados, este trabalho, do tipo observacional, seguindo uma metodologia transversal pareceu ser adequado.

Um aspeto que acabou por enfraquecer a quantidade/qualidade dos dados foi ao nível cronologia das observações realizadas. Nesse sentido, e de forma a ser exequível a implementação deste trabalho em tempo útil, optou-se por uma abordagem mista cujos participantes foram recrutados de forma prospetiva ou de forma retrospectiva com as dificuldades e falhas de informação inerentes a este processo.

### 7.5.2. A técnica

A evolução dos SD-OCT, massificada na prática clínica, e com resoluções axiais melhoradas para cerca de 5 $\mu$ m, (113) tem permitido melhores condições no seguimento da patologia retiniana. O sucesso da sua utilização clínica prende-se com a sua reprodutibilidade (113),(41) e a escolha deste instrumento foi desde o início óbvia.

Apesar do algoritmo de segmentação automática ser extremamente útil e promissor, é necessária atenção quando estamos perante casos de patologia (73) por ainda revelarem algumas limitações na deteção e quantificação de algumas estruturas. (41) Por este motivo a abordagem manual ou mista, para a correta segmentação retiniana, continua a ser uma alternativa na presença de refletividades diminuídas ou de perturbações na informação estrutural. Não havendo uma alternativa mista para este trabalho a única solução foi mesmo a abordagem manual - acabando por ser dispendioso em termos de tempo e algo complexo.

Dentro da complexidade, o protocolo desenvolvido para a medição, construído segundo a literatura, (73) foi outro aspeto que dificultou a operacionalização pelas numerosas medições necessárias a realizar por participante (13 localizações em 13 estruturas).

## Capítulo 8. Conclusões

Um dos grandes desafios perante esta patologia, e sentido durante a interpretação dos resultados obtidos, passa pela capacidade/possibilidade de separar os possíveis processos normais do envelhecimento humano, ao nível da retina, das formas precoces e/ou intermédias. (12) Apesar da convencional diminuição da espessura retiniana associada à DMI precoce/intermédia, cuja correspondência a esta patologia deve ser cautelosa, as primeiras alterações morfológicas continuam pouco esclarecidas (5) e estas premissas acabaram por marcar desde o início este trabalho.

Será a metodologia estrutural, pela avaliação das várias camadas da retina, sensível e/ou capaz de refletir diferentes comprometimentos perante várias patologias como a DMI. (41),(116),(78),(92),(114) Neste sentido, e conhecendo, as limitações e risco inerentes da metodologia de um estudo transversal no estabelecimento de relações de causalidade, procurou-se descrever de forma fiável e mais precisa possível os valores médios das várias camadas da retina e coroide, por sexo e idade, em participantes com DMIp comparando com um grupo de controlo através do SD-OCT.

O caminho entre as cerca de 76050 medições realizadas ao longo de 12 camadas em 13 localizações diferentes numa amostra de 450 indivíduos nem sempre foi fácil. A própria disponibilidade de estudos neste âmbito entre indivíduos saudáveis /ou com patologia retiniana são limitados (75),(78),(114),(73) As razões certamente serão variadas no entanto a não existência de segmentação automática mais efetiva, na presença de patologia, e o tempo consumido na segmentação manual serão importantes barreiras.

Como foi referido, apesar de este trabalho ter sido um pequeno contributo na segmentação da retina em doentes com DMI precoce e intermédia, permitiu caracterizar, em 13 localizações a partir da fóvea, as várias camadas da retina. Igualmente interessantes foram as estimativas de risco obtidas, entre as segmentações externas e dimensão e tipo de drusens, que complementam os tradicionais fatores de risco já descritos.(117)(118)

De forma resumida as principais conclusões deste trabalho ao nível da segmentação retiniana são:

- a) A utilização da espessura total da retina para avaliar e monitorizar a patologia retiniana pode não ser suficiente. Os subgrupos com DMI estudados são um bom exemplo onde cerca de 64% de casos de DMI intermédia são identificados como estando dentro dos valores normais;
- b) Perante a necessidade de melhor documentar a quantificação da segmentação retiniana e sua variabilidade (78) este trabalho acaba por dar mais um pequeno contributo. O estudo de variabilidade demonstrou uma boa consistência, à semelhança de outros trabalhos, (75),(41),(78),(114),(73) pelos valores de ICC obtidos (variabilidade intra e interoperador);
- c) Apesar da quantificação automática ser mais rápida o poder da quantificação manual continua a ser superior em comparação com os valores de medições automáticas. (115),(93);
- d) Em relação à quantificação manual, e apesar do seu caráter subjetivo,(113) ficou provado que, com treino e seguindo um protocolo definido, poderão ser atingidos valores de ICC bastante elevados. Este aspeto ficou bem representado pelo excelente conjunto de valores de correlação obtidos na análise interoperador, mas também em relação aos valores intraoperador onde foi evidente um processo de aprendizagem e adequação ao protocolo;

De forma resumida as principais conclusões deste trabalho ao nível dos valores encontrados nas várias segmentações realizadas são:

Ao nível mais interno:

- a) Com exceção da CFN, todas as segmentações da retina interna mostram claras diferenças entre os subgrupos extremos (DMI intermedia e com subgrupo sinais de envelhecimento ou subgrupo sem alterações). No entanto nem todas as segmentações demonstram diferenças quando os valores entre subgrupos são mais próximos;
- b) A CFN apresentou diferenças entre grupos etários sem ser encontradas diferenças por sexo e grandes diferenças entre as fases de doença;
- c) Foi no complexo CCG\_CPI, em especial na região temporal, que foram encontradas maiores diferenças entre grupos etários. Ao nível interno foi nesta estrutura que foram encontradas maiores diferenças entre os vários subgrupos. E neste sentido, foi também nesta estrutura que foram encontradas diferenças entre os subgrupos onde as variações podem ser mais ténues (como entre DMlp inicial com sinais de envelhecimento);
- d) A CCG revelou menores diferenças encontradas entre os grupos etários. As maiores diferenças entre subgrupos de estudo voltaram a ser encontradas na região temporal. E ainda foram detetadas diferenças entre subgrupos com alterações mais ténues (DMlp inicial com sinais de envelhecimento);
- e) A CPI revela uma maior afinidade para poder discriminar alterações por grupo etário na ausência de doença. Não tendo sido encontradas diferenças entre grupos etários, na presença de doença, pode equacionar-se que as diferenças encontradas possam ter maior relação com a doença. Talvez por isso a sua associação em complexo com CCG tenha sido a segmentação que melhores valores de diferença encontrou e com maior robustez;
- f) Para terminar as camadas internas, a CNI apresentou também uma boa capacidade de encontrar diferenças entre subgrupos com diferenças mais ténues. No entanto, as grandes diferenças entre sexos e ligeiras diferenças nos grupos etários podem atenuar a sua utilidade na presença e ausência de doença.



Ao nível mais externo:

- a) Em relação às camadas externas e apesar de todas apresentarem boa capacidade de diferenciação entre subgrupos extremos (DMIp intermédia e subgrupo com sinais de envelhecimento) as segmentações CPE, complexo CNE\_CPE e CNE não demonstraram grandes diferenças;
- b) As segmentações ZMF, SEF, EPR\_MB, e SE\_EPR\_MB apresentam grandes diferenças nos vários grupos etários, e sem grandes diferenças entre sexos, permitiram encontrar diferenças essencialmente entre subgrupos extremos (ausência de doença com subgrupo DMI intermedia). Durante a análise univariada estas segmentações não revelaram grandes diferenças entre ausência de doença com DMI precoce.
- c) Em relação à Coroide foram encontradas grandes diferenças ao longo dos grupos etários (embora menos evidente no sexo feminino e na presença de doença). Na análise univariada apresenta, na generalidade, uma boa discriminação entre os subgrupos onde as variações são mais ténues.

Sendo a idade um dos principais fatores de risco para a DMI, e que interessa controlar durante a análise, a presença e dimensão dos drusens (20) foram, neste trabalho, os achados que mais influenciaram os valores médios das várias segmentações realizadas. Verificando-se uma diminuição de espessura nas várias segmentações realizadas com exceção, compreensível, do complexo EPR\_MB.

Entre os vários subgrupos estudados a presença e dimensão dos drusens explicou em cerca de 11% as diferenças obtidas ao nível da ZMFtotal, em cerca de 10% as diferenças obtidas para os valores médios dos SEFtotal e em cerca de 4,5% as diferenças obtidas ao nível dos valores médios da coroide. A espessura do complexo EPR\_MB, logicamente influenciado pela presença de drusens, e segundo o modelo estudado, explica cerca de 34% dos achados obtidos nas diferentes espessuras médias.

Serão os SEF e a ZMF as segmentações que melhor parecem refletir a presença/severidade da doença pela forte relação que apresentaram com complexo

EPR\_MB. Este aspeto é evidente mesmo comparativamente à coroide que parece ser a segmentação que maior influência sofre com a idade/envelhecimento humano.

Também a presença de drusens reticulares, como já tinha sido descrito, (110) surge associada a menores valores morfométricos comparativamente aos participantes com DMI intermédia mas sem drusens reticulares. Este aspeto, já descrito ao nível da função fotorreceptora (119), e evidente ao nível da ZMF ( $p=0,014$ ) e dos SEF ( $p=0,036$ ) foi encontrado também na relação com a coroide ( $p=0,001$ )

### **Perspetivas Futuras**

Já vários OCT começam a incorporar a possibilidade de segmentação automática mas, para além das limitações na presença de patologias, estes algoritmos não estão acessíveis a todos e o conhecimento do padrão de distribuição de espessura das várias camadas da retina também não é claro. Neste sentido este trabalho deu um contributo para uma melhor noção do padrão de espessura de cada estrutura mas também para a demonstração da possibilidade real e válida da segmentação manual da retina.

Apesar de ser ao nível das camadas externas da retina que as diferenças na presença de DMI intermédia é mais marcada, e perceptível de forma intuitiva pela visualização gráfica, foi também ao nível interno que as diferenças entre as pequenas alterações antes e início da manifestação da doença, surgiram com potencial de identificação bastante interessante.

A importância da coroide, do EPR\_MB e a utilidade do estudo dos fotorreceptores é consensual no envolvimento e gravidade da DMI. No entanto as camadas externas não têm explicado por si as alterações que ocorrem como a perturbação da AV.(13) Desta forma, os complexos CCG\_CPI e da CNI possivelmente associadas ao mau funcionamento sináptico ou a fatores de isquemia e/ou hipoxia (10) podem fornecer uma importante informação na ausência de outros sinais ou sintomas.

Apesar das diferenças encontradas nas várias camadas da retina e nas várias localizações, com o conhecimento atual, provavelmente será mais adequado o seguimento das possíveis variações de espessura de cada camada de forma individual e dirigida por indivíduo ao contrário de aplicar/criar valores normativos gerais.

Como perspectiva futuras em função dos resultados obtidos, seria interessante a oportunidade de estudar longitudinalmente as variações do complexo CCG\_CPI no desenvolvimento da doença com particular atenção ao nível da região temporal.

Neste sentido o complexo CCG\_CPI apresenta algumas particularidades que tornariam uma boa estrutura a quantificar:

- a) Apesar da diminuição de espessura verificada não apresenta nas fases avançadas uma perturbação e desorganização marcada da estrutura como acontece nas segmentações mais externas;
- b) Pela sua aparente resistência à desorganização em conjunto com a sensibilidade à gravidade do estado de doença permite com alguma segurança a utilização de algoritmos automáticos;
- c) Pelas diferenças encontradas nas diferentes localizações estudadas seria interessante o algoritmo a desenvolver dar particular relevo à região temporal com especial atenção à região parafoveal.

**Referências**

1. Provis JM, Penfold PL, Wong J, Driel D, Madigan MC. Immunology and Age-Related Macular Degeneration. In: Provis JM, Penfold PL, editors. *Macular Degeneration*. 1st ed. Germany: Springer; 2005. p. 214.
2. Cécile D. Epidemiology of AMD. In: Group G, editor. *AMD Age-Related Macular Degeneration*. 1 st editi. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. p. 13–21.
3. Augood CA, Vingerling J, Al E. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Arch Ophthalmol*. 2015;124(4):529–35.
4. Malamos P, Sacu S, Georgopoulos M, Kiss C, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Correlation of high-definition optical coherence tomography and fluorescein angiography imaging in neovascular macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 2009 Oct [cited 2012 Feb 18];50(10):4926–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494200>
5. Buschini E. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. 2015;563–74.
6. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, et al. Assessment of Artifacts and Reproducibility across Spectral- and Time-Domain Optical Coherence Tomography Devices. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1960–70.
7. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol [Internet]*. 2005 Jan [cited 2012 Feb 18];139(1):18–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652824>
8. Wood A, Binns A, Margrain T, Drexler W, Povaay B, Esmaeelpour M, et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol [Internet]*. Elsevier Inc.; 2011 Dec [cited 2012 Jan 7];152(6):1030–1038.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21851922>
9. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 1996 Jun;37(7):1236–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641827>

10. Savastano MC, Minnella AM, Tamburrino A, Giovinco G, Ventre S, Falsini B. Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular degeneration: Evidence by SD-OCT segmentation analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):560–6.
11. Acton JH, Theodore Smith R, Hood DC, Greenstein VC. Relationship between retinal layer thickness and the visual field in early age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Jul 30];53(12):7618–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3495604&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2013 Apr [cited 2013 Oct 18];120(4):844–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332590>
13. Pappuru RR, Ouyang Y, Nittala MG, Hemmati HD, Keane PA, Walsh AC, et al. Relationship between outer retinal thickness substructures and visual acuity in eyes with dry age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Feb 2];52(9):6743–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685337>
14. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: A review. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jan;18(9):845–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561043>
15. Carneiro Â. Pathogenic Mechanisms. In: Group G, editor. *AMD Age-Related Macular Degeneration*. 1st Editio. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. p. 33–7.
16. Hubschman JP, Reddy S, Schwartz SD. Age-related macular degeneration: Current treatments. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2009 Jan;3(1):155–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2709020&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Cachulo M da L, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques JP, et al. Age-

- related macular degeneration in Portugal: Prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. *The Coimbra Eye Study - Report 2. Acta Ophthalmol.* 2016;1–12.
18. Johnson PT, Lewis GP, Talaga KC, Brown MN, Kappel PJ, Fisher SK, et al. Drusen-associated degeneration in the retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2013 Feb 2];44(10):4481–8. Available from: <http://www.iovs.org/cgi/doi/10.1167/iovs.03-0436>
  19. Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol Vis* [Internet]. 2010;16(November 2009):1958–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2956667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  20. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology* [Internet]. 2007 Feb [cited 2013 Feb 2];114(2):253–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270675>
  21. Leys A, Cohen S-Y, Bandello F. *AMD Year Book 2011*. 1st ed. France: Théa; 2012. 135 p.
  22. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2010 Jan [cited 2011 Sep 30];10(Journal Article):31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3009619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  23. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam K V. Comparison of retinal thickness in normal eyes using stratus and spectralis optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2010 May [cited 2011 Jul 5];51(5):2644–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007831>
  24. Schaal KB, Rosenfeld PJ, Gregori G, Yehoshua Z, Feuer WJ. *Anatomic Clinical Trial Endpoints for Nonexudative Age-Related Macular Degeneration.*

- Ophthalmology [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2016;123(5):1060–79. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016001111>
25. Spaide RF. Age-Related Choroidal Atrophy. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 May [cited 2012 Nov 1];147(5):801–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232561>
26. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Díaz-Llopis M. Towards the new spectral-domain optical coherence tomography based classification of age-related macular degeneration. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2012 Aug [cited 2012 Nov 1];87(8):247–52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173579412001338>
27. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age- Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. Available from: <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
28. Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Oct [cited 2012 Oct 13];152(4):663–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3375176&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, Rosenfeld PJ, Feuer WJ, Gregori G, et al. Drusen volume as a predictor of disease progression in patients with late age-related macular degeneration in the fellow eye. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2016;57(4):1839–46. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.15-18572>
30. Schlanitz FG, Baumann B, Kundi M, Sacu S, Baratsits M, Scheschy U, et al. Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. 2016;d:1–6.
31. Yehoshua Z, Wang F, Rosenfeld PJ, Penha FM, Feuer WJ, Gregori G. Natural

- history of drusen morphology in age-related macular degeneration using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Dec [cited 2013 Feb 2];118(12):2434–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3189426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson L V., Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(6):705–32.
33. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, Jung S ho, Izatt JA, Toth CA. Photoreceptor Layer Thinning over Drusen in Eyes with Age-Related Macular Degeneration Imaged In Vivo with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2009 Mar [cited 2011 Jul 16];116(3):488–496.e2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2695995&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Rufino S. Neovascular Phenotypes: Polypoidal Choroidal Vasculopathy. 1st Editio. Group G, editor. *Age-related Macular Degeneration*. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. 129-139 p.
35. Luttj G, Grunwald J, Majji a B, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* [Internet]. 1999 Nov 3;5(May 1998):35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10562659>
36. Ho J, Witkin AJ, Liu J, Chen Y, Fujimoto JG, Schuman JS, et al. Documentation of intraretinal retinal pigment epithelium migration via high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Feb 2];118(4):687–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3070873&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Wang JJ. Risk of Age-Related Macular Degeneration in Eyes With Macular Drusen or Hyperpigmentation. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003;121(5):658. Available



from:

<http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archopht.121.5.658>

38. Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jul [cited 2012 Jun 27];154(1):164–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541932>
39. Ana L. LoDuca, Chi Zhang, Ruth Zelkha and MS. Thickness Mapping of Retinal Layers by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2011;150(6):849–55.
40. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, et al. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Feb 2];52(12):8769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989721>
41. Liu X, Shen M, Huang S, Leng L, Zhu D, Lu F. Repeatability and reproducibility of eight macular intra-retinal layer thicknesses determined by an automated segmentation algorithm using two SD-OCT instruments. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Apr 24];9(2):e87996. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3914879&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Chen H, Liu B, Lukas TJ, Neufeld AH. The aged retinal pigment epithelium/choroid: A potential substratum for the pathogenesis of age-related macular degeneration. *PLoS One* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Oct 22];3(6):e2339. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2394659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Sep [cited 2013 Feb 2];57(5):389–414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898648>
44. Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell R V., Chiu SJ, Farsiu S, Toth CA. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation

- and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2013 Jan 23 [cited 2013 Feb 2];120(5):1038–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352193>
45. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE. Morphometric Analysis of the Choroid , Bruch's Membrane , and Retinal Pigment Epithelium in Eyes With Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(13):2724–35.
  46. Carneiro Â. Pathogenic mechanisms. In: Group G, editor. *AMD Age-Related Macular Degeneration*. 1 st editi. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. p. 33–7.
  47. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: A three-dimensional analysis. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2012 Aug 23 [cited 2012 Nov 1];119(12):2572–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921388>
  48. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 May [cited 2012 Oct 13];147(5):811–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232559>
  49. Wei W Bin, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Sep 22 [cited 2012 Nov 1];120(1):175–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23009895>
  50. Wood A, Binns A, Margrain T, Drexler W, Povaay B, Esmaeelpour M, et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Dec [cited 2012 Oct 13];152(6):1030–1038.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21851922>
  51. Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, Stinnett S, Sarin N, Farsiu S, et al. Relationship of Central Choroidal Thickness with Age-Related Macular Degeneration Status. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;159(4):617–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414008058>
  52. O'Connell ED, Nolan JM, Stack J, Greenberg D, Kyle J, Maddock L, et al. Diet and

- risk factors for age-related maculopathy. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Mar;87(3):712–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326611>
53. Amissah-Arthur KN, Panneerselvam S, Narendran N, Yang YC. Optical coherence tomography changes before the development of choroidal neovascularization in second eyes of patients with bilateral wet macular degeneration. *Eye (Lond)* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Mar [cited 2013 Oct 26];26(3):394–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3298983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Bruno L, Marco R. Guide to Interpreting Spectral Domain Optical Coherence Tomography [Internet]. 1st ed. Innovation-News-Communication® INC, editor. *Zhurnal Eksperimental'noi i Teoreticheskoi Fiziki*. 2010. 98 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0%5Cn>  
<http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=G6l-2phLGWUC&oi=fnd&pg=PP2&dq=Guide+to+Interpreting+Spectral+Domain+Optical+Coherence+Tomography&ots=f6XISOaVBX&sig=j88jUmAU-YL8QCYsCe8ldV>
55. Costa RA, Calucci D, Skaf M, Cardillo JA, Castro JC, Melo LA, et al. Optical coherence tomography 3: Automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2012 Feb 18];45(7):2399–406. Available from: <http://www.iovs.org/cgi/doi/10.1167/iovs.04-0155>
56. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN??OCT consensus. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 Apr 19 [cited 2014 Jul 22];121(8):1572–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755005>
57. Smretschmig E, Krebs I, Moussa S, Ansari-Shahrezarei S, Binder S. Cirrus OCT versus Spectralis OCT: Differences in segmentation in fibrovascular pigment epithelial detachment. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2012 Feb 18];248(12):1693–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496152>

58. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011;31(8):1609–19.
59. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective Comparison of Cirrus and Stratus Optical Coherence Tomography for Quantifying Retinal Thickness. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Feb [cited 2011 Sep 2];147(2):267–275.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929353>
60. Eriksson U, Alm A, Larsson E. Is quantitative spectral-domain superior to time-domain optical coherence tomography (OCT) in eyes with age-related macular degeneration? *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Feb 2];90(7):620–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371288>
61. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Scans Per Second. 2011;18(19):20029–48.
62. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Comparison of Modern High-Resolution Retinal Imaging Systems. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Jan [cited 2011 Jul 17];149(1):18–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103039>
63. Han IC, Jaffe GJ. Evaluation of Artifacts Associated with Macular Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Jun [cited 2012 Jan 26];117(6):1177–1189.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171740>
64. Wakabayashi T, Oshima Y, Gomi F, Tano Y. Principles and Applications of Modern Optical Coherence Tomography. In: *Optical Coherence Tomography in Age-related Macular Degeneration* [Internet]. Springer Medizin; 2009. Available from: <http://www.amdbook.org/content/optical-coherence-tomography-age-related-macular-degeneration>
65. Chan KKH, Tang S. High-speed spectral domain optical coherence tomography using non-uniform fast Fourier transform. *Biomed Opt Express* [Internet]. 2010 Jan;1(5):1309–19. Available from: <http://www.opticsinfobase.org/boe/abstract.cfm?URI=boe-1-5-1309>

66. Yoshimura N, Hangai M. OCT Atlas. In: Kraplow D, editor. Igarss 2014 [Internet]. 1st ed. Berlin: Springer Medizin; 2014. p. 2–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-38625-1>
67. Puzyeyeva O, Lam WC, Flanagan JG, Brent MH, Devenyi RG, Mandelcorn MS, et al. High-resolution optical coherence tomography retinal imaging: a case series illustrating potential and limitations. *J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Oct 11];2011:764183. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3182576&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Gregori G, Wang F, Rosenfeld PJ, Yehoshua Z, Gregori NZ, Lujan BJ, et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in nonexudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Jul [cited 2011 Jul 15];118(7):1373–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3129493&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Brandao LM, Ledolter AA, Schötzau A, Palmowski-Wolfe AM. Comparison of Two Different OCT Systems: Retina Layer Segmentation and Impact on Structure-Function Analysis in Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2016;2016.
70. Ehnes A, Wenner Y, Friedburg C, Preising MN, Bowl W, Sekundo W, et al. Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(1):1.
71. Sepah YJ, Sadiq MA, Rashid A, Channa R, Hatef E, Do D V, et al. Reliability and reproducibility of spectral and time domain optical coherence tomography images before and after correction for patients with age-related macular degeneration. *F1000Research* [Internet]. 2015;2(5):1–15. Available from: [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015127427%5Cnhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx\\_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.12688/f1000research.2-131.v2&issn=2046-1402&isbn=&volume=2&issue=&spage=&pages=&date=2015&title=F](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015127427%5Cnhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.12688/f1000research.2-131.v2&issn=2046-1402&isbn=&volume=2&issue=&spage=&pages=&date=2015&title=F)
72. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic

- sections. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):3943–54.
73. Loduca AL, Zhang C, Zelkha R, Shahidi M. Thickness mapping of retinal layers by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Dec [cited 2011 Sep 2];150(6):849–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2991435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  74. Eriksson U, Alm A, Larsson E. Is quantitative spectral-domain superior to time-domain optical coherence tomography (OCT) in eyes with age-related macular degeneration? *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Mar 4 [cited 2012 Feb 18];90(7):620–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371288>
  75. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of Foveal Measurements Using Spectralis Optical Coherence Tomography Segmentation Software. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0129005. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129005>
  76. Silva R, Farah ME. Anatomofisiologia da Retina. In: *Manual de Retina*. 1st ed. Lisbon: LIDEL; 2015. p. 3–10.
  77. Garcia-Martin E, Pinilla I, Idoipe M, Fuertes I, Pueyo V. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):23–30.
  78. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, et al. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0137316. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137316>
  79. Gattani VS, Vupparaboina KK, Patil A, Chhablani J, Richhariya A, Jana S. Semi-automated quantification of retinal IS/OS damage in en-face OCT image. *Comput Biol Med* [Internet]. Elsevier; 2016;69:52–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.11.015>
  80. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet].

- 2012 Mar [cited 2012 Oct 12];53(3):1102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247474>
81. Lee S, Fallah N, Forooghian F, Ko A, Pakzad-Vaezi K, Merkur AB, et al. Comparative analysis of repeatability of manual and automated choroidal thickness measurements in nonneovascular age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):2864–71.
82. Lu L, Xu S, He F, Liu Y, Zhang Y, Wang J, et al. Assessment of Choroidal Microstructure and Subfoveal Thickness Change in Eyes With Different Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(10):e2967. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201603080-00036>
83. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 May [cited 2012 Oct 13];118(5):840–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211846>
84. Ghazi NG, Dibernardo C, Ying HS, Mori K, Gehlbach PL. Optical coherence tomography of enucleated human eye specimens with histological correlation: Origin of the outer “red line.” *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2012 Feb 18];141(4):719–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564808>
85. Gupta P, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Gupta A. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2012 Feb 18];30(2):175–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183854>
86. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R, et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Feb 5];113(2):285–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406542>
87. Huang Y, Danis RP, Pak JW, Luo S, White J, Zhang X, et al. Development of a semi-automatic segmentation method for retinal OCT images tested in patients

- with diabetic macular edema. PLoS One. 2013;8(12):8–13.
88. Hanumunthadu D, Ilginis T, Restori M, Sagoo M, Tufail A, Balaggan KS, et al. Spectral-domain optical coherence tomography retinal and choroidal thickness metric repeatability in age related macular degeneration. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939416301568>
89. Karam EZ, Ramirez E, Arreaza PL, Morales-Stopello J. Optical coherence tomographic artefacts in diseases of the retinal pigment epithelium. Br J Ophthalmol [Internet]. 2007 Sep [cited 2012 Feb 18];91(9):1139–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1954911&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Odell D, Dubis AM, Lever JF, Stepien KE, Carroll J. Assessing Errors Inherent in OCT-Derived Macular Thickness Maps. J Ophthalmol [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Feb 18];2011:692574. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3157761&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
91. Branchini L, Regatieri C V., Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. Ophthalmology [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jan [cited 2012 Oct 12];119(1):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21943786>
92. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Oct 12];52(5):2267–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087970>
93. Parravano M, Oddone F, Boccassini B, Menchini F, Chiaravalloti A, Schiavone M, et al. Reproducibility of macular thickness measurements using cirrus SD-OCT in neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Feb 18];51(9):4788–91. Available from:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435585>

94. Waldstein SM, Faatz H, Szimacsek M, Glodan A-M, Podkowinski D, Montuoro A, et al. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;29(3):409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25592119>
95. Novosel J, Vermeer KA, Pierrache L, Klaver CCW, Van Den Born LI, Van Vliet LJ. Method for segmentation of the layers in the outer retina. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2015;2015–Novem:5646–9.
96. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* [Internet]. 2015;29(1):9–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319453414001143>
97. Huang S, Shen M, Zhu D, Chen Q, Shi C, Chen Z, et al. In vivo imaging of retinal hemodynamics with OCT angiography and Doppler OCT. *Biomed Opt Express* [Internet]. 2016;7(2):663. Available from: <https://www.osapublishing.org/abstract.cfm?URI=boe-7-2-663>
98. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Michael L, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. 2015;121(7):1435–44.
99. Sohn EH, Khanna A, Tucker BA, Abramoff MD, Stone EM, Mullins RF. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Apr 23];55(3):1352–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24519422>
100. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, Jung S, Izatt J a, Toth C a. NIH Public Access. *Ophthalmology*. 2009;116(3):488–96.
101. Mansouri K, Medeiros FA, Tatham AJ, Marchase N, Weinreb RN. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: Repeatability and assessment of artifacts. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;157(5):1022–1032.e3. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.008>

102. Cho SC, Woo SJ, Park KH, Hwang J-M. Morphologic characteristics of the outer retina in cone dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Mar;27(1):19–27. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3550307&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
103. Farsiu S, Chiu SJ, O’Connell R V., Folgar FA, Yuan E, Izatt JA, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2014 Jan [cited 2014 Mar 21];121(1):162–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993787>
104. Branchini L, Regatieri C V., Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology* [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2012 Sep 22 [cited 2011 Nov 1];119(1):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21943786>
105. Wang X-G, Peng Q, Wu Q. Comparison of central macular thickness between two spectral-domain optical coherence tomography in elderly non-mydratiac eyes. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Feb 2];5(3):354–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3388407&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
106. Scholl HP, Peto T, Dandekar S, Bunce C, Xing W, Jenkins S, et al. Inter- and intra-observer variability in grading lesions of age-related maculopathy and macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2013 Jul 22];241(1):39–47. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12545291%5Cnhttp://download.springer.com/static/pdf/197/art%3A10.1007%2Fs00417-002-0602-8.pdf?auth66=1410256391\\_4695fb3bde4bf7d65bd83eddaa503e2c&ext=.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12545291%5Cnhttp://download.springer.com/static/pdf/197/art%3A10.1007%2Fs00417-002-0602-8.pdf?auth66=1410256391_4695fb3bde4bf7d65bd83eddaa503e2c&ext=.pdf)
107. Yi K, Mujat M, Park BH, Sun W, Miller JW, Seddon JM, et al. Spectral domain optical coherence tomography for quantitative evaluation of drusen and associated structural changes in non-neovascular age-related macular degeneration. *Br J*

- Ophthalmol [Internet]. 2009 Feb [cited 2013 Feb 2];93(2):176–81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2628537&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
108. Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 2005;123(11):1484–98. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1472813&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
109. Sevilla MB, McGwin G, Lad EM, Clark M, Yuan EL, Farsiu S, et al. Relating Retinal Morphology and Function in Aging and Early to Intermediate Age-related Macular Degeneration Subjects. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;165:65–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293941630071X>
110. Hogg RE, Silva R, Staurengi G, Murphy G, Santos AR, Rosina C, et al. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121(9):1748–55.
111. Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wang JJ. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: Findings from an older Australian cohort. Ophthalmology [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2014;121(4):917–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.043>
112. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(5):2267–71.
113. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Aug [cited 2013 Feb 2];150(2):199–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570233>

- 
114. Krebs I, Hagen S, Brannath W, Haas P, Womastek I, De Salvo G, et al. Repeatability and reproducibility of retinal thickness measurements by optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;117(8):1577–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.032>
115. Krebs I, Smretschnig E, Moussa S, Brannath W, Womastek I, Binder S. Quality and reproducibility of retinal thickness measurements in two spectral-domain optical coherence tomography machines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Feb 2];52(9):6925–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791591>
116. Leung CK shun, Chan WM, Chong KKL, Chan KC, Yung W ho, Tsang MK, et al. Alignment Artifacts in Optical Coherence Tomography Analyzed Images. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Feb [cited 2012 Feb 18];114(2):263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123619>
117. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K, et al. Risk Factors for Age-Related Maculopathy. *J Ophthalmol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Dec 16];2009:1–39. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/joph/2009/360764/>
118. Regent CT, Nw PL, Telephone QW. The Royal College of Ophthalmologists Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. 2014;(September 2013):1–145.
119. Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N. Exploring choriocapillaris under reticular pseudodrusen using OCT-Angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology; 2016;(Cc). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-016-3375-1>

## **Anexos e Apêndices**

Anexo A Parecer CNPD / Autorização nº 7486/2016

Anexo B Parecer CEFCM Projeto nº19/2016

Anexo C Parecer IOGP 012015

Apêndice A Consentimento Informado Versão27092016

Apêndice B Repeatability and reproducibility of manual segmentation of 12 layers of the retina and choroid through SD-OCT, in intermediate AMD.

Apêndice C Ganglion cell complex in early and intermediate AMD: evidence by SD-OCT manual segmentation

**ANEXO A**

**Parecer CNPD / Autorização nº 7486/2016**



### **Autorização n.º 7486/ 2016**

Pedro Miguel Baptista Camacho notificou à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd) um tratamento de dados pessoais com a finalidade de realizar um Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Estudo morfométrico da retina em doentes com formas precoces de Degenerescência Macular da Idade: integridade e quantificação das estruturas através da Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral .

O participante é identificado por um código especificamente criado para este estudo, constituído de modo a não permitir a imediata identificação do titular dos dados; designadamente, não são utilizados códigos que coincidam com os números de identificação, iniciais do nome, data de nascimento, número de telefone, ou resultem de uma composição simples desse tipo de dados. A chave da codificação só é conhecida do(s) investigador(es).

É recolhido o consentimento expresso do participante ou do seu representante legal.

A informação é recolhida indiretamente do processo clínico.

As eventuais transmissões de informação são efetuadas por referência ao código do participante, sendo, nessa medida, anónimas para o destinatário.

A CNPD já se pronunciou na Deliberação n.º 1704/2015 sobre o enquadramento legal, os fundamentos de legitimidade, os princípios aplicáveis para o correto cumprimento da Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, alterada pela Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto, doravante LPD, bem como sobre as condições e limites aplicáveis ao tratamento de dados efetuados para a finalidade de investigação clínica.

No caso em apreço, o tratamento objeto da notificação enquadra-se no âmbito daquela deliberação e o responsável declara expressamente que cumpre os limites e condições aplicáveis por força da LPD e da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho – Lei da Investigação Clínica –, explicitados na Deliberação n.º 1704/2015.

O fundamento de legitimidade é o consentimento do titular.



A informação tratada é recolhida de forma lícita, para finalidade determinada, explícita e legítima e não é excessiva – cf. alíneas a), b) e c) do n.º 1 do artigo 5.º da LPD.

Assim, nos termos das disposições conjugadas do n.º 2 do artigo 7.º, da alínea a) do n.º 1 do artigo 28.º e do artigo 30.º da LPD, bem como do n.º 3 do artigo 1.º e do n.º 9 do artigo 16.º ambos da Lei de Investigação Clínica, com as condições e limites explicitados na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, que aqui se dão por reproduzidos, autoriza-se o presente tratamento de dados pessoais nos seguintes termos:

**Responsável** – Pedro Miguel Baptista Camacho

**Finalidade** – Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Estudo morfométrico da retina em doentes com formas precoces de Degenerescência Macular da Idade: integridade e quantificação das estruturas através da Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral

**Categoria de dados pessoais tratados** – Código do participante; idade/data de nascimento; género; dados antropométricos; dados da história clínica; dados de meios complementares de diagnóstico

**Exercício do direito de acesso** – Através dos investigadores, por escrito

**Comunicações, interconexões e fluxos transfronteiriços de dados pessoais identificáveis no destinatário** – Não existem

**Prazo máximo de conservação dos dados** – A chave que produziu o código que permite a identificação indireta do titular dos dados deve ser eliminada 5 anos após o fim do estudo.

Da LPD e da Lei de Investigação Clínica, nos termos e condições fixados na presente Autorização e desenvolvidos na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, resultam obrigações que o responsável tem de cumprir. Destas deve dar conhecimento a todos os que intervenham no tratamento de dados pessoais.

Lisboa, 05-08-2016





A Presidente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Filipa Calvão'.

Filipa Calvão

**ANEXO B**

**Parecer CEFCM Projeto nº19/2016**

## PARECER

**Projeto nº 19/2016/CEFCM**

“Estudo morfométrico da retina em doentes com formas precoces de Degenerescência Macular da Idade: integridade e quantificação das estruturas através da Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral”

**Investigador Responsável:**

Pedro Miguel Baptista Camacho

**Outros Investigadores:**

Prof. Doutor João O’Neill

Prof Doutor Rufino Silva

Dr. Paulo Caldeira Rosa

### Parecer

O grupo de investigadores pretende comparar a distribuição de parâmetros morfométricos da retina, através da Tomografia de Coerência Ótica (SD-OCT) de domínio espectral (SD-OCT), entre participantes com formas precoces de Degenerescência Macular da Idade (n=224) e um grupo de controlo (n=224).

Os participantes serão assim divididos em dois grandes grupos (grupo com formas precoces de DMI Vs. grupo de controlo), e estratificados em 4 grupos etários (55-65A; 66-75A; 76-85A;> 85A) segundo o cálculo da dimensão da amostra (pelos outcomes a estudar) e da técnica de amostragem aleatória simples

Cada grupo etário será constituído por 56 elementos (28 género feminino e 28 género masculino). Com recurso à informação necessária do diário clínico, cada participante será dividido por grupo de estudo segundo uma Classificação Clínica para a DMI publicada (2013)

Este estudo, do tipo observacional, tem uma primeira fase retrospectiva com a consulta da base de dados do SD-OCT do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto (IOGP) e uma segunda fase prospetiva, com seguimento dos doentes com DMI.

Para a operacionalização do estudo será preenchida uma ficha de registo de dados (FRD) por participante, sendo a informação recolhida após consulta do processo clínico de cada participante, e da análise e quantificação dos dados provenientes da base do SD-OCT disponível no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

### Enunciação dos aspetos de reflexão ética do projeto:

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do IOGP e foi submetido à Comissão Nacional de proteção de Dados (CNPD), aguardando aprovação.

O anonimato e a total confidencialidade de todos os casos são garantidos pelo tratamento dos dados de forma agregada.

Todos os participantes vão preencher folha de consentimento informado autorizando a recolha de dados para fins científicos e a consulta de dados do processo clínico, com possível consulta por outros profissionais de saúde em formação, sendo assegurado o anonimato e a confidencialidade.

Não se encontra expresso na folha de consentimento informado que a não aceitação para participação no estudo não acarreta implicações na qualidade de prestação de cuidados de saúde e que o doente pode desistir da participação em qualquer momento do estudo.

Esta Comissão pede o esclarecimento dos seguintes pontos:

1. Solicita-se que seja alterado o termo de consentimento informado, por forma a incluir o esclarecimento de que pode desistir da participação em qualquer momento e de que a não participação ou desistência não acarretam qualquer prejuízo na sua prestação de cuidados.

**Em conclusão**

O projeto mereceu aprovação condicional, sendo aprovado ao serem esclarecidas as questões levantadas por esta Comissão.

Lisboa, 17 de Junho de 2016

O Presidente da Comissão de Ética,



(Prof. Doutor Diogo Pais)

**ANEXO C**

**Parecer IOGP 012015**



**INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA  
DR. GAMA PINTO**

*Comissão de Ética - Impedir o  
interesses de poder.*

*20/1/15  
Joaquim Augusto Santos*

Ao Conselho de Administração

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

Lisboa, 20 de Janeiro de 2015

*Reflexão  
[Signature]*

**Assunto:** Parecer da Comissão de Ética referente ao Projecto de Investigação para Doutoramento "Estudo morfométrico da retina em doentes com formas precoces de Degenerescência Macular da Idade: integridade e quantificação das estruturas através da Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral" - Investigador - Ortoptista Pedro Camacho.

A Comissão de Ética do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, reunida em Sessão Plenária no dia 16 de Janeiro de 2015, após análise dos documentos por V. Exas. remetidos, considerou emitir parecer favorável, na condição do investigador:

- 1) Consultar/Trabalhar os processos clínicos onde conste um Termo de Consentimento Informado já em uso no IOGP, devidamente assinado pelo utente/representante que abranja o "registo fotográfico ou filmado e a sua utilização, assim como de outra documentação, para fins científicos ou de ensino"...
- 2) Solicitar a assinatura do Termo de Consentimento Informado elaborado para a participação específica no estudo aos utentes com processos clínicos onde não conste o Termo de Consentimento Informado referido na alínea anterior.

Com consideração, apresento os meus melhores cumprimentos,

A Presidente da Comissão de Ética do IOGP

*Ana Maria Gomes Ferreira*

Dr.ª Ana Maria Gomes Ferreira

Membro Honorário da Ordem Militar de Sant'Iago da Espada

Travessa Larga, 2 • 1169-019 LISBOA • Telefone 21 355 30 60 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 • Fax 21 354 16 64

**APÊNDICE A**

**Consentimento Informado Versão27092016**

**Termo de Consentimento Informado para o Estudo morfométrico da retina em doentes com formas precoces de Degenerescência Macular da Idade: integridade e quantificação das estruturas através da Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral.**

*A Degenerescência macular da idade (DMI), é atualmente uma das principais causas de cegueira irreversível. A melhoria do conhecimento sobre esta patologia retiniana tem beneficiado com os avanços da aquisição da imagem de alta resolução.*

*Este trabalho pretende, através da análise retrospectiva de casos com diagnóstico médico confirmado de DMI (formas precoces), avaliar e quantificar as várias estruturas retinianas através do SD-OCT e comparar com um grupo de controlo.*

Confirmo que o participante em baixo identificado, tutor, e/ou representante, foi informado de forma adequada e compreensível, em relação ao objetivo deste trabalho de investigação. Desta forma, e não sendo necessária a realização de qualquer consulta e/ou exame complementar adicional, será apenas imprescindível a autorização para a recolha dos dados clínicos no processo da respetiva instituição bem como a consulta dos exames complementares de diagnóstico. Todo o participante é livre de poder desistir em qualquer momento sendo que a sua não participação ou desistência não acarretam qualquer prejuízo ao nível dos cuidados de saúde prestados.

Assinatura do investigador \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Declaração do doente e/ou o seu representante**

- a) Declaro que me considero esclarecido(a) em relação à finalidade do estudo apresentado autorizando a utilização da informação clínica, como a consulta do processo clínico e/ou exames complementares, para fins científicos ou de ensino, desde que seja salvaguardado o anonimato.
- b) Dou o meu consentimento, para que durante a análise dos dados participem e assistam outros profissionais de saúde, necessários para os objetivos do estudo, ou outros profissionais de saúde em período formativo.

Nome do participante \_\_\_\_\_

Assinatura do participante/representante \_\_\_\_\_

Representante do participante \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ BI/CC \_\_\_\_\_

Emitido pelo arquivo de identificação de \_\_\_\_\_ de \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Residente em \_\_\_\_\_



## **APÊNDICE B**

**Repeatability and reproducibility of manual segmentation of 12 layers of the retina and choroid through SD-OCT, in intermediate AMD.**

# Repeatability and reproducibility of manual segmentation of 12 layers of the retina and choroid through SD-OCT, in intermediate AMD.

Pedro Camacho, MSc<sup>1,3,5</sup>; Marco Dutra Medeiros, PhD, MD<sup>2,3,4</sup>; Paulo C. Rosa, MD<sup>1,3</sup>; Luís Salgueiro, MSc<sup>1</sup>; Sílvia Sadio, BSc<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmology Institute Dr. Gama Pinto, Lisbon

<sup>2</sup>Central Lisbon Hospital Center, Lisbon

<sup>3</sup>Retina Institute of Lisbon, Lisbon

<sup>4</sup>NOVA Medical School, Lisbon

<sup>5</sup>Lisbon School of Health Technology, Lisbon

**Aim:** To evaluate the repeatability and the reproducibility of the segmentation of 12 layers of the retina and of the choroid, performed manually using SD-OCT, along the horizontal meridian in three different temporal moments, and to evaluate its concordance with the same measurements performed by two other operators in intermediate AMD.

**Methods:** Cross-sectional study of 40 eyes of 40 subjects with intermediate AMD. The segmentation was performed manually using SD-OCT. The 169 measurements per eye were repeated on three separate times to study the intraoperator variability, and the same process was repeated a single time by two different operators trained for the interoperator variability.

**Results:** This study included 40 participants (28 females and 12 males) with an average age of  $76,4 \pm 8,26$  (55 to 92 years old). Overall, the maximum values of the various structures were found in the 3 mm of the macula. Intraoperator variability: the highest ICC values turned out to be discovered in thicker locations. Interoperator variability: except for the 0.826 (0.727; 0.898) obtained in the OPL (T2.5) and the 0.634 (0.469; 0.771) obtained in the IPL (N2), all other correlation values are greater than 0.92, achieving, in most cases, higher values like 0,98.

**Conclusion:** The measurements of several layers of the retina and of the choroid in the 13 locations studied feature a good repeatability and reproducibility. The manual quantification is maintained as an alternative to the automatic segmentation, still fragile. The sites of greatest concordance should be those used for the clinical control and the monitoring.

The Age-Related Macular Degeneration (AMD), ocular pathology resulting from the interaction between genetic components and environmental factors <sup>[1]</sup>, is currently one of the leading causes of irreversible blindness <sup>[2]</sup>. Its name originates not only from the affected region <sup>[3]</sup> but also from its associated degenerative character in relation to the normal aging process. <sup>[2,4-6]</sup> In early development stages, and despite some uncertainty, it is important to separate the retina's normal human aging process from the initial and intermediate risk forms of progression to late stage forms. <sup>[7]</sup>

The development and growth of the use of spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) has revolutionized the way retinal pathology is diagnosed and noninvasively

monitored. <sup>[1-3]</sup> The evaluation of several layers of the retina, which may indicate or reflect different compromises before multiple pathologies, is fundamental in the diagnosis and in the monitoring of several pathologies such as AMD. <sup>[7-11]</sup> In several studies, in healthy individuals or subjects with retinal pathology, high correlation values are presented for the intra and the interoperator variability, ensuring a good consistency of values between different visits, observers or appliances. <sup>[1,7,9,11,12]</sup> However, the automatic segmentation in the presence of pathology still has some limitations <sup>[13]</sup> and not everyone has a possibility to use it.

To date, no known study applied this process in detail for all the layers of the retina. Despite the complexity and the time spent, especially in large studies<sup>[14]</sup>, the quantification and the variability of the retinal layers segmentation need to be better documented and standardized. <sup>[9]</sup> Therefore, the aim of this study was to evaluate the repeatability and the reproducibility of the segmentation of 12 layers of the retina and of the choroid, performed manually by SD-OCT, in intermediate AMD (iAMD).

## **Methods**

### **Participants**

All procedures in this study, as well as the collection of data, followed the principles of the Declaration of Helsinki. All subjects have given their informed consent and the study protocol was approved by the ethics committee of the Ophthalmology Institute Dr. Gama Pinto (IOGP).

Consecutive patients with iAMD (category 3 of AREDS classification), followed at the Retina department of the IOGP between January 2014 and July 2015, were retrospectively recruited from an initial pool of patients classified as early/intermediate AMD. Only cases

with digital color fundus photographs, obtained and graded according to the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) <sup>[15]</sup> and other recent clinical classifications <sup>[4-6,16]</sup> to define iAMD, were used for this study. All participants had a Best Corrected Visual Acuity (VA), which was assessed using an Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart.

Exclusion Criteria: High myopia or hyperopia (greater than 6 diopters even in equivalent), opacification of the media, which prevents the correct visualization and quantification of structures, off-center image, the impossibility of quantifying some of the structures without pathological cause, subfoveal hemorrhage, ocular inflammation, history of retinal detachment, retinal serous detachment, photodynamic therapy or any other pathology (including advanced AMD), anterior vitrectomy, ocular surgery (including cataract) for less than one year from the date of OCT, history of ocular trauma in the study eye, glaucoma (including suspicious optic nerve and/or IOP  $\geq$  19 mmHg), or intravitreal injection (even of triamcinolone). It was also considered the presence of a history of stroke, transient ischemia, dementia and/or other neurological disorders.

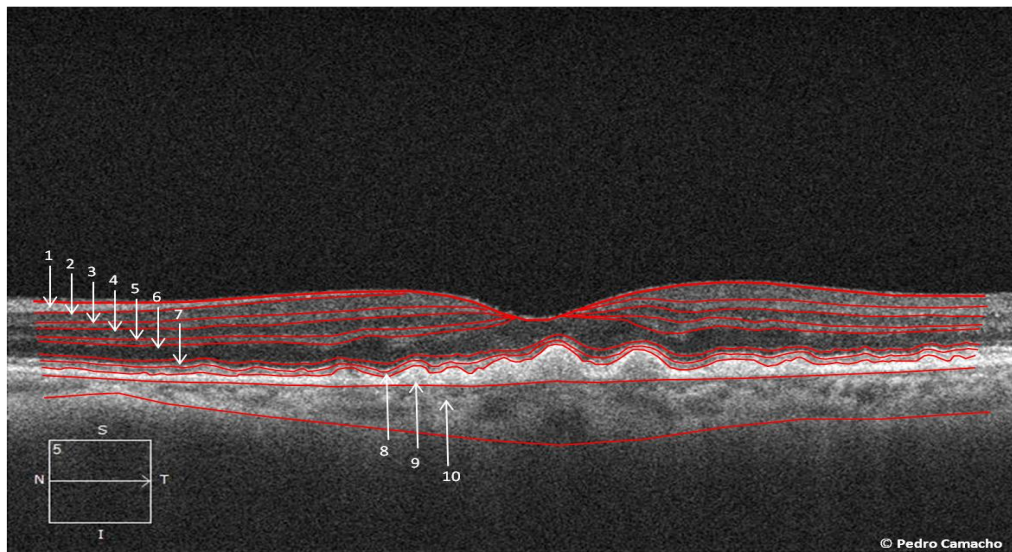
## **Procedures**

Using a manual approach, 40 eyes of 40 participants were analyzed and the retinal layers and the choroid (figure 1) were segmented and quantified in 12 locations, in the horizontal meridian (figure 2), from fovea (F0). For the study of the variability, intraoperator analysis throughout the process of quantification was repeated in three moments, with a spacing interval of at least a week, and all the data were collected. Two operators from the same institution repeated, individually, the quantification of the 40 eyes and these data were also collected and compared to the key operator for the interoperator study.

## **SD-OCT**

In this work, the SD-OCT (*Cirrus HD-OCT Version 6.5; Carl Zeiss Meditec*) allowed the study of the axial compounds with 4096 scans-A, with an axial resolution of around 6  $\mu\text{m}$ . The scans were studied in HD 5-line Raster, with a spacing of 0.25 mm, centered to the fovea, through the Enhanced Mode Depth Imaging (EDI) <sup>[17]</sup> without image inversion.

Figure 1. The figure shows the retinal segmentation obtained manually via the SD-OCT and adapted according to international nomenclature for the OCT (IN•Consensus).



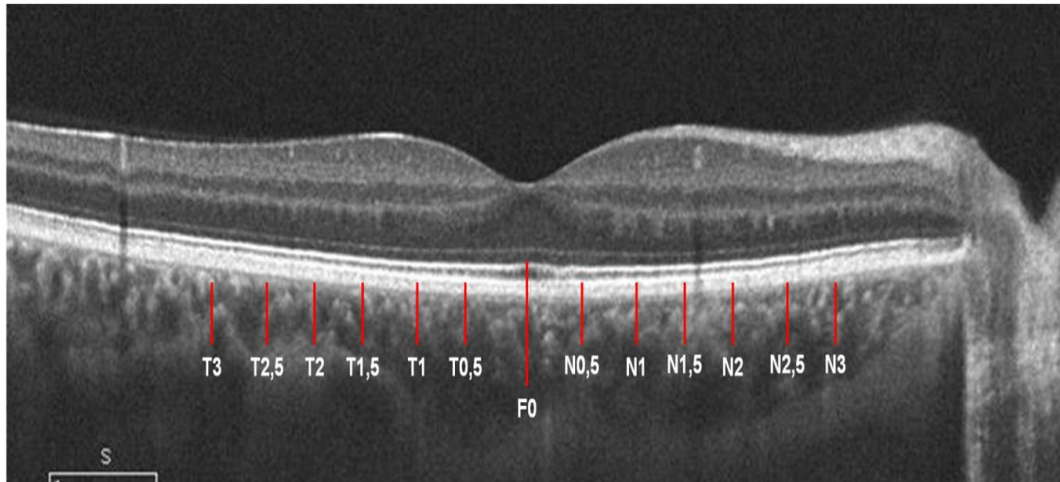
Legend: 1= (RNFL) retinal nerve fiber layer; 2=(GCL) ganglion cell layer; 3= (IPL) inner plexiform layer; 4= (INL) inner nuclear layer; 5= (OPL)outer plexiform layer; 6 = (ONL) outer nuclear Layer; 7= (MZ) myoide zone of the photoreceptors; 8= (OS) outer segments of photoreceptors; 9 = RPE\_BM complex (interdigitation between apical processes of the EPR and external portion of the external segments of the photoreceptors and Bruch membrane); 10; Choroid thickness.

The analysis and the quantification were performed with a zoomed image of 2 x. The process began with the identification and the mark of the fovea, in a horizontal scan, using the «caliper function». All the layers' measurements were obtained in 6 places, with intervals of 500  $\mu\text{m}$  up to temporal (T) 3 mm, and the procedure was repeated for the nasal (N) region, 3 mm. The description of the various layers will be made based on the international nomenclature for OCT (IN-OCT consensus). <sup>[18]</sup>

## Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS software (*SPSS statistics 22 for Windows*; SPSS Inc., IBM, Somers, NY). We compared the mean ages between the genders using the Student t-test for independent samples after verifying the normality of the sample. A 95 % confidence interval and a 5 % level of significance were adopted.

Figure 2. Illustration of 13 locations measured



Legend: Representation of the 13 locations studied at intervals of approximately 0.5 mm from the center of the fovea. T = temporal values; F0 = foveal values; N = nasal values.

For the analysis of the repeated measures by the key operator, we proceeded with the calculation of the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) based on variance. The study focused on the measurement of 12 layers of the retina and of the choroid of 40 eyes (40 participants) in 13 locations along the horizontal meridian, from the fovea (F0), which required 169 measurements per participant. For the intraoperator study, these measurements were repeated in three moments (18 720 measurements in the total of 40 eyes). Additionally, and with the collaboration of two trained operators, there were made more than 12 480 measurements (6 240 per operator, in an equal number of participants) in the same locations.

With the recourse of the adapted ICC, we also studied and compared the measurements performed by the two operators, trained with the third moment of measurements by the

key operator (interoperator variability). In total, the ICC was calculated 312 times (single measures).

ICC values can vary between 0 and 1, which represents a perfect correlation. It was defined that the values of 0.8 to 0.9 would be good, and that all values above 0.9 would be excellent.

## **Results**

The sample consisted of 40 eyes of 40 participants (30 % of males and 70 % of females) with a mean age and a standard deviation of  $76.4 \pm 8.3$  (55 to 92 years of age).

No statistically significant age differences were found between genders:  $p = 0.749$  (Students t-test for independent samples, in which males had an average of  $75.4 \pm 8.1$  and females  $76.6 \pm 8.4$ ).

Regarding the BCVA, no differences were observed between genders ( $p = 0.546$ ), with a higher average number of letters in females ( $76.6 \pm 6.5$ ) and a lower average number of letters in males ( $75.8 \pm 4.7$ ). No statistically dissimilarities were found in IOP between genders ( $p = 0.784$ , males  $15.6 \pm 2$ , females  $15.7 \pm 2.2$ ).

### **Segmentation of the retina and of the choroid**

Regarding the segmentation of the retinal layers and of the choroid (figure 3), values are presented below. In the inner layers (figure 3A) were registered the first values at the level of the RFNL, in N1, with an average value in micrometers of  $8 \pm 7.2 \mu\text{m}$ , that gradually increases to the maximum average value in N3, with  $50 \pm 15.7 \mu\text{m}$ . At the level of the GCL+IPL complex, the highest value recorded was in N0.5, with  $86.9 \pm 22.0 \mu\text{m}$ , and the higher values were gathered among the N2 and the T2, decreasing in position 2, 2.5 and in the nasal and temporal 3 mm regions.

Starting with the OPL, at outer layers (figure 3B) very close values were found, without much variance, such as  $13 \pm 3.9 \mu\text{m}$ , in T0.5, and  $19.8 \pm 7.6 \mu\text{m}$  in N2. It was in the nasal region that the highest values were revealed. In the ONL+OPL complex, we discovered the maximum peak in the F0,  $94 \pm 33.2 \mu\text{m}$ , and the 1 500  $\mu\text{m}$  central macula met the higher values of this structure. The minimum value ascertained was  $58.1 \pm 17.7 \mu\text{m}$ , in the N3. In the ONL, the maximum peak was  $96 \pm 32 \mu\text{m}$  (F0). However, this layer presents a centrifuge decrease more remarkable from 500  $\mu\text{m}$  in nasal and temporal regions, reaching its minimum temporal and nasal values,  $48.2 \pm 12.8 \mu\text{m}$  and  $39.3 \pm 14.5 \mu\text{m}$ , respectively. In relation to the MZ, it presents average values, in its majority, slightly above the OS, except for the location of F0, where this trend is reversed, presenting values such as  $25.9 \pm 8.4 \mu\text{m}$ , against the approximately  $30.2 \pm 13.3 \mu\text{m}$  for the OS. These two layers have average values more elevated among the temporal, 500  $\mu\text{m}$ , and the nasal, 500  $\mu\text{m}$ , regions.

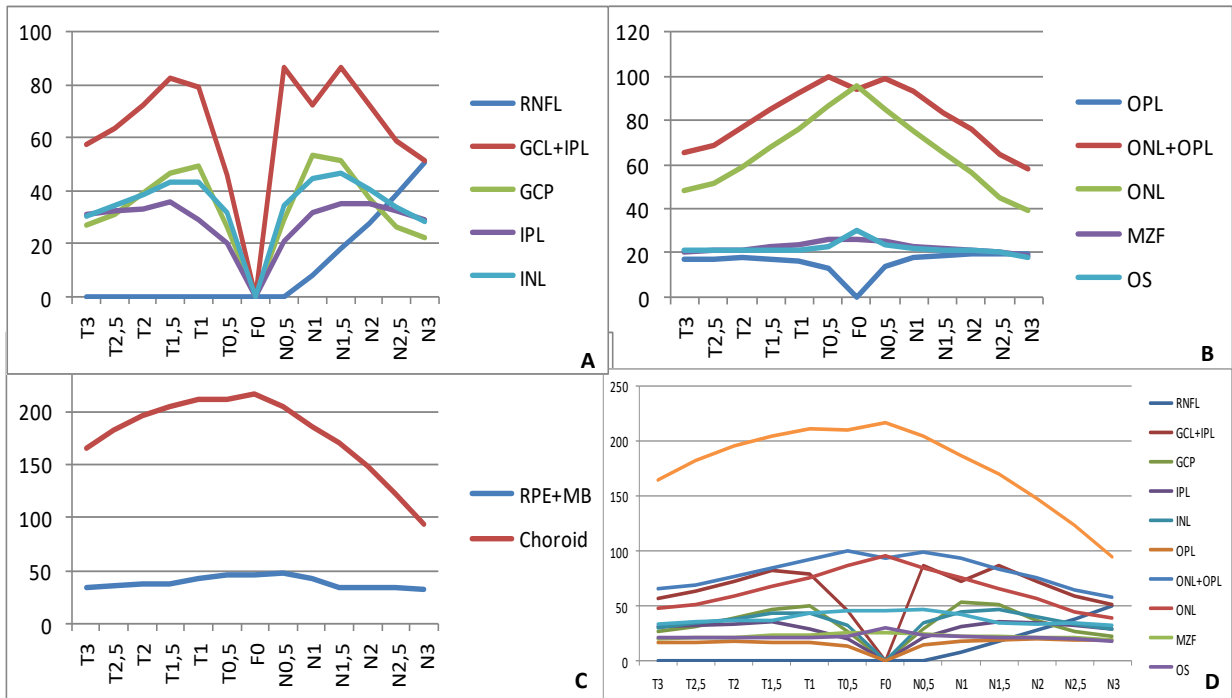
In relation to the RPE+BM complex, we also found values of greater thickness between T1, with around  $43.2 \pm 31.6 \mu\text{m}$ , and  $42.6 \pm 33.1 \mu\text{m}$  in N1. The remaining values that were discovered were located above  $33.6 \pm 11 \mu\text{m}$  in T2. Finally, at the level of the choroid we found the lowest average values, in the nasal region, with a minimum of  $94.2 \pm 66.1 \mu\text{m}$  (N3), as wells as the highest values, in the region of the fovea, with  $217.1 \pm 108.3 \mu\text{m}$ . The locations that met the higher values were between T2.5 and N1. All values are shown in table 1.

In relation to the variability of the several measurements displayed previously, conducted throughout various retinal layers and in different measuring points, the values are presented in table 2 (summary Intraclass Correlation Coefficient (ICC) for a CI of 95 % and p value < 0,001) and in table 3 (summary of Interoperator Correlation Coefficient (adapted



ICC) for a CI of 95 % and p value < 0,001). The graphical representation of these values is shown in figure 4.

**Figure 3. Graphical representation of the mean thickness in micrometers in 12 segmented layers of the retina and choroid in each of the 13 locations along the meridian horizontal.**



Legend: Representation of the 12 locations studied at intervals of approximately 0.5 mm from the center of the fovea. (A) inner layers. (B) outer layers. (C) RPE+BM complex and Choroid. (D) Total layers in study. T3 = 3mm temporal; T2,5 = 2.5mm temporal; T2 = 2mm temporal; T1,5 = 1.5mm temporal; T1 = 1mm time; F0 = foveal thickness; N0,5 = 0.5mm nasal; N1 = nasal 1mm; N1,5 = 1.5mm nasal; Nasal N2 = 2mm; N2,5 = 2.5mm nasal; N3 = 3mm nasal

### Intraoperator variability

In relation to the inner layers, and starting with the RNFL, the ICC minimum was obtained in N1.5 with a value of 0.833 (0.736; 0.902). All remaining ICC values were located above 0.9, presenting a maximum value of 0.992 (0.986; 0.995) in N1. At the level of the GCL+IPL complex, the minimum ICC values were 0.860 (0.776; 0.918) in T3, while in T0.5 and N0.5 the values discovered were 0.861 (0.779; 0.919) and 0.812 (0.705; 0.889),

respectively. The highest value ascertained in this process was 0.974 (0.956; 0.985) in T1.5.

**Table 1. Mean thickness in micrometers of 12 layers of the retina and choroid, quantified by manual segmentations, via SD-OCT in 13 locations in meridian horizontal for a CI of 95%**

	T3	T2,5	T2	T1,5	T1	T0,5	F0	N0,5	N1	N1,5	N2	N2,5	N3
<b>RNFL</b>	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	8.0 ±7.2	18.2±5. 9	27.7±8. 0	38.3± 11.5	50.7± 15.7
<b>GCL+IPL</b>	57.2± 15.3	63.5± 17.4	72.6± 19.9	82.3± 23.1	78.9± 22.4	46.2±1 6.0	S/E	86.9±2 2.0	72,15±	86.9±2 2.1	72.2±1 9.5	58.8± 15.6	51.2± 15.8
<b>GCL</b>	26.8± 8,9	31.3± 10.7	39.2± 12.2	46.5± 15.2	49.6± 16.2	26.3±1 0.8	S/E	29.2±1 2.3	53.3±1 5.4	51.6±1 4.3	37.1±1 1.5	26.7± 8.7	22.2± 8.7
<b>IPL</b>	30.8± 9.7	32.2± 9.3	33.4± 9.5	36.1± 11	29.1± 9	20±6.5	S/E	20.9±6. 9	31.7±8. 8	35.5±9. 3	35.0±9. 6	32.3± 8,9	28.9± 9.4
<b>INL</b>	30.1± 8.7	34.3± 9.3	38.4± 10.5	43.1± 12.2	43.6± 12.5	32±10. 9	S/E	34.2±1 2.2	44.9±1 3	47±12. 6	40.7±1 0.8	33.9± 9.6	28.7± 8.1
<b>OPL</b>	17.2± 5,0	17.2± 4.5	17.9± 5.4	17.3± 4.8	16.3± 5,1	13±3.9	S/E	14.2±4. 8	17.9±5. 9	18.8±5. 9	19.8±7. 6	19.3± 7,3	19.5± 7.2
<b>ONL+OPL</b>	65.5± 16	68.7± 18.3	77±19 .9	85.1± 21.2	92.1± 24.5	99.7±2 7.7	94±33. 2	98.9±3 1.5	93.2±2 5.9	83.8±2 3.4	75.9±1 9.3	64.2± 18.7	58.1± 17.7
<b>ONL</b>	48.2± 12.8	51.4± 15.1	59.1± 16.4	67.7± 17.6	75.9± 20.8	86.9±2 5.3	96±32	84.8±2 8.9	75.4±2 2.7	65.4±2 0.1	56.6±1 6.3	44.9± 14.6	39.3± 14.5
<b>MZ</b>	20.1± 5,3	21±5. 6	21.6± 5.6	23.2± 6	23.9± 6.4	26±7.5	25.9±8. 4	25.1±8. 5	22.8±7. 1	22±6.3	21.6±5. 6	20.8± 5.5	18.9± 6,1
<b>OS</b>	21.6± 6,1	21.5± 6,1	21.6± 6,3	21.5± 7	21.4± 8.3	22.8±9, 1	30.2±1 3.3	23.9±9. 7	22.3±8. 3	21.6±7. 9	21.3±6. 8	20±6. 9	18.1± 7.6
<b>RPE+BM</b>	34±12 .2	35.6± 14.4	37.3± 16	37.1± 14.5	43.2± 31.6	45.5±3 0.7	45.4±2 5.6	47.2±3 7.8	42.6±3 3.1	34.2±1 6.3	33.6±1 1	34.6± 24.3	32.6± 13.7
<b>Choroid</b>	164.7 ±65.6	Ecu 182.2 ±71.7	196.3 ±77.3	204.9 ±84.7	211.3 ±95	210.8± 106.5	217,1± 108.3	204,6± 118.5	186.4± 115.3	170.1± 113.6	147.7± 102.2	123.2 ±86.6	94.2± 66.1

**Legend - horizontal axis:** T3 = 3mm temporal; T2,5 = 2.5mm temporal; T2 = 2mm temporal; T1,5 = 1.5mm temporal; T1 = 1mm; F0 = foveal thickness; N0,5 = 0.5mm nasal; N1 = nasal 1mm; N1,5 = 1.5mm nasal; Nasal N2 = 2mm; N2,5 = 2.5mm nasal; N3 = 3mm nasal

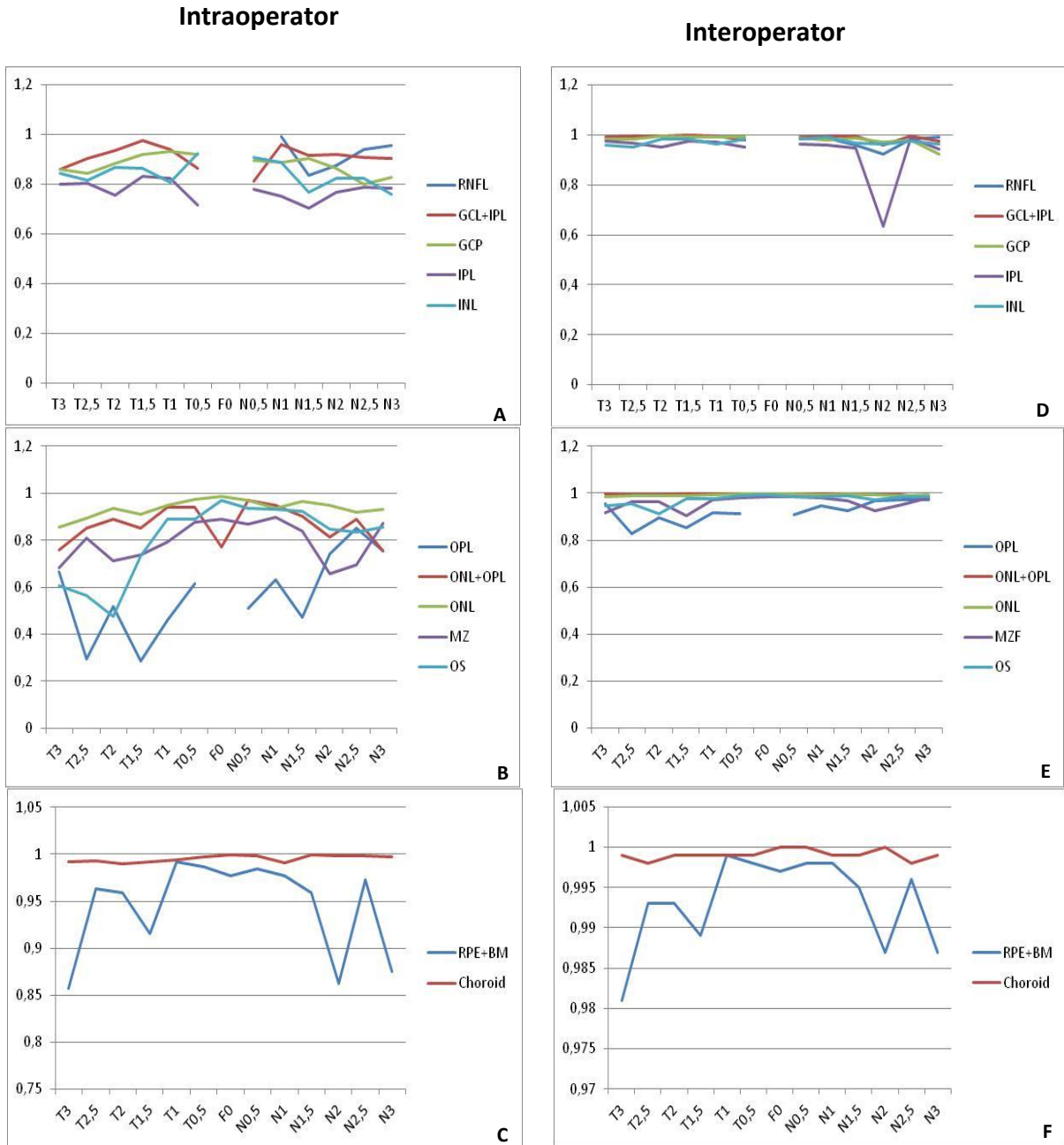
**Vertical axis:** (RNFL) retinal nerve fiber layer; (GCL) ganglion cell layer; (GCL+IPL)= (GCL) ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; (IPL) inner plexiform layer;(INL) inner nuclear layer; (OPL)outer plexiform layer; (ONL+OPL)= outer nuclear Layer and outer plexiform layer complex; (ONL) outer nuclear Layer); (ELM) External limiting membrane; (MZ) myoide zone of the photoreceptors; (OS) outer segments of photoreceptors; (RPE+BM) = retinal pigmented epithelium and Bruch membrane complex

In the GCL, except for the ICC of 0.800 (0.688; 0.881), in N2.5, all the other values were higher than 0,826 (0.726; 0.898), registered in N3. The best values of ICC were located between T0.5 and T1.5, reaching 0.930 (0.885; 0.960). The IPL oscillated between 0.703 (0.556; 0.818) in the N1.5  $\mu\text{m}$  region, and 0.831 (0.734; 0.901) in T1.5  $\mu\text{m}$ . Only three places in the temporal region were higher than 0.80, and in the nasal region only one measurement was below 0.75.

At the level of the INL, the values obtained for the ICC are, in most situations, above 0.80, with the exception of N1.5 and N3, with 0.767 (0.642; 0.860) and 0,760 (0.633; 0.856), respectively. The higher values were found in N0.5, temporal region, with 0.922 (0.872; 0.956), and in N0.5, with 0.908 (0.850; 0.947). In the OPL, the ICC values obtained were the lowest of all the segmented layers. We found minimum values in T2.5 of 0.293 (0.096; 0.501) and 0.286 (0.089; 0.495) in T1.5. The higher values in the temporal region were 0.666 (0.509; 0.794) in T3 and 0.614 (0.444; 0.757) in T0.5. In the nasal region, with higher values, we discovered higher ICC in N2, N2.5 and N3, with 0.742 (0.608; 0.844), 0.850 (0.761; 0.912), 0.755 (0.626; 0.853), respectively.

In the ONL+OPL complex, except for the extreme locations on T3 with 0.760 (0.633; 0.856), in N3 with 0.756 (0.627; 0.853), and in the fovea with the value of 0.771 (0.648; 0.863), the remaining ICC values are located above 0.81. The best values of ICC were obtained among T1 and N1, above 0.90. In the ONL, the lower value was found in T3, with an ICC of 0.857 (0.773; 0.917), and the remaining values were higher than 0.894 in T2.5. The highest ICC was discovered in the fovea, with 0.984 (0.973; 0.991). The remaining higher values of ICC obtained in the ONL were 0.972 (0.952; 0.984) in T0.5 and 0.967 (0.945; 0.981) in N0.5.

**Figure 4. Graphical representation of the correlation coefficients between intraoperator and interoperator in 12 segmented layers of the retina in each of the 13 locations in horizontal meridian.**



Legend: (A) Intraoperator inner layers. (B) Intraoperator outer layers. (C) Intraoperator RPE/MB complex and Choroid. (D) Interoperator inner layers. (E) Interoperator outer layers. (F) Interoperator RPE/BM complex and Choroid. T3 = 3mm temporal; T2,5 = 2.5mm temporal; T2 = 2mm temporal; T1,5 = 1.5mm temporal; T1 = 1mm time; F0 = foveal thickness; N0,5 = 0.5mm nasal; N1 = nasal 1mm; N1,5 = 1.5mm nasal; Nasal N2 = 2mm; N2,5 = 2.5mm nasal; N3 = 3mm nasal

At the level of the MZ photoreceptors, the lowest values were 0.683 (0.530; 0.805) in T3, and 0.657 (0.497; 0.787) and 0.697 (0.548; 0.814) in N2 and N2.5, respectively. The higher values of ICC were in the proximity of the fovea, all above 0.839, with a maximum value of 0.88 at the level of the fovea. In the OS, the higher values of ICC were noticed near the fovea, all above 0.889. In the fovea, it was registered 0.967 (0.944; 0.981). In this segmentation, the ICC lowest values were found in the temporal region, specifically in the three more eccentric positions, as 0.474 (0.282; 0.653) in T2, 0.563 (0.328; 0.720) in T2.5 and 0.607 (0.435; 0.752) in T3.

At the level of the RPE+BM complex, the lowest values were at the extreme positions of 0.857 (0.916) 0.771, and 0.875 (0.799; 0.928) in T3 and N3, respectively. In the N2, we found another low value with an ICC of 0.862 (0.779; 0.920). All remaining ICC values discovered at the level of the RPE+BM were located above the 0.91. In the fovea, we obtained an ICC value of 0.977 (0.961; 0.987) surrounded by an ICC of 0.987 (0.979; 0.993) in T0.5 and 0.984 (0.973; 0.991) in N0.5. In relation to the latest segmentation studied, in the choroid was obtained in all ICC values above 0.990 (0.984; 0.995), with a lower value in T2. In the fovea, we obtained an ICC value of 0.999 (0.998; 0.999).

### **Interoperator variability**

Concerning the values obtained for the interoperator variability, the lowest value at the level of the RNFL was 0.923 (0.873; 0.956) in N2. All other values were higher, reaching maximum levels of reproducibility at 0.993 (0.988; 0.996) in T3. In the GCL+IPL complex, the lowest value was 0.989 (0.981; 0.994) in T0.5. The remaining values in this segmentation were higher. In the GCL, the lowest value found was in an eccentric location with about 0.924 (0.875; 0.957) in N3, and the highest value in T2 was 0.994 (0.990; 0.997). At the level of IPL, we found a value lower than 0.634 (0.469; 0.771) in N2. All remaining correlation values were above 0.949 (0.915; 0.971), registered in N1.5.

The INL presented very high correlation values, which were located above 0.952 (0.919; 0.973), registered at the level of the T2.5 position. In the OPL, only three values in the temporal region were below 0.909 (0.851; 0.948). The minimum values were all recorded in the temporal region with about 0.826 (0.727; 0.898) in T2.5, 0.897 (0.833; 0.941) in T2 and 0.853 (0.766; 0.919) in T1.5  $\mu\text{m}$ . In this segmentation, the higher values were found in the nasal region.

In the ONL+OPL complex, the lowest value of correlation was 0.982 (0.971; 0.990) in N3 and 0.983 (0.972; 0.990) in the region of the fovea. All other values were superior to 0.993 (0.988; 0.996), obtained in N2.5. In the ONL, we found two minimum records of 0.985 (0.975; 0.992) and 0.988 (0.980; 0.994) in T3 and T2.5. In the nasal region, the lowest value obtained was 0.989 (0.982; 0.994) in N2.5. And the highest value was found in the F0 with about 0.999 (0.997; 0.999).

In the MZ, the lowest values found in the temporal region were 0.903 (0.842; 0.944) in T1.5 and approximately 0.918 (0.865; 0.953) in T3. All other values were higher than the 0.96 obtained in the fovea, with 0.987 (0.979; 0.993). In the nasal region, the minimum value was 0.924 (0.875; 0.956) in N2 and the remaining values were higher than 0.950 (0.917; 0.972), registered in N2.5.

At the level of the OS, the higher values were found in the nasal region. In this location, the lowest value was 0.972 (0.953; 0.984) in N2 and the remaining values were above 0.984 (0.973; 0.991) in N2.5. In the temporal region, slightly lower values were found as 0.911 (0.854; 0.949), 0.948 (0.913; 0.970) and 0.955 (0.926; 0.975) in the respective locations of T2, T3 and T2.5. In the fovea, the value obtained was 0.995 (0.991; 0.997).

**Table 2. Summary of values of the intraclass correlation coefficient (ICC), obtained in 12 layers of the retina and choroid in 7 locations of the meridian horizontal, for a CI of 95% and value p <0.001**

	T3	T2,5	T2	T1,5	T1	T0,5	F0	N0,5	N1	N1,5	N2	N2,5	N3
<b>RNFL</b>	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	0,992 (0,986;0,995)	0,833 (0,736;0,902)	0,874 (0,797;927)	0,940 (0,901;0,966)	0,953 (0,922;0,973)
<b>GCL+IPL</b>	0,860 (0,776;0,918)	0,902 (0,840;0,944)	0,934 (0,891;0,962)	0,974 (0,956;0,985)	0,939 (0,899;0,965)	0,861 (0,779;0,919)	S/E	0,812 (0,705;0,889)	0,958 (0,930;0,976)	0,916 (0,863;0,952)	0,919 (0,868;0,954)	0,906 (0,847;0,946)	0,902 (0,841;0,944)
<b>GCL</b>	0,860 (0,777;0,919)	0,842 (0,750;0,908)	0,882 (0,810;0,932)	0,918 (0,866;0,953)	0,930 (0,885;0,960)	(0,863,0,952 0,917)	S/E	0,895 (0,830;0,940)	0,885 (0,814;0,933)	0,903 (0,841;0,944)	0,863 (0,781;0,920)	0,800 (0,688;0,881)	0,826 (0,726;0,898)
<b>IPL</b>	0,798 (0,685;0,880)	0,802 (0,883 0,692;)	0,755 (0,626;0,853)	0,831 (0,734;0,901)	(0,723;0,896 0,824)	0,715 (0,572;0,826)	S/E	0,777 (0,657;0,867)	0,751 (0,620;0,850)	0,703 (0,556;0,818)	0,767 (0,642;0,860)	0,786 (0,669;0,873)	0,784(0,666;0,871)
<b>INL</b>	0,841 (0,749;0,907)	0,815 (0,711;0,891)	0,866 (0,785;0,922)	0,864 (0,782;0,921)	0,806 (0,697;0,885)	0,922 (0,872;0,956)	S/E	0,908 (0,850;0,947)	0,888 (0,818;0,935)	0,767 (0,642;0,860)	(0,723;0,896 0,824)	0,821 (0,719;0,895)	0,760 (0,633;0,856)
<b>OPL</b>	0,666 (0,509;0,794)	0,293 (0,096;0,501)	0,518 (0,331;0,686)	0,286 (0,089;0,495)	0,461 (0,268;0,642)	0,614 (0,444;0,757)	S/E	0,509 (0,320;0,680)	0,633 (0,467;0,770)	0,471 (0,278;0,650)	0,742 (0,608;0,844)	0,850 (0,761;0,912)	0,755 (0,626;0,853)
<b>ONL+OPL</b>	0,760 (0,633;0,856)	0,853 (0,765;0,914)	0,890 (0,822;0,936)	0,850 (0,761;0,912)	0,941 (0,903;0,967)	0,941 (0,902;0,966)	0,863 0,771 (0,648;)	0,971 (0,952;0,984)	0,946 (0,911;0,969)	0,900 (0,837;0,942)	0,814 (.708;0,890)	0,888 (0,819;0,935)	0,756 (0,627;0,853)
<b>ONL</b>	0,857 (0,773;0,917)	0,894 (0,829;0,939)	0,936 (0,895;0,964)	0,909 (0,852;948)	0,948 (0,194;0,971)	0,972 (0,952;0,984)	0,984 (0,973;0,991)	0,967 (0,945;0,981)	0,934 (0,891;0,962)	0,964 (0,941;0,980)	0,949 (0,916;0,971)	0,919 (0,867;0,954)	0,930 (0,885;0,960)
<b>MZ</b>	Pta 0,683 (0,530;0,805)	0,811 (0,704;0,888)	0,714 (0,570;0,825)	0,737 (0,601;0,841)	0,794 (0,681;=0,878)	0,875 (0,799;0,928)	0,888 (0,819;0,935)	0,8669 (0,786;0,922)	0,899 (0,835;0,942)	0,839 (0,746;0,906)	0,657 (0,497;0,787)	0,697 (0,548;0,814)	0,873 ( 0,795;0,926)
<b>OS</b>	0,752 0,607 (0,435;)	0,563 (0,328;0,720)	0,474 (0,282;0,653)	0,734 (0,597;0,839)	0,889 (0,821;0,936)	0,937 0,891 (0,824;)	0,967 (0,944;0,981)	0,936 (0,895;0,964)	0,930 (0,885;0,960)	0,923 (0,874;0,956)	0,845 (0,755;0,910)	0,835 (0,740;0,903)	0,857 (0,772;0,917)
<b>RPE+BM</b>	0,857 (0,771;0,916)	0,963 (0,937;0,979)	0,959 (0,932;0,977)	0,915 (0,861;0,951)	0,992 (0,986;0,995)	0,987 (0,979;0,993)	0,977 (0,961;0,987)	0,984 (0,973;0,991)	0,977 (0,961;0,987)	0,959 (0,932;0,977)	0,862 (0,779;0,920)	0,973 (0,955;0,985)	0,875 (0,799;0,928)
<b>choroid</b>	0,992 (0,987;0,996)	0,993 (0,988;0,996)	0,990 (0,984;0,995)	0,992 (0,986;0,995)	0,994 (0,990;0,997)	0,997 (0,995;0,998)	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,991 (0,985;0,999)	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,997 (0,994;0,998)

**Legend - horizontal axis:** T3 = 3mm temporal; T2,5 = 2.5mm temporal; T2 = 2mm temporal; T1,5 = 1.5mm temporal; T1 = 1mm; F0 = foveal thickness; N0,5 = 0.5mm nasal; N1 = nasal 1mm; N1,5 = 1.5mm nasal; Nasal N2 = 2mm; N2,5 = 2.5mm nasal; N3 = 3mm nasal

**Vertical axis:** (RNFL) retinal nerve fiber layer; (GCL) ganglion cell layer; (GCL+IPL)= (GCL) ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; (IPL) inner plexiform layer;(INL) inner nuclear layer; (OPL)outer plexiform layer; (ONL+OPL)= outer nuclear Layer and outer plexiform layer complex; (ONL) outer nuclear Layer); (ELM) External limiting membrane; (MZ) myoide zone of the photoreceptors; (OS) outer segments of photoreceptors; (RPE+BM) = retinal pigmented epithelium and Bruch membrane complex

In the RPE+BM complex, the lowest values found were in the more peripheral locations with 0.981 (0.968; 0.989) in the temporal region and 0.987 (0.978; 0.993) in the nasal region. In the fovea it was obtained the value of 0.997 (0.996; 0.999).

The adapted ICC values that were discovered oscillated between the minimum of 0.998 (0.997; 0.999) and 0.998 (0.996; 0.999) in T2.5 and N2.5, respectively. The maximum value was obtained in the location of the fovea with 1 (1; 1).



**Table 3. Summary of values of interclass correlation coefficient (ICC) adapted, obtained in 12 layers of the retina and choroid in 7 locations of the meridian horizontal, for a CI of 95% and value p <0.001**

	T3	T2,5	T2	T1,5	T1	T0,5	F0	N0,5	N1	N1,5	N2	N2,5	N3
<b>RNFL</b>	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	S/E	0,989 (0,981;0,994)	0,959 (0,931;0,977)	0,923 (0,873;0,956)	0,985 (0,974;0,992)	0,993 (0,988;0,996)
<b>GCL+IPL</b>	0,993 (0,989;0,996)	0,997 (0,995;0,998)	0,996 (0,993;0,998)	0,998 (0,996;0,999)	0,997 (0,994;0,998)	0,989 (0,981;0,994)	S/E	0,990 (0,984;0,994)	0,995 (0,992;0,997)	0,995 (0,992;0,997)	0,959 (0,932;0,976)	0,995 (0,991;0,997)	0,977 (0,962;0,987)
<b>GCL</b>	0,985 (0,975;0,992)	0,984 (0,974;0,991)	0,994 (0,990;0,997)	0,990 (0,983;0,994)	0,990 (0,984;0,995)	0,990 (0,984;0,995)	S/E	0,986 (0,976;0,992)	0,980 (0,966;0,989)	0,986 (0,977;0,992)	0,971 (0,951;0,983)	0,979 (0,964;0,988)	0,924 (0,875;0,957)
<b>IPL</b>	0,976 (0,959;0,986)	0,969 (0,947;was 0,982)	0,951 (0,919;0,972)	0,974 (0,957,0,986)	0,973 (0,954,0,985)	0,953 (0,921;0,973)	S/E	0,963 (0,937;0,979)	0,961 (0,936;0,978)	0,949 (0,915;0,971)	0,771 0,634 (0,469 Back-up facilities;)	0,989 (0,947;was 0,982)	0,945 (0,909;0,969)
<b>INL</b>	0,978 0,960 (0,934;)	0,952 (0,919;0,973)	0,985 (0,975;0,992)	0,983 (0,971;0,990)	0,965 (0,942,0,981)	0,984 (0,973;0,991)	S/E	0,985 (0,975,0,992)	0,990 (was 0,982;0,994)	0,968 (0,947;was 0,982)	0,964 (0,940;0,980)	0,974 (0,957;0,986)	0,964 (0,941;0,980)
<b>OPL</b>	0,957 (0,929;0,976)	0,826 (0,727;0,891)	0,897 (0,833;0,941)	0,853 (0,766;0,194)	0,916 (0,863;0,952)	0,194 (0,859,0,950)	S/E	0,909 (0,851;0,948)	0,947 (0,912;0,970)	(0,875,0,957 0,924)	0,968 (0,947;was 0,982)	0,973 (0,955;0,985)	0,971 (0,951;0,983)
<b>ONL+OPL</b>	0,997 (0,995;0,998)	0,994 (0,969;0,996)	0,995 (0,992;0,997)	0,997 (0,995;0,998)	0,998 (0,996;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,983 (0,972;0,990)	0,998 (0,997;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,997 (0,996;0,998)	0,993 (0,989;0,996)	0,993 (0,988;0,996)	Was 0,982 (0,971;0,990)
<b>ONL</b>	0,985 (0,975;0,992)	0,988 (0,980;0,994)	0,989 (0,981;0,994)	0,989 (0,981;0,994)	0,992 (0,987;0,996)	0,997 (0,995;0,998)	0,999 (0,997;0,999)	0,997 (0,995;0,998)	0,994 (0,990;0,997)	0,996 (0,993;0,998)	0,993 (0,988;0,996)	(0,989 was 0,982;0,994)	0,994 (0,989;0,996)
<b>MZ</b>	0,918 (0,865;0,953)	0,962 (0,936;0,978)	0,963 (0,938;0,979)	0,903 (0,842;0,944)	0,973 (0,955;0,985)	Was 0,982 (0,969;0,990)	0,987 (0,979;0,993)	0,986 (0,976;0,992)	Was 0,982 (0,970;0,990)	0,967 (0,945;was 0,982)	0,924 (0,875;0,956)	0,950 (0,917;0,972)	0,981 (0,967;0,989)
<b>OS</b>	0,948 (0,913;0,970)	0,955 (0,926;0,975)	0,911 (0,854;0,949)	0,977 (0,962;0,987)	0,976 (0,987,0,960;)	0,988 (0,980;0,993)	0,995 (0,991;0,997)	0,987 (0,978;0,993)	0,986 (0,976;0,992)	(0,989 was 0,982;0,994)	0,972 (0,953;0,984)	0,984 (0,973;0,991)	0,986 (0,976;0,992)
<b>RPE+BM</b>	0,981 (0,968;0,989)	0,993 (0,988;0,996)	0,993 (0,988;0,996)	(0,989 was 0,982;0,994)	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,997 (0,996;0,999)	0,998 (0,996;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,995 (0,992;0,997)	0,987 (0,977;0,992)	0,996 (0,994;0,998)	0,987 (0,978;0,993)
<b>choroid</b>	0,999 (0,998;0,999)	0,998 (0,997;0,999)	0,999 (0,998;0,999)	0,999 (0,999;1)	0,999 (0,998;0,999)	0,999 (0,999;1)	1 (1;1)	1 (0,999;1)	0,999 (0,998;0,999)	0,999 (0,998;0,999)	1 (0,999;1)	0,998 (0,996;0,999)	0,999 (0,999;1)

**Legend - horizontal axis:** T3 = 3mm temporal; T2,5 = 2.5mm temporal; T2 = 2mm temporal; T1,5 = 1.5mm temporal; T1 = 1mm; F0 = foveal thickness; N0,5 = 0.5mm nasal; N1 = nasal 1mm; N1,5 = 1.5mm nasal; Nasal N2 = 2mm; N2,5 = 2.5mm nasal; N3 = 3mm nasal

**Vertical axis:** (RNFL) retinal nerve fiber layer; (GCL) ganglion cell layer; (GCL+IPL)= (GCL) ganglion cell layer and inner plexiform layer complex; (IPL) inner plexiform layer;(INL) inner nuclear layer; (OPL)outer plexiform layer; (ONL+OPL)= outer nuclear Layer and outer plexiform layer complex; (ONL) outer nuclear Layer); (ELM) External limiting membrane; (MZ) myoide zone of the photoreceptors; (OS) outer segments of photoreceptors; (RPE+BM) = retinal pigmented epithelium and Bruch membrane complex.

## Discussion

The evolution of SD-OCT, allowing the quantification of the thickness of the retina with about  $5 \mu\text{m}^{[2]}$ , and its widespread use in clinical practice enabled better conditions in the follow-up of retinal pathology. <sup>[1-3]</sup> Despite the success of this clinical utilization due to its reproducibility <sup>[2,7]</sup>, several researchers have studied the validity and the reproducibility of the quantification and of the retinal segmentation. <sup>[1,9,11,12,19]</sup>

## Segmentation

In relation to the segmentation, as it would be expected, higher average values for the RNFL were found in N3 ( $50 \mu\text{m} \pm 15.7$ ). At the level of GCL, GCL+OPL complex, IPL and ONL layers, the higher values were found particularly in the 3 mm central macula. As it had been already reported by Curcio C. *et al.* <sup>[3]</sup>, as well as in comparison with the study of Anger *et al.*, slight differences were also observed between the nasal anatomy when contrasting with the temporal region. It was in the nasal region that the largest mean values of these layers were found, with the exception of the IPL. The IPL and the OPL, which have a smaller thickness, presented values with little oscillation in the different locations. To incorporate the ONL segmentation in the OPL (OPL+ONL complex), we noticed values with the greatest oscillation in the different positions, obtaining higher values in the 3 mm central macula and reaching its maximum in the fovea ( $94 \mu\text{m} \pm 33.2$ ). The MZ and the OS layers illustrated segmented areas of lesser thickness and with little variation in different locations. Both segmentations met the highest values, once more, in the 3 mm central macula, with a maximum mean thickness obtained in the fovea,  $25.9 \mu\text{m} \pm 8.4$  and  $30.2 \mu\text{m} \pm 13.3$ , respectively. With higher values than the two previous segmentations, the RPE+BM complex demonstrated more variation in significant values in 3 000  $\mu\text{m}$ , with a maximum mean thickness obtained in the fovea of  $45.4 \pm 25.6 \mu\text{m}$ . In

relation to the choroid, it showed the same trend, with a distribution of higher values in the 3 000  $\mu\text{m}$  center, reaching its maximum values in the fovea,  $217.1 \pm 108.3 \mu\text{m}$ , and decreasing centrifugally, as has already been described, to 2 000  $\mu\text{m}$ , with a greater significance in the nasal region<sup>[20]</sup>. These mean values and their distributions are eventually fundamental in the choice of the best locations for the study of each frame. Thus, and with the exception of the RNFL, regions of 3 mm central macula seem to gather the locations of greater thickness, which can be assessed and monitored. As a result, small initial amendments, and also measurable, may be detected with a better validity. In this sense, between the N1.5 and T1.5 regions, changes in values can be ascertained between the maximum and the minimum peaks with greatest interest of study<sup>[3]</sup> and may also be a greater clinical interest.

### **Variability of the data**

In a global way, the layers studied showed good levels of reproducibility and repeatability. <sup>[9]</sup> In relation to the ICC values obtained for the variability intraoperator, it was possible to verify that the main values were eventually found in the locations of greater thickness. In this sense, the area of greater thickness at RNFL (N3) presented an ICC of 0.953 (0.922; 0.973). It was curious to notice that the reproducibility of the data was better when two layers were studied at the same time, as the GCL + IPL complex, than when each studied in isolation.

The IPL and the OPL segmentations had the lowest ICC values due to its smaller thickness when compared to the remaining layers, but also due to the reflectivity of these layers that, apparently, undertake the reproducibility. The OPL even presented the worst ICC values, which was previously reported in other studies. <sup>[2,7]</sup> Despite this limitation, most likely associated to the thickness, it has also been pointed out the possibility of the complexity of the structure itself and its anatomy, unlike the concept only related to the

reflectivity<sup>[14]</sup>, taking part in the identification of the layer. In this sense, there should be a special attention in the correct measuring of the frame (positioning the caliper).

At the remaining outer layers, the ICC values were close to 0.90 in the region of the fovea and reaching higher values in the 3 mm central, like in other studies in normal eyes and/or with AMD. <sup>[2,19,21]</sup>

The thinnest structure and larger ICC values obtained turned out to be in the RPE+BM complex, and the choroid presented excellent values of ICC, always above 0.99.

The automatic quantification is faster, but the power of manual quantification still continues to be higher when compared to the values of automatic measurements<sup>[19,22]</sup> In Second Ho *et al.* there are even mentioned values of reproducibility with ICC of 0.92 for the manual quantification, with similar diagnostic to the one used in this study, in eyes with macular different pathologies. <sup>[23]</sup> In this work, excepting for the 0.826 (0.727; 0.898) obtained in the OPL (T2.5) and the 0.634 (0.469; 0.771) obtained in the IPL (N2), all remaining correlation values are superior to 0.92, and, in most cases, higher than 0.98.

Regarding the manual quantification, and despite the factor of subjectivity introduced by human beings<sup>[2]</sup>, it was proven that, with training and following a protocol, very high ICC values can be achieved. This aspect was well represented by the excellent set of correlation values obtained in the interoperator analysis, where there was also a clear improvement in relation to the intraoperator values, revealing a learning process and adequacy to the protocol.

### **Limitations**

Manual segmentation can be considered a limitation. To date, most studies in this area, and with good indications of reliability, focused, in particular, on healthy participants and used automatic algorithms. <sup>[1,7,12,14,24,25]</sup> However, the presence of a pathology and/or

retinal manual segmentation or manual correction, at certain locations, are/is repeatedly referred to as essential to decrease the measurement variability and to improve reproducibility. <sup>[13]</sup>

Despite the anatomical difficulties, such as the OPL<sup>[2,7]</sup>, we highlight three points in the segmentation and in the reproducibility of the measurements: a) the values found in the measurements of the mean thickness of 12 layers of the retina and of the choroid in 13 positions, in conjunction with the ICC values obtained for each one of these points, can help building a better analysis protocol of data via SD-OCT for the assessment and the monitoring of retinal pathology and other small changes, which have been associated with AMD and/or aging<sup>[26,27]</sup> b) regardless of the layers thickness, their boundaries with good reflectivity seem to be the most important aspects for the validity of the measurements; c) the layers quantification in complex forms (such as GCL + IPL) facilitate the determination of valid measures even when the boundaries of the structures have a low reflectivity.

#### **Acknowledgements and disclosures**

None of the authors have any conflicting financial interest related to this study, either current and over the past 5 years.

## Bibliographical References

1. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of Foveal Measurements Using Spectralis Optical Coherence Tomography Segmentation Software. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0129005. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129005>
2. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Feb 2];150(2):199–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570233>
3. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):3943–54.
4. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: A review. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jan;18(9):845–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561043>
5. Cécile D. Epidemiology of AMD. In: Group G, editor. *AMD Age-Related Macular Degeneration*. 1 st editi. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. p. 13–21.
6. Augood CA, Vingerling J, Ai E. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Arch Ophthalmol*. 2015;124(4):529–35.
7. Liu X, Shen M, Huang S, Leng L, Zhu D, Lu F. Repeatability and reproducibility of eight macular intra-retinal layer thicknesses determined by an automated segmentation algorithm using two SD-OCT instruments. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Apr 24];9(2):e87996. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3914879&tool=pmcentrez&render type=abstract>
8. Leung CK shun, Chan WM, Chong KKL, Chan KC, Yung W ho, Tsang MK, Tse RKK, Lam DS chiu. Alignment Artifacts in Optical Coherence Tomography Analyzed Images. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Feb [cited 2012 Feb 18];114(2):263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123619>
9. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0137316. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137316>
10. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Oct 12];52(5):2267–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087970>
11. Krebs I, Hagen S, Brannath W, Haas P, Womastek I, De Salvo G, Ansari-Shahrezaei S, Binder S. Repeatability and reproducibility of retinal thickness measurements by optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2010;117(8):1577–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.032>
12. Loduca AL, Zhang C, Zelkha R, Shahidi M. Thickness mapping of retinal layers by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2011 Sep 2];150(6):849–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2991435&tool=pmcentrez&render type=abstract>
13. Eriksson U, Alm A, Larsson E. Is quantitative spectral-domain superior to time-domain optical coherence tomography (OCT) in eyes with age-related macular degeneration? *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Mar 4 [cited 2012 Feb 18];90(7):620–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371288>
14. Ehnes A, Wenner Y, Friedburg C, Preising MN, Bowl W, Sekundo W, Zu Bexten EM, Stieger K, Lorenz B. Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(1):1.
15. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age- Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age->

- related-macular-degeneration-ppp-2015
16. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2013 Oct 18];120(4):844–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332590>
  17. Sohn EH, Khanna A, Tucker BA, Abramoff MD, Stone EM, Mullins RF. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Apr 23];55(3):1352–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24519422>
  18. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN??OCT consensus. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Apr 19 [cited 2014 Jul 22];121(8):1572–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755005>
  19. Krebs I, Smretschnig E, Moussa S, Brannath W, Womastek I, Binder S. Quality and reproducibility of retinal thickness measurements in two spectral-domain optical coherence tomography machines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Feb 2];52(9):6925–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791591>
  20. Wood A, Binns A, Margrain T, Drexler W, Povaay B, Esmaeelpour M, Sheen N. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Jan 7];152(6):1030–1038.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21851922>
  21. Wang X-G, Peng Q, Wu Q. Comparison of central macular thickness between two spectral-domain optical coherence tomography in elderly non-mydratic eyes. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Feb 2];5(3):354–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3388407&tool=pmcentrez&render type=abstract>
  22. Parravano M, Oddone F, Boccassini B, Menchini F, Chiaravalloti A, Schiavone M, Varano M. Reproducibility of macular thickness measurements using cirrus SD-OCT in neovascular age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Feb 18];51(9):4788–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435585>
  23. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Assessment of Artifacts and Reproducibility across Spectral- and Time-Domain Optical Coherence Tomography Devices. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1960–70.
  24. Garcia-Martin E, Pinilla I, Idoipe M, Fuertes I, Pueyo V. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):23–30.
  25. Mansouri K, Medeiros FA, Tatham AJ, Marchase N, Weinreb RN. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: Repeatability and assessment of artifacts. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014;157(5):1022–1032.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.008>
  26. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, Jung S, Izatt J a, Toth C a. NIH Public Access. *Ophthalmology*. 2009;116(3):488–96.
  27. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Ohkubo S, Sugiyama K, Iwase A, Yoshimura N. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Feb 2];52(12):8769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989721>

**APÊNDICE C**

**Ganglion cell complex in early and intermediate AMD: evidence by SD-OCT manual segmentation**



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Title: Ganglion cell complex in early and intermediate AMD: evidence by SD-OCT manual segmentation

### Running Head: Ganglion cell complex in early and intermediate AMD

Pedro Camacho, MSc<sup>1,3,5</sup>; Marco Dutra Medeiros, MD, PhD<sup>2,3,4</sup>; Liliana Páris, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmology Institute Dr. Gama Pinto, Lisbon

<sup>2</sup>Central Lisbon Hospital Center, Lisbon

<sup>3</sup>Retina Institute of Lisbon, Lisbon

<sup>4</sup>NOVA Medical School, Lisbon

<sup>5</sup>Lisbon School of Health Technology, Lisbon

**Purpose:** To evaluate ganglion cell layer (GCL) and ganglion cell complex (GCC) thickness in subjects with early and intermediate age-related macular degeneration (AMD) in 12 locations in the horizontal meridian, manually, via the SD-OCT.

**Methods:** 450 eyes (specifically, 246 eyes classified as having early/intermediate AMD plus 204 control eyes) were studied. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used to compare values between the healthy controls and the AMD group and also between the subgroups in study, respectively. Diagnostic performance was also compared calculating the areas under the operator receiver (ROC).

**Results:** Manual layer segmentation showed clear boundaries between the GCL and the GCC. It was in the temporal GCC that more changes were found.

**Conclusions:** The GCC, especially in the temporal region, allowed the discrimination of differences between the various subgroups, that have faint variations as well as between the early AMD and the first signs of aging.

Aged-related macular degeneration (AMD) is currently one of the leading causes of irreversible blindness.[1–3] This designation refers to the affected region — the macula, with changes in the outer layers, including photoreceptors, the retinal pigment epithelium (RPE), the Bruch's Membrane (BM) and the choroid [4] — but also to their degenerative character in association with the normal aging process.[1,5] Drusens [6–9] are essential for the classification and the monitoring of AMD [4,7] and of the outer layers as photoreceptors. [10,11] RPE, BM[12–14] and even choroid [15–17] have been repeatedly studied as important risk factors in AMD. However, the separation of normal human aging processes at the level of the retina from the early and/or intermediate AMD, with the increased risk of its progression to late forms, is a concern.[18–21]

With good indications of the reliability[21–29], the increasing use of the spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in the segmentation of the retinal layers has improved and some characteristics were studied.[19,25,30–33]

Recent studies indicate the possibility of internal layers' changes in the early stages of AMD[21] and the ganglion cell layer (GCL) as well as the complex ganglion cell plus the inner plexiform layer (GCC) have been described.[34,35]

To better understand what structures or locations of interest in inner retina, we evaluated the ganglion cell layer (GCL) and the ganglion cell complex (GCC) thickness in subjects with early/intermediate age-related macular degeneration (AMD) in 12 locations in the horizontal meridian, manually, via the SD-OCT.

## Materials and Methods

### Participants

All procedures in this study, as well as the collection of data, followed the principles of the Declaration of Helsinki. All subjects have given their informed consent and the study protocol was approved by the ethics committee of the Ophthalmology Institute, Dr. Gama Pinto.

The data of all participants was collected retrospectively with a database of the patients followed during the examination of the department of the IOGP's retina. 246 eyes of 246 participants were analyzed with a previous medical diagnosis of early/intermediate AMD and were also compared with 204 eyes' controls of 204 participants with SD-OCT, in a routine consultation. Only cases with digital color fundus photographs, obtained and graded according to the Age-Related Eye Disease Study (AREDS)[36] and more recent clinical classification[18] to define early and intermediate stages of AMD, were used for this study. The early/intermediate AMD study group was formed by: cases with intermediate drusen (63-124  $\mu\text{m}$  in diameter) or mild RPE abnormalities designated by G3 (early AMD — AREDS category 2); and cases with numerous intermediate drusens, at least one large drusen ( $\geq 125$   $\mu\text{m}$  in diameter), and geographic atrophy (area of RPE's atrophy not involving the center of the fovea) designated by G4 (intermediate AMD — AREDS category 3). The control group (no AMD — AREDS category 1) was formed by: cases with no apparent aging changes designated by G1 (no drusen and no AMD pigmentary abnormalities) and others with normal aging changes designated by G2 (only small drusen  $\leq 63$   $\mu\text{m}$  and no AMD pigmentary abnormalities). The eyes control (G1 and G2) essentially consisted of patients followed in the surgical retina. The G3 and G4 groups came essentially from the medical retina and macula consultation. All participants had a corrected visual acuity (VA) assessed using an Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart.

### Inclusion Criteria

- a) Early and intermediate AMD: Participants aged 55 years or older, with a confirmed medical diagnosis of early and intermediate AMD;
- b) Control group: Participants aged 55 years or older, without AMD diagnosis or the presence of AMD characteristics.

### Exclusion Criteria

- a) Early/intermediate AMD and control group: High myopia or hyperopia (greater than 6 diopters even in equivalent), opacification of the media preventing the correct visualization and quantification of structures, off-center image, the impossibility of quantifying some of the structures without pathological cause, subfoveal hemorrhage, ocular inflammation, history of retinal detachment, retinal serous detachment, photodynamic therapy or any other pathology (including advanced AMD), anterior vitrectomy, ocular surgery (including cataract) for less than one year from the date of OCT, history of ocular trauma in the study eye, glaucoma (including suspicious optic nerve and/or IOP  $\geq 19$  mmHg), or intravitreal injection (even of triamcinolone). It was also considered the presence of a history of stroke, transient ischemia, dementia and/or other neurological disorders.

### The process of quantification

Following a previous work[37], in which reproducibility and repeatability were demonstrated with the study of a 12-layer manual segmentation of the retina and of the choroid, a similar protocol was followed. All eyes were analyzed and the GCL and the GCC were segmented and quantified in 12 locations, in the horizontal meridian, from F0, as shown in Figure 1.

### SD-OCT

In this work, the SD-OCT (*Cirrus HD-OCT, Version 6.5; Carl Zeiss Meditec*) allowed the study of the axial compounds by 4096 scans-A, with an axial resolution of around 6  $\mu\text{m}$ . The scans were studied in HD 5-line Raster, with a spacing of 0.25 mm, centered to the fovea.

The analysis and the quantification were performed with a zoomed image of 2 x. The process began with the identification and the mark of the fovea, in a horizontal scan, using the «caliper function». The GCL and the GCC measurements were obtained in 6 places with intervals of 500  $\mu\text{m}$  up to temporal (T) 3 mm and the procedure was repeated for the nasal (N) region, 3 mm.

### Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS software (*SPSS Statistics 22 for Windows; SPSS Inc., IBM, Somers, NY*). We compared the mean ages between the groups using the Students t-test for independent samples after verifying the normality of the sample.

Distribution of thickness measurements was checked for normality using Kolmogorov-Smirnov test. Due to the non-normality of the sample, dispersion data and outliers were found. The Mann-Whitney U test was used to compare the measured GCL and GCC's parameter values between the healthy controls and the AMD group. The subgroups in the study were compared using multiple comparisons in the Kruskal-Wallis test. To study the possible diagnostic performance between the GCL and the GCC, the receiver operating characteristic (ROC) was generated, using the area under curve (AUC) of the ROC to compare the segmentation performances. A 95 % confidence interval and a 5 % level of significance were adopted.

### Results

The sample consisted of 450 participants (38 % of males and 61,8 % of females) with a mean age of 73.8 +/- 10.1. Over 4 age groups were categorized into subgroups according to their clinical classification (Table 1). The group aged 55-64 was 26.4% of the total sample, while the group aged 65-74 was about 26.2 %, the 75-84 years' group was about 27.8 % and, finally, the track aged 85 years or older represented the lowest proportion of participants in the total sample (19.6 %).

The original sample was divided in early/intermediate AMD (54.7 %) and compared with a control group (45.3 %). The control group consisted of 43.6 % males and 56.4 % female participants, presenting a mean age and a standard deviation of 71.5 +/- 9.5. Slight differences

1  
2  
3 were found in the early/intermediate AMD group in relation to the gender ( $p = 0.032$ ), with a  
4 lower percentage of males (33.7 %).  
5

6 Statistically significant differences were found in the mean age of the two studied groups,  
7 whether in the metric values ( $p < 0,001$ ) or in the constitution of the age groups ( $p = 0,005$ ).  
8

9  
10 Regarding the constitution of the age clusters, it was observed a higher proportion of cases in  
11 participants between 55-64 years and a decreased proportion in the group aged  $\geq 85$ , and in  
12 the control group when compared with early/intermediate AMD. Regarding the subgroups, it  
13 was observed a higher proportion of participants in the group G4 (35 %). G1 (18 %) and G3 (19  
14 %) had the lowest proportion of participants. In the total observation, differences are visible in  
15 the constitution of the age subgroups ( $p = 0.030$ ).  
16

17  
18 In relation to the mean age, despite the fact that the minimum and the maximum values  
19 between the two groups were relatively close, the AMD group had greater age values ( $p <$   
20  $0.001$ ), with approximately 75,7 +/- 10.3 years of the control group, and about 71.5 +/- 9.5  
21 years of the AMD group.  
22

23  
24 Except for G4, we observed a lower proportion of participant's aged 85 years or more (more  
25 evident in G1).  
26

27  
28 Important for the data interpretation, Table 2 shows the absence of statistically significant  
29 differences in the mean ages between genders. This occurs between the control group and the  
30 early/intermediate AMD group, but also across the various subgroups under study. In the 65-  
31 74 age group, the male gender presented a lower ( $p = 0.003$ ) mean age (69.5 +/- 2.9) in the  
32 early/intermediate AMD group (72.2 +/- 2.1). In this age group (65-74), the male gender  
33 presented, again, statistically significant differences among the subgroups under study ( $p =$   
34  $0.023$ ).  
35

36  
37 Despite the apparent proximity of values, statistically significant differences were also found in  
38 the mean age of the female gender (75-84) over the various subgroups under study ( $p =$   
39  $0.005$ ).  
40

41  
42 Despite the proximity of the mean age values that was found, the control group presented a  
43 mean age lower than the early/intermediate AMD group between 65-74 ( $p = 0.004$ ) and  
44 between 75-84 ( $p = 0.001$ ). These age groups showed, once more, statistically significant  
45 differences between the subgroups studied with  $p = 0.024$  and  $p = 0.002$ , respectively.  
46

47  
48 Regarding VA, differences were observed between subgroups ( $p < 0.001$ ) with a higher average  
49 number of letters in G1 (81.2 +/- 4.9) and a lower average number of letters in G4 (76.8 +/-  
50 8.5).  
51

52  
53 Table 1 also demonstrates the mean IOP characterization of the studied groups. With mean  
54 IOP values below 16 mmHg, no statistically significant differences were found between the  
55 control group and the early/intermediate AMD group ( $p = 0.256$ ), nor among the four  
56 subgroups ( $p = 0.768$ ).  
57

#### 58 **Ganglion Cell Layer**

59  
60

1  
2  
3 The table 3 shows the close proximity of the **total GCL**'s mean values, by gender and age  
4 groups, between the control group and the early/intermediate AMD group. This pattern is  
5 most evident in the age groups below 85 years, where no statistically significant differences  
6 were found. In terms of the total GCC, aged 85 years or older ( $p = 0.022$ ), differences were  
7 found in males (control  $51.7 \mu\text{m} \pm 7$ ; early/intermediate AMD  $44.6 \mu\text{m} \pm 6$ ). In the total GCL,  
8 differences between gender (control  $p = 0.020$ ) were also found in the age  $\geq 85$  years (M  $51.7$   
9  $\pm 8.5$ ; F  $42.1 \pm 5.9$ ).

10  
11  
12 In the **nasal GCL**, the mean values registered smaller differences, which were detected  
13 between the ages of 65-74 years (male  $p = 0.019$ ) with  $48.3 \mu\text{m} \pm 6.2$  (control) and  $44.1 \mu\text{m}$   
14  $\pm 4.4$  (early/intermediate AMD). In this age group, differences between genders ( $p = 0.016$ )  
15 were recorded with higher values in females ( $45.4 \pm 4.2 \mu\text{m}$ ) when compared to males ( $48.3$   
16  $\pm 6.2 \mu\text{m}$ ). It was in the mean thickness of the **temporal GCL** (temporal) that more changes  
17 were found: in the female gender ( $p = 0.042$ ), in the aged group 55-64 (control  $54.2 \mu\text{m} \pm 5.5$   
18 and  $51.5 \mu\text{m}$  early/intermediate AMD  $\pm 5$ ), and in males, in the older age group 85 or more ( $p$   
19  $= 0.013$ ).

20  
21  
22 To study the most significant differences of the average thickness GCL in various age groups,  
23 multiple comparisons were used for independent samples with Kruskal-Wallis test:

24  
25  
26 a) Total GCL: in control, there was no difference between clusters 75-84 and  $\geq 85$  and between  
27 the age groups  $\geq 85$  and 65-74; in early/intermediate AMD, there were differences only  
28 between 55-64 and  $\geq 85$  ( $p < 0.001$ ) as also between the age groups 75-84 and 55-64 ( $p =$   
29  $0.001$ ).

30  
31  
32 b) Temporal GCL: in control, there were differences between clusters  $\geq 85$  and 55-64 ( $p =$   
33  $0.038$ ) and between the age groups 75-84 and 55-64 ( $p < 0.001$ ); in early/intermediate AMD,  
34 there were changes in groups 55-64 in comparison with  $\geq 85$  years ( $p = 0.001$ ) and also  
35 between the age groups 75-84 and 55-64 ( $p < 0.001$ ).

36  
37  
38 c) Nasal GCL: in control, there were differences among groups  $\geq 85$  and 55-64 ( $p = 0.001$ ), 75-84  
39 in comparison with 55-64 ( $p < 0.001$ ) and between the age groups 65-74 and 55-64 ( $p = 0.007$ );  
40 in early/intermediate AMD, there were differences in precisely the same clusters ( $p < 0.001$ ;  $p$   
41  $< 0.001$  and  $p = 0.045$ , respectively).

42  
43  
44 The table 4, above, demonstrates a centrifugal increase in the GCL thickness up to T1 ( $66 \mu\text{m}$   
45 Control  $\pm 9.2$ ; early/intermediate AMD  $62.6 \mu\text{m} \pm 9.2$ ) similar to N1 (control  $65 \mu\text{m} \pm 10.1$ ;  
46  $62.2$  early/intermediate AMD  $\pm 8.6$ ). From this location, the thickness decreases, reaching its  
47 minimum values in T3 ( $40.1 \mu\text{m} \pm 6.7$  vs.  $37.4 \pm 6.9 \mu\text{m}$ ) and in N3 ( $27.6 \pm 5.9 \mu\text{m}$  vs.  $26.9$   
48  $\pm 6.2 \mu\text{m}$ ).

49  
50  
51 Globally, as it can be seen in the graph 1, the mean values of participants without disease are  
52 superior to those with the disease. Recovering the observation of the table 3, it is apparent  
53 that the major differences were found in the temporal region ( $p < 0.001$  between T3 and T1).  
54 In the nasal region, the only contrast was identified in N1. It was in the temporal region of the  
55 retina that the main differences were discovered, particularly between the locations T1.5 and  
56 T3.  
57  
58  
59  
60

To compare mean values of the GCL thickness between the various subgroups, the non-parametric test was used, so that multiple comparisons of the Kruskal-Wallis test could be made for independent samples. The relationships most commonly found in this layer occurred especially among the G4 and G1; G4 with G2; and G3 with G2.

G4 with G1: T3 ( $p = 0.037$ ), T1 ( $p = 0.014$ ); G4 with G2: T3 ( $p = 0.008$ ); T2.5 ( $p < 0,001$ ); T1.5 ( $p = 0.001$ ); T1 ( $p < 0.001$ ); G3 with G1: T2.5 ( $p = 0.035$ ); T2 ( $p < 0.001$ ); G3 with G2: T1.5 ( $p = 0.010$ ).

In the nasal region, only one difference was found: in N1 (G4 with G2,  $p < 0.001$ ).

In relation to the total value, it was in the temporal region variable that major differences were revealed as well as more statistical evidence: G4 and G1 ( $p = 0.015$ ), G4 with G2 ( $p < 0.001$ ); G3 with G2 ( $p = 0.021$ ).

### **Complex ganglion cell with inner plexiform layer (GCC)**

The table 5 shows great proximity values of the **total GCC**, by gender and age, especially between groups aged above 75 years, in which statistically significant differences were not found. It was in the age group 55-64 ( $p = 0.026$ ) in relation to the cluster 65-74 ( $p = 0.049$ ) that discrepancies were discovered between the mean values of GCC. In the first age group, differences were seen in females with  $78.2 \mu\text{m} \pm 5.5$  (control) and  $75.3 \mu\text{m} \pm 5.3$  (early/intermediate AMD), and in the second age group in males, with  $78.2 \mu\text{m} \pm 5.5$  (control) and  $75.3 \pm 5.3 \mu\text{m}$  (early/intermediate AMD). In the total GCC, dissimilarities were found between genders ( $p = 0.021$ ) in the 65-74 years old ( $77.5 \mu\text{m} \pm 6.2$  F and  $74.3 \pm 4.2 \mu\text{m}$ ) and in those aged  $\geq 85$  years ( $p = 0.042$ ), with values between males and females of  $76.3 \mu\text{m} \pm 11.3$  and  $68.7 \pm 7.5 \mu\text{m}$ , respectively.

In the nasal GCC, statistically significant differences were only identified in males ( $p = 0.016$ ) in the age group of 65-74 years old, with average values of about  $76.2 \mu\text{m} \pm 7.3$  (control) and  $71.4 \mu\text{m} \pm 4.5$  (early/intermediate AMD).

It was in the temporal GCC that more changes were found. In the age group 55-64 ( $p = 0.012$ ) female ( $79.6 \mu\text{m}$  control with  $\pm 5.8 \mu\text{m}$  and early/intermediate AMD  $75.8 \pm 5.7$ ), women between the ages of 75 and 84 (control  $74.4 \mu\text{m} \pm 5.4$  and  $\pm 6.3 \mu\text{m}$  early/intermediate AMD  $70.8$ ), and males in the older age group ( $p = 0.036$ ), aged 85 or older (control  $80.9 \mu\text{m} \pm 11.6$  and early/intermediate AMD  $71.5 \pm 7.6 \mu\text{m}$ ).

To study the most substantial differences of the GCC thickness' mean along age groups, multiple comparisons for independent samples were used with the Kruskal-Wallis test:

a) Total GCC: In control, there were dissimilarities between the groups with  $\geq 85$  and 55-64 years ( $p < 0.001$ ) and also among the 75-84 and the 55-64 age groups ( $p < 0.001$ ); in early/intermediate AMD, an increased number of differences have been observed between the clusters with  $\geq 85$  and 55-64 years ( $p < 0.001$ ), as also between clusters  $\geq 85$  and 65-74 ( $p = 0.011$ ) and 75-84 in comparison with the 55-64 age group ( $p = 0.001$ ).



1  
2  
3 b) Temporal GCC: In control, discrepancies were found in the age groups, such as 55-64 in  
4 relation to the  $\geq 85$  years ( $p = 0.005$ ), between the age groups 75-84 and 55-64 ( $p < 0.001$ ) and  
5 also between the clusters 75-84 and 65-74 ( $p = 0.023$ ); in early/intermediate AMD, there were  
6 fewer age groups changes between  $\geq 85$  and 55-64 age groups ( $p = 0.001$ ) and also between  
7 clusters 75-84 and 55-64 ( $p = 0.002$ ).  
8  
9

10 c) Nasal GCC: In control, there were differences in mean values between the clusters  $\geq 85$  and  
11 55-64 ( $p < 0.001$ ), in 75-84 age group in comparison with 55-64 age group ( $p < 0.001$ ) and  
12 between the age groups 65-74 and 55-64 ( $p = 0.034$ ); in early/intermediate AMD, there has  
13 been a larger number of changes among them, such as in cluster  $\geq 85$  in relation to 55-64 ( $p$   
14  $< 0.001$ ), in  $\geq 85$  in comparison to the 65-74 age group ( $p = 0.003$ ) and also between 75-84 and  
15 55-64 age groups ( $p = 0.008$ ).  
16  
17

18 The table 6 proves a centrifugal increase of GCC up to T1.5 (control  $93.3 \pm 10.1 \mu\text{m}$ ;  
19 early/intermediate AMD  $88.9 \pm 10.5 \mu\text{m}$ ). In the nasal region, it occurs earlier in the control  
20 group at N1 ( $10.7 \pm 93 \mu\text{m}$ ) and in the early/intermediate AMD, but with lower values ( $90.6$   
21  $\pm 10.7$ ). The minimum control and early/intermediate ADM values were found in locations T3  
22 ( $65.7 \mu\text{m} \pm 7.7$  vs.  $62.2 \pm 7.8 \mu\text{m}$ , respectively) and N3 ( $54 \mu\text{m} \pm 7.9 \mu\text{m}$  vs.  $52.7 \pm 8.1$ ,  
23 respectively).  
24  
25

26 The graph 2 shows, globally, that the mean values of the subgroups control were greater than  
27 the subgroups with AMD. Analyzing this graph jointly with the table, it points out major  
28 differences in the temporal region ( $p < 0.001$  between T3 and T1).  
29  
30

31 To compare mean values of the GCC thickness along the various subgroups, the non-  
32 parametric test for multiple comparisons of Kruskal-Wallis was used for independent samples.  
33 The relationships most commonly found in this layer occurred especially among:  
34  
35

36 G4 and G1: T3 ( $p = 0.011$ ), T2.5 ( $p = 0.003$ ); T2 ( $p = 0.015$ ); T1.5 ( $p = 0.008$ ); T1 ( $p = 0.014$ ); G4  
37 and G2: T3 ( $p = 0.001$ ); T2.5 ( $p < 0.001$ ); T2 ( $p < 0.001$ ); T1.5 ( $p < 0.001$ ); T1 ( $p < 0.001$ ); G3 and  
38 G1: T2.5 ( $p = 0.035$ ); T2 ( $p < 0.001$ ); G3 and G2: T3 ( $p = 0.043$ ); T2.5 ( $p = 0.001$ ); T2 ( $p = 0.002$ );  
39 T1.5 ( $p = 0.010$ ); T1 ( $p = 0.027$ )  
40

41 In the nasal region, the only differences were found between G4 and G2 ( $p < 0.001$ ), G3 in  
42 comparison with G2 ( $p = 0.009$ ) in N1, and between G4 and G2 ( $p = 0.004$ ) in N2.  
43  
44

45 In relation to the total GCC, relations were identified between G4 and G1 ( $p = 0.022$ ), G4 and  
46 G2 ( $p < 0.001$ ) and also between G3 and G2 ( $p = 0.01$ ). The Nasal GCC only showed statistically  
47 significant differences in the relationship of G4 and G2 ( $p = 0.027$ ).  
48

49 It was in the temporal region that larger differences were found, with greater statistical  
50 evidence, between: G4 and G1 ( $p = 0.001$ ), G4 and G2 ( $p < 0.001$ ); G3 and G1 ( $p = 0.001$ ) and  
51 also in G3 in comparison with G2 ( $p = 0.001$ ).  
52  
53

#### 54 **ROC curve**

55 We used the 6 segmentations methods to distinguish the early/intermediate AMD eyes from  
56 the control eyes. The best ROC curve (Graphic 3, green curve) was obtained in the temporal  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 ganglion cell complex (temporal GCC), with the following values: AUC with 0.654 and temporal  
4 GCL with 0.628.

## 5 6 Discussion

7  
8 Despite the consumed time, the segmentation of SD-OCT meets increasing attention to better  
9 monitoring of the retinal pathology and the choroid[5,38,39], presenting excellent values of  
10 reproducibility and repeatability.[38,40]

11  
12 With some methodological particularities, similar studies indicate that, in spite of an apparent  
13 symmetry between nasal and temporal areas, differences may be acknowledged, with more or  
14 less statistical significance, in certain targets, as the total retinal thickness, CFN, GCC, CNI and  
15 CNE.[21,22]

16  
17 Recent studies indicate the possibility of internal layers' changing in the early stages of  
18 AMD[21] and ganglion cell layer (GCL) as well as the complex ganglion cell plus the inner  
19 plexiform layer (GCC) have been described.[34,35] To understand what structures or locations  
20 in formations/configurations of interest, we evaluated ganglion cell layer (GCL) and ganglion  
21 cell complex (GCC) thickness in subjects with early/intermediate age-related macular  
22 degeneration (AMD) in 12 locations in the horizontal meridian, manually, via the SD-OCT, and  
23 we have discovered values close to the ones presented in other studies.

24  
25 In the GCL, in age groups by gender, we found a great closeness in most of the mean values.  
26 Apart from the age groups with participants with less than 85 years old, statistically significant  
27 values were not found. It was in the  $\geq 85$  cluster ( $p = 0.022$ ) that statistically significant  
28 differences were found between the mean values obtained in male (control  $51.7 \mu\text{m} \pm 7$ ;  
29 early/intermediate AMD  $44.6 \mu\text{m} \pm 6$ ). This structure presented a centrifugal growth up to T1  
30 (control  $66 \mu\text{m} \pm 9.2$ ; early/intermediate AMD  $62.6 \mu\text{m} \pm 9.2$ ). These values agree with the  
31 maximum thickness location shown, in histological studies, near the fovea eccentricity (1 mm),  
32 but with lower values than those reported by the same authors (nasal  $72 \mu\text{m} \pm 8$  and  
33 temporal  $59.3 \mu\text{m}$ ).[29] The resulting mean value was  $49.3 \pm 5.6 \mu\text{m}$  (control), close to  $42.2$   
34  $\mu\text{m} \pm 3$ , submitted in the past.[41] There were no significant differences between  
35 genders[41] and this association is weaker in the presence of AMD.

36  
37 In this structure, the main differences were between G4 and the subgroups without AMD. The  
38 sites with greater statistical significance were in T1 and T1.5. T1.5 was the location that best  
39 discriminated G3 and G2. However, for the GCL, better differentiation between the various  
40 subgroups could be observed through the temporal GCL mean values, with differences  
41 between G4 and G1 ( $p = 0.015$ ), G4 and G2 ( $p < 0.001$ ); G3 and G2 ( $p = 0.021$ ).

42  
43 In the GCC, the mean values obtained for the control group were  $75.2 \pm 6.7 \mu\text{m}$ , close to the  
44 average values of  $72.03 \pm 6.7$  from another study.[25] This complex has a centrifugal growth  
45 with maximum values in the parafoveal region as already described[26], where they identified  
46 major differences between subgroups as already demonstrated in a previous study.[21]  
47 According to Loduca, unlike previous authors, the highest average values were discovered in  
48 the nasal area. In this region, about  $76.8 \mu\text{m} \pm 7.2$  was found in the control group, which  
49 shifts away from  $86 \mu\text{m} \pm 11$  (healthy).[26] In relation to this contrast, it must be taken into  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 account that the study compared the average age, which was about 52 years away from our  
4 work. This complex showed gender differences, especially between 55 and 74 years old.

5  
6 The greatest differences were found in the parafoveal region, in particular, temporally with  
7 greater discriminatory power between the G4 and G1 ( $p = 0.008$ ) in comparison with G2 ( $p <$   
8  $0.001$ ), and G3 in relation to G2 ( $p = 0.010$ ) in T1.5. Due to some peculiarities in their targeting,  
9 some authors do the quantification in conjunction with the IPL, obtaining average values of  
10  $72.03 \pm 6.66 \mu\text{m}$ [25] or detail show values of  $66 \pm 9 \mu\text{m}$  (nasal 6 mm) and maximum values  
11 in the central of 3 mm ( $86 \mu\text{m} \pm 11$  temporal region and  $91 \pm 11$  nasal region).[26] Although  
12 the lower values of AUC, it was confirmed that the temporal GCC is the better segmentation  
13 method to distinguish early/intermediate AMD eyes from the control eyes.  
14  
15

16  
17 The reduction of GCC has been associated with several pathologies such as glaucoma[35] or  
18 retrograde neural lesions[42], but there is little knowledge about the AMD, in which the outer  
19 layers are traditionally studied. This study was important to demonstrate a possible association  
20 between the decreased GCC in early/intermediate AMD when compared with the control  
21 group. The GCC may have an important role, in the future, in the description the inner retina  
22 changes and in the monitoring of early/intermediate AMD, or to follow patients who failed to  
23 improve the VA during treatment.[35]  
24  
25

26  
27 In the future, it would be useful to study the GCC's susceptibility to early/intermediate  
28 AMD.[35] This complex may be a good marker for typical disorganized synaptic architecture's  
29 changes in the early/late stages of AMD.[34] The presence of drusens may cause severe  
30 morphological changes in multiple retinal layers due to mechanical pressure.[34] The GCC  
31 changes may be attributed to vascular abnormalities in the inner retinal layers[34] or at a  
32 choroid level[35]. This, in association with the normal outer retinal degeneration in AMD, as  
33 well as inflammatory mediators[35,43] may decrease input to the inner retina, creating lesions  
34 in the outer layers, which may favor the transneuronal degeneration.[34]  
35  
36

### 37 **Limitations**

38  
39 Manual segmentation can be considered a limitation. To date, most studies in this area, and  
40 with good indications of reliability, focused in particular on healthy participants and used  
41 automatic algorithms.[22–27] However, the presence of a pathology and/or retinal manual  
42 segmentation or manual correction, at certain locations, are/is repeatedly referred to as  
43 essential to decrease the measurement variability and to improve reproducibility.[44] As  
44 suggested in these situations[20], the variability, inherent to subjective measurements, is,  
45 nevertheless, an important aspect, which will be presented shortly.  
46  
47

48  
49 In conclusion, we highlight three points: a) A pattern of major changes in the temporal region  
50 of the retina was identified; b) The GCC, especially in the temporal region, allows a larger  
51 number of differences; c) This complex allows the discrimination of differences between the  
52 various subgroups, which have faint variations between early AMD and the first signs of aging.  
53  
54

### 55 **Disclosure Statement**

56  
57 There are no conflicts of interest.  
58  
59  
60

**Bibliographical References**

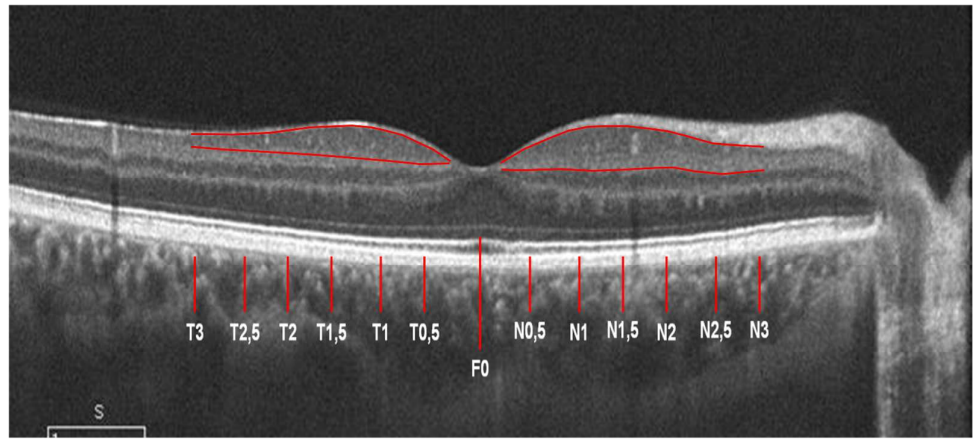
1. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: A review. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jan;18(9):845–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561043>
2. Cécile D. Epidemiology of AMD. In: Group G, editor. *AMD Age-Related Macular Degeneration*. 1st editio. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. p. 13–21.
3. Augood CA, Vingerling J, Al E. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Arch Ophthalmol*. 2015;124(4):529–35.
4. Carneiro Â. Pathogenic Mechanisms. In: Group G, editor. *AMD Age-Related Macular Degeneration*. 1st Editio. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. p. 33–7.
5. Hubschman JP, Reddy S, Schwartz SD. Age-related macular degeneration: Current treatments. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2009 Jan;3(1):155–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2709020&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Yehoshua Z, Wang F, Rosenfeld PJ, Penha FM, Feuer WJ, Gregori G. Natural history of drusen morphology in age-related macular degeneration using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Feb 2];118(12):2434–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3189426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson L V., Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(6):705–32.
8. Schaal KB, Rosenfeld PJ, Gregori G, Yehoshua Z, Feuer WJ. Anatomic Clinical Trial Endpoints for Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2016;123(5):1060–79. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016001111>
9. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, Jung S ho, Izatt JA, Toth CA. Photoreceptor Layer Thinning over Drusen in Eyes with Age-Related Macular Degeneration Imaged In Vivo with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2009 Mar [cited 2011 Jul 16];116(3):488–496.e2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2695995&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1996 Jun;37(7):1236–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641827>
11. Rufino S. Neovascular Phenotypes: Polypoidal Choroidal Vasculopathy. 1st Editio. Group G, editor. *Age-related Macular Degeneration*. Portugal: Théa Portugal, SA; 2010. 129-139 p.
12. Ho J, Witkin AJ, Liu J, Chen Y, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Documentation of intraretinal retinal pigment epithelium migration via high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Feb 2];118(4):687–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3070873&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Wang JJ. Risk of Age-Related Macular Degeneration in Eyes With Macular Drusen or Hyperpigmentation. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003;121(5):658. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.121.5.658>
14. Lutty G, Grunwald J, Majji a B, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* [Internet]. 1999 Nov 3;5(May 1998):35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10562659>
15. Spaide RF. Age-Related Choroidal Atrophy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2009 May [cited 2012 Nov 1];147(5):801–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232561>
16. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2013 Feb 2];57(5):389–414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898648>

- 1
  - 2
  - 3
  - 4
  - 5
  - 6
  - 7
  - 8
  - 9
  - 10
  - 11
  - 12
  - 13
  - 14
  - 15
  - 16
  - 17
  - 18
  - 19
  - 20
  - 21
  - 22
  - 23
  - 24
  - 25
  - 26
  - 27
  - 28
  - 29
  - 30
  - 31
  - 32
  - 33
  - 34
  - 35
  - 36
  - 37
  - 38
  - 39
  - 40
  - 41
  - 42
  - 43
  - 44
  - 45
  - 46
  - 47
  - 48
  - 49
  - 50
  - 51
  - 52
  - 53
  - 54
  - 55
  - 56
  - 57
  - 58
  - 59
  - 60
17. Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, Stinnett S, Sarin N, Farsiu S, Chew EY, Wong WT, Toth CA. Relationship of Central Choroidal Thickness with Age-Related Macular Degeneration Status. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2015;159(4):617–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414008058>
18. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2013 Oct 18];120(4):844–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332590>
19. Wood A, Binns A, Margrain T, Drexler W, Povaay B, Esmaelpour M, Sheen N. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Jan 7];152(6):1030–1038.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21851922>
20. Acton JH, Theodore Smith R, Hood DC, Greenstein VC. Relationship between retinal layer thickness and the visual field in early age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Jul 30];53(12):7618–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3495604&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Savastano MC, Minnella AM, Tamburrino A, Giovinco G, Ventre S, Falsini B. Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular degeneration: Evidence by SD-OCT segmentation analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):560–6.
22. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of Foveal Measurements Using Spectralis Optical Coherence Tomography Segmentation Software. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0129005. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129005>
23. Ehnes A, Wenner Y, Friedburg C, Preising MN, Bowl W, Sekundo W, Zu Bexten EM, Stieger K, Lorenz B. Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(1):1.
24. Garcia-Martin E, Pinilla I, Idoipe M, Fuertes I, Pueyo V. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):23–30.
25. Liu X, Shen M, Huang S, Leng L, Zhu D, Lu F. Repeatability and reproducibility of eight macular intra-retinal layer thicknesses determined by an automated segmentation algorithm using two SD-OCT instruments. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Apr 24];9(2):e87996. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3914879&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Loduca AL, Zhang C, Zelkha R, Shahidi M. Thickness mapping of retinal layers by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2011 Sep 2];150(6):849–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2991435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Mansouri K, Medeiros FA, Tatham AJ, Marchase N, Weinreb RN. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: Repeatability and assessment of artifacts. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014;157(5):1022–1032.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.008>
28. Hanumunthadu D, Ilginis T, Restori M, Sagoo M, Tufail A, Balaggan KS, Patel PJ. Spectral-domain optical coherence tomography retinal and choroidal thickness metric repeatability in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939416301568>
29. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):3943–54.
30. Leung CK shun, Chan WM, Chong KKL, Chan KC, Yung W ho, Tsang MK, Tse RKK, Lam DS chiu. Alignment Artifacts in Optical Coherence Tomography Analyzed Images. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Feb [cited 2012 Feb 18];114(2):263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123619>
31. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0137316. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137316>

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60
32. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Oct 12];52(5):2267–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087970>
  33. Krebs I, Hagen S, Brannath W, Haas P, Womastek I, De Salvo G, Ansari-Shahrezaei S, Binder S. Repeatability and reproducibility of retinal thickness measurements by optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2010;117(8):1577–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.032>
  34. Lee EK, Yu HG. Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses in Age-Related Macular Degeneration. *IOVS*. 2015;56:3976–83.
  35. Yenice, E.; Sengun, A.; Demirok Soyugelen, G.; Turaçlı E. Ganglion cell complex thickness in nonexudative age- related macular degeneration. *Eye*. 2015;29:1076–80.
  36. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age- Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
  37. Camacho, P. Presentation 1: SD-OCT: Retinal and choroid manual segmentation in early/intermediate AMD. Oral communication at XVII Orthoptic congress; 2016; APOR; Sesimbra.
  38. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2012 Mar [cited 2012 Oct 12];53(3):1102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247474>
  39. Branchini L, Regatieri C V., Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Oct 12];119(1):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21943786>
  40. Parravano M, Oddone F, Boccassini B, Menchini F, Chiaravalloti A, Schiavone M, Varano M. Reproducibility of macular thickness measurements using cirrus SD-OCT in neovascular age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Feb 18];51(9):4788–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435585>
  41. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Ohkubo S, Sugiyama K, Iwase A, Yoshimura N. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Feb 2];52(12):8769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989721>
  42. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* [Internet]. 2015;29(1):9–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319453414001143>
  43. Ebneter A, Jaggi D, Abegg M, Wolf S, Zinkernagel MS. Thickness and Geographic Atrophy Progression in Age- Related Macular Degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:299–306.
  44. Eriksson U, Alm A, Larsson E. Is quantitative spectral-domain superior to time-domain optical coherence tomography (OCT) in eyes with age-related macular degeneration? *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Mar 4 [cited 2012 Feb 18];90(7):620–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371288>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Figure 1 Illustration of 12 locations were measured.



Legend: Representation of the 12 locations studied at intervals of approximately 0.5 mm from the center of the fovea.  
 T = temporal values; F0 = foveal values; C = nose values; Temporal segmentation = illustrates the GCL; Nasal segmentation illustrates GCC

Table 1: Distribution of participants according to gender, age (years old), visual acuity and IOP (mmHg) by the subgroups studied.

	Total n= 450	Control n=204 (54.7%)	AMD n= 246 (45.3%)	p	G1 18%	G2 28%	G3 19%	G4 35%	p
<b>Género</b>									
<b>Male. n (%)</b>	172 (38.2)	89 (43.6)	83 (33.7)	<b>0.032<sup>a)</sup></b>	39 (22.7%)	53 (30.8%)	31 (18%)	49 (28.5%)	0.148 <sup>a)</sup>
<b>Female. n(%)</b>	278 (61.8)	115 (56.4)	163 (66.3)		43 (15.5%)	73 (16.3%)	54 (19.4)	108 (38.8)	
<b>Age (years)</b>									
<b>55-64. n (%)</b>	119 (26.4)	63 (30.9)	56 (22.8)		27 (32.9)	38 (30.2)	27 (31.8)	27 (17.2)	<b>0.030<sup>a)</sup></b>
<b>65-74. n (%)</b>	118 (26.2)	59 (28.9)	59 (24)	<b>0.005<sup>a)</sup></b>	28 (34.1)	31 (24.6)	21 (24.7)	38 (24.2)	
<b>75-84. n (%)</b>	125 (27.8)	56 (27.5)	69 (28)		22 (26.8)	35 (27.8)	18 (21.2)	50 (31.8)	<b>&lt;0.001<sup>b)</sup></b>
<b>≥85. n (%)</b>	88 (19.6)	26 (12.7)	62 (25.2)	<b>&lt;0.001<sup>b)</sup></b>	5 (6.1)	22 (17.5)	19 (22.4)	42 (26.8)	
<b>Total</b>	450	204	246		82	126	86	157	
<b>Mean ± sd</b>	73.8+/-10.1	71.5+/-	75.7+/-		69.8+/-	72.7+/-	73.7+/-	76.8+/-9.9	
<b>(Min-Max)</b>	(55-98)	9.5 (55-98)	10.3 (55-96)		8.9 (55-90)	9.7 (55-98)	10.7 (55-94)	(55-96)	
<b>VA letters</b>	78.77+/-7.4 (44-85)	80.27+/- 5.9 (50-85)	77.5+/- 8.4 (44-85)	<b>&lt;0.001<sup>b)</sup></b>	81.2+/- 4.9 (62-85)	79.6+/- 6.4 (50-85)	78.9+/- 8.1 (44-85)	76.8+/-8.5 (50-85)	<b>&lt;0.001<sup>b)</sup></b>
<b>IOP (mmHg)</b>		15.4+/- 2,2 (10-18)	15.7+/-2 (10-18)	<b>0,256<sup>c)</sup></b>	15.5+/- 2,2 (10-18)	15.4+/- 2,2 (10-17)	15.7+/- 2,1 (10-18)	15.7+/-2 (10-18)	<b>0.768<sup>c)</sup></b>

Legend: significant value appears in bold. n = absolute frequency % = proportion by the study group; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum; G1 =no apparent aging changes; G2 = with normal aging changes; early AMD = early age-related macular degeneration; G4 = intermediate age-related macular degeneration; VA= visual acuity (ETDRS); IOP= intraocular pression; <sup>a)</sup>=Chi-square; <sup>b)</sup>=T student test; <sup>c)</sup> Mann-Whitney test



**Table 2: Distribution of mean values of the age (years old) by gender and age subgroups studied.**

Age		Total	Control	AMD	p	G1	G2	G3	G4	p
		Mean ± sd (Min-Max)	Mean ± sd (Min-Max)	Mean ± sd (Min-Max)		Mean ± sd (Min-Max)	Mean ± sd (Min-Max)	Mean ± sd (Min-Max)	Mean ± sd (Min-Max)	
<b>55-64</b>	M	61.5+/-2.9 (55-64)	60.9+/-3.2 (55-64)	62+/-2.4 (55-64)	0.309	60.1+/-3.6 (55-64)	61.9+/-2.7 (56-64)	62.3+/-1.7 (59-64)	61.4+/-3.3 (55-64)	0.425
	F	60.6+/-3.5 (55-64)	60.7+/-3.2 (55-64)	60.6+/-3.9 (55-64)	0.956	59.9+/-2.9 (55-64)	61.2+/-3.4 (55-64)	60.1+/-3.9 (55-64)	60.9+/-3.9 (55-64)	0.589
<b>p</b>		0.310 <sup>a</sup>	0.788 <sup>a</sup>	0.384 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.863 <sup>b</sup>	0.639 <sup>a</sup>	0.078 <sup>b</sup>	0.938 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>65-74</b>	M	70.5+/-3 (65-74)	69.5+/-2.9 (65-74)	72.2+/-2.1 (69-74)	<b>0.003</b>	69.3+/-2.9 (65-74)	69.7+/-3 (65-74)	72.8+/-2.9 (69-74)	71.9+/-1.8 (69-74)	<b>0.023</b>
	F	70.4+/-2.9 (65-74)	69.7+/-3 (65-74)	70.9+/-2.7 (66-74)	0.120	69.2+/-2.9 (65-74)	70.2+/-3.2 (66-74)	71.1+/-2.8 (66-74)	70.7+/-2.7 (67-74)	0.320
<b>p</b>		0.852 <sup>a</sup>	0.789 <sup>a</sup>	0.072 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.870 <sup>b</sup>	0.646 <sup>a</sup>	0.263 <sup>b</sup>	0.139 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>75-84</b>	M	79.3+/-2.6 (75-84)	78.7+/-2.3 (76-84)	80+/-2.7 (75-84)	0.124	79.5+/-2.5 (76-84)	78.1+/-2.1 (76-82)	80.2+/-1.8 (78-83)	79.9+/-3 (75-84)	0.245
	F	79.1+/-2.5 (76-84)	78+/-2 (76-84)	79.9+/-2.6 (76-84)	0.100	78.1+/-1.7 (76-81)	78+/-2.1 (76-84)	79.1+/-2.6 (76-84)	80.3+/-2.5 (76-84)	<b>0.005</b>
<b>p</b>		0.652 <sup>a</sup>	0.274 <sup>a</sup>	0.839 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.125 <sup>b</sup>	0.850 <sup>a</sup>	0.379 <sup>b</sup>	0.768 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>≥85</b>	M	88.3+/-3.4 (85-98)	88.7+/-4.8 (85-98)	88+/-2.3 (85-93)	0.543	86+/-1.4 (85-87)	89+/-5 (85-98)	88+/-2.5 (86-93)	88.2+/-2.4 (85-91)	0.720
	F	87.9+/-2.8 (85-96)	86.8+/-1.7 (85-90)	88.3+/-3 (85-96)	0.091	88+/-2.6 (85-90)	86.5+/-1.5 (85-89)	88.3+/-2.6 (85-94)	88.3+/-3.1 (85-96)	0.261
<b>p</b>		0.895 <sup>a</sup>	0.744 <sup>a</sup>	0.931 <sup>a</sup>	<sup>a</sup>	0.413 <sup>b</sup>	0.630 <sup>a</sup>	0.787 <sup>b</sup>	0.846 <sup>b</sup>	<sup>c</sup>
<b>Total</b>										
<b>55-64</b>		61+/-3.3 (55-64)	60.8+/-3.2 (55-64)	61.2+/-3.3 (55-64)	0.420	60+/-3.2 (55-64)	61.5+/-3.1 (55-64)	61.2+/-3.2 (55-64)	61.1+/-3.6 (55-64)	0.274
<b>65-74</b>		70.4+/-2.9 (65-74)	69.6+/-2.9 (65-74)	71.2+/-2.6 (66-74)	<b>0.004</b>	69.3+/-2.8 (65-74)	69.3+/-3 (65-74)	71.5+/-2.9 (66-74)	71.1+/-2.5 (67-74)	<b>0.024</b>
<b>75-84</b>		79.2+/-2.5 (75-84)	78.3+/-2.1 (76-84)	79.9+/-2.6 (75-84)	<b>0.001</b>	78.7+/-2.1 (76-84)	78.1+/-2.1 (76-84)	79.4+/-2.4 (76-84)	80.1+/-2.7 (75-84)	<b>0.002</b>
<b>≥85</b>		88+/-3 (85-98)	87.5+/-3.3 (85-98)	88.2+/-2.8 (85-96)	0.085	87.2+/-2.3 (85-90)	87.6+/-3.5 (85-98)	88.2+/-2.5 (85-94)	88.2+/-2.9 (85-96)	0.298

**Legend: P value (Mann-Whitney U-test) in the vertical column refer to the comparison between the control group and AMD by age group. p value in the horizontal column refer to the comparison between genders by study column group. Significant value appears in bold. % = proportion by the study group; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum; G1 =no apparent aging changes; G2 = with normal aging changes; early AMD = early age-related macular degeneration; G4 = intermediate age-related macular degeneration. <sup>a</sup>=Mann-Whitney test; <sup>b</sup>=T student test; <sup>c</sup>= p values obtained in multiple comparisons among the four subgroups by Kruskal Wallis test.**

**Table 3: Distribution of mean values of the thickness of the CCG ( $\mu\text{m}$ ) by gender and age in the study group (total values. temporal and nasal).**

GCL										
		total			Temporal			Nasal		
		Control	AMD	p	Control	AMD	p	Control	AMD	p
		Mean $\pm$ sd (Min-Max)	Mean $\pm$ sd (Min-Max)		Mean $\pm$ sd (Min-Max)	Mean $\pm$ sd (Min-Max)		Mean $\pm$ sd (Min-Max)	Mean $\pm$ sd (Min-Max)	
55-64	M	52.6 $\pm$ 5.7 (36-63)	50.5 $\pm$ 5.1 (40-61)	0.090	54.2 $\pm$ 7.2 (34-66)	52.3 $\pm$ 6 (40-63)	0.167	51 $\pm$ 5.8 (37-61)	48.7 $\pm$ 5.7 (36-60)	0.120
	F	51.9 $\pm$ 4.8 (43-60)	49.9 $\pm$ 4.7 (39-60)	0.090	54.2 $\pm$ 5.5 (45-67)	51.5 $\pm$ 5 (39-60)	<b>0.042</b>	49.7 $\pm$ 5 (39-59)	48.2 $\pm$ 5 (34-60)	0.213
<b>p</b>		0.662	0.685		0.871	0.614		0.282	0.798	
65-74	M	50.1 $\pm$ 5.6 (38-61)	47.8 $\pm$ 4.6 (41-58)	0.096	52.2 $\pm$ 5.9 (34-62)	51.4 $\pm$ 5.8 (42-62)	0.524	48.3 $\pm$ 6.2 (35-61)	44.1 $\pm$ 4.4 (38-54)	<b>0.019</b>
	F	48.4 $\pm$ 4.2 (38-58)	47.7 $\pm$ 4.1 (36-56)	0.503	51.4 $\pm$ 5.1 (40-63)	49.3 $\pm$ 5.6 (33-61)	0.071	45.4 $\pm$ 4.2 (35-53)	46.4 $\pm$ 4.2 (39-57)	0.316
<b>p</b>		0.096	0.905		0.369	0.263		<b>0.016</b>	0.066	
75-84	M	46.8 $\pm$ 3.6 (40-54)	46.5 $\pm$ 6 (34-57)	0.852	50.1 $\pm$ 5.6 (40-57)	48.3 $\pm$ 6.4 (36-62)	0.230	43.6 $\pm$ 3.8 (37-51)	44.7 $\pm$ 6.6 (32-56)	0.444
	F	46.9 $\pm$ 4.6 (36-53)	45.6 $\pm$ 5 (34-55)	0.197	49.5 $\pm$ 4.9 (40-59)	46.6 $\pm$ 6.1 (33-59)	0.053	44.6 $\pm$ 4.9 (31-51)	44.7 $\pm$ 5.1 (35-57)	0.645
<b>p</b>		0.618	0.515		0.544	0.370		0.158	0.910	
$\geq 85$	M	51.7 $\pm$ 8.5 (37-64)	44.6 $\pm$ 6 (34-54)	<b>0.022</b>	56.5 $\pm$ 9.1 (43-70)	47.7 $\pm$ 6 (37-59)	<b>0.013</b>	47 $\pm$ 9.4 (26-60)	41.3 $\pm$ 7 (30-51)	0.055
	F	42.1 $\pm$ 5.9 (27-52)	45.5 $\pm$ 5.6 (32-56)	0.860	47.1 $\pm$ 7.3 (29-57)	48 $\pm$ 6.2 (33-64)	0.0953	43.2 $\pm$ 7 (25-56)	43.3 $\pm$ 6 (30-54)	0.907
<b>p</b>		<b>0.020</b>	0.544		<b>0.020</b>	0.810		0.076	0.332	
<b>Total</b>										
55-64		52.2 $\pm$ 5.2 (36-63)	50.1 $\pm$ 4.8 (39-61)	<b>0.015</b>	54.2 $\pm$ 6.2 (34-67)	51.9 $\pm$ 5.5 (39-63)	<b>0.015</b>	50.2 $\pm$ 5.3 (37-61)	48.4 $\pm$ 5.3 (34-60)	0.510
65-74		49.3 $\pm$ 5 (38-61)	47.7 $\pm$ 4.2 (36-58)	<b>0.043</b>	51.8 $\pm$ 5.5 (34-63)	49.9 $\pm$ 5.7 (33-62)	<b>0.030</b>	46.9 $\pm$ 5.5 (35-61)	45.8 $\pm$ 4.3 (38-57)	0.301
75-84		46.9 $\pm$ 4.1 (36-54)	45.9 $\pm$ 5.4 (34-57)	0.254	49.8 $\pm$ 4.7 (40-59)	47.1 $\pm$ 6.2 (33-62)	<b>0.019</b>	44.2 $\pm$ 4.4 (31-51)	44.7 $\pm$ 5.6 (32-57)	0.779
$\geq 85$		47.7 $\pm$ 7.6 (27-64)	45.3 $\pm$ 5.7 (32-56)	0.115	50.7 $\pm$ 9.1 (29-70)	47.9 $\pm$ 6.1 (33-64)	0.099	44.7 $\pm$ 8 (25-60)	42.7 $\pm$ 6.3 (30-54)	0.211
<b>p<sup>a</sup></b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

Legend: P value (Mann–Whitney U-test) in the vertical column refer to the comparison between the control group and AMD by age group. p value (Mann–Whitney U-test) in the horizontal column refer to the comparison between genders by study column group. Significant value appears in bold. n = absolute frequency % = proportion by the study group; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum; <sup>a</sup>= p values obtained in multiple comparisons among the four age groups by Kruskal Wallis test.

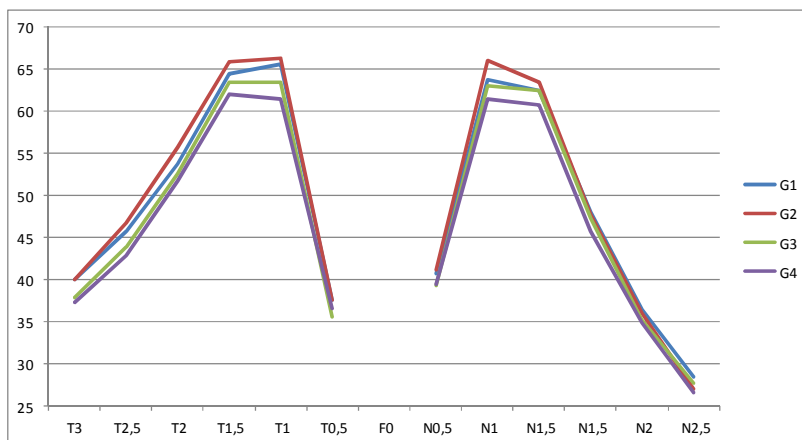


Table 4: Distribution of mean values of the thickness of the GCL ( $\mu\text{m}$ ) in 12 locations for groups and subgroups studied.

GCL mm	Control Mean $\pm$ sd (Min-Max)	AMD Mean $\pm$ sd (Min-Max)	p	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	p
T3	40.1 $\pm$ 6.7 (21-63)	37.4 $\pm$ 6.9 (18-57)	<b>&lt;0.001</b>	40 $\pm$ 6.8 (21-63)	40 $\pm$ 6.8 (25-54)	37.9 $\pm$ 7.3 (24-55)	37.3 $\pm$ 6.7 (18-57)	<b>0.003</b>
T2.5	46.4 $\pm$ 7.9 (29-72)	43.2 $\pm$ 7.2 (23-65)	<b>&lt;0.001</b>	45.7 $\pm$ 8.7 (31-72)	46.7 $\pm$ 7.2 (29-68)	43.9 $\pm$ 7.7 (26-65)	42.9 $\pm$ 7 (23-61)	<b>&lt;0.001</b>
T2	55.1 $\pm$ 8.7 (28-86)	52 $\pm$ 8.2 (32-76)	<b>&lt;0.001</b>	53.8 $\pm$ 8.4 (34-76)	55.8 $\pm$ 8.8 (28-86)	52.6 $\pm$ 8.2 (34-67)	51.7 $\pm$ 8.2 (32-76)	<b>&lt;0.001</b>
T1.5	65.4 $\pm$ 9.3 (29-90)	62.6 $\pm$ 9.3 (35-89)	<b>&lt;0.001</b>	64.5 $\pm$ 9.1 (30-83)	65.9 $\pm$ 9.2 (29-90)	63.4 $\pm$ 9.5 (35-83)	62.1 $\pm$ 9.3 (37-89)	<b>0.001</b>
T1	66 $\pm$ 9.2 (34-94)	62.2 $\pm$ 9.2 (36-83)	<b>&lt;0.001</b>	65.6 $\pm$ 8 (38-81)	66.3 $\pm$ 9.8 (34-94)	63.4 $\pm$ 9.5 (42-83)	61.5 $\pm$ 9.1 (36-77)	<b>&lt;0.001</b>
T0.5	37.4 $\pm$ 10.1 (18-74)	36.4 $\pm$ 9.2 (18-65)	0.348	37.6 $\pm$ 10.4 (19-72)	37.6 $\pm$ 10.2 (18-74)	35.6 $\pm$ 9.5 (18-57)	36.6 $\pm$ 8.9 (18-65)	0.551
F0	-	-	-	-	-	-	-	-
N0.5	40.9 $\pm$ 10 (16-65)	39.5 $\pm$ 9.7 (18-73)	0.154	40.7 $\pm$ 10.5 (16-64)	41.2 $\pm$ 10 (18-69)	39.3 $\pm$ 10.4 (18-73)	39.5 $\pm$ 9.2 (19-58)	0.503
N1	65 $\pm$ 10.1 (23-94)	62.2 $\pm$ 8.6 (39-89)	<b>0.001</b>	63.8 $\pm$ 9.8 (42-83)	66 $\pm$ 10.3 (23-94)	63.1 $\pm$ 9.4 (44-86)	61.5 $\pm$ 8 (39-89)	<b>&lt;0.001</b>
N1.5	63.1 $\pm$ 9.4 (34-86)	61.4 $\pm$ 8.9 (33-89)	0.056	62.4 $\pm$ 9 (42-83)	63.4 $\pm$ 9.7 (34-84)	62.5 $\pm$ 9.4 (36-81)	60.8 $\pm$ 8.5 (33-83)	0.118
N2	47.8 $\pm$ 8.9 (16-70)	46.4 $\pm$ 8.7 (21-73)	0.098	48 $\pm$ 9 (31-70)	47.8 $\pm$ 9 (16-70)	47.3 $\pm$ 8 (23-60)	45.8 $\pm$ 9 (21-73)	0.147
N2.5	36.2 $\pm$ 7.3 (18-58)	34.9 $\pm$ 7.9 (13-67)	0.100	36.4 $\pm$ 7.3 (18-50)	36 $\pm$ 7.3 (18-58)	35.2 $\pm$ 6.8 (13-52)	34.9 $\pm$ 8.4 (16-67)	0.363
N3	27.6 $\pm$ 5.9 (16-44)	26.9 $\pm$ 6.2 (13-47)	0.220	28.4 $\pm$ 5.7 (18-42)	27 $\pm$ 6 (16-44)	27.7 $\pm$ 5.8 (13-47)	26.6 $\pm$ 6.5 (15-44)	0.078
Total	49.3 $\pm$ 5.6 (27-64)	47.1 $\pm$ 5.4 (32-61)	<b>&lt;0.001</b>	48.9 $\pm$ 5.3 (38-58)	49.5 $\pm$ 5.8 (27-64)	47.6 $\pm$ 5.6 (34-61)	46.8 $\pm$ 5.2 (32-60)	<b>0.001</b>
ToT	51.7 $\pm$ 6.3 (29-70)	48.9 $\pm$ 6.1 (33-64)	<b>&lt;0.001</b>	51.2 $\pm$ 5.8 (34-63)	52 $\pm$ 6.5 (29-70)	49.5 $\pm$ 6.4 (34-63)	48.7 $\pm$ 6 (33-64)	<b>&lt;0.001</b>
ToN	46.8 $\pm$ 6 (25-61)	45.2 $\pm$ 5.7 (30-60)	<b>0.011</b>	46.6 $\pm$ 5.6 (35-58)	47 $\pm$ 6.4 (25-61)	45.8 $\pm$ 5.8 (30-60)	44.9 $\pm$ 5.7 (30-60)	<b>0.032</b>

Legend: Legend: Left column P value (Mann-Whitney U-test) refer to the comparison between the control group and early/intermediate AMD by study locals. Right p value (Kruskal-Wallis) refer to the comparison between 4 subgroups; G1 = no apparent aging changes; G2 = with normal aging changes; early AMD = early age-related macular degeneration; G4 = intermediate age-related macular degeneration; Significant value appears in bold. n = absolute frequency % = proportion by the study group; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum. Vertical column: GCL = ganglion cells layer; T= temporal values; F0 = foveal location; N= nasal values.

Graphic 1: Representation of the mean values of the thickness of the GCL (µm) for the subgroups studied.



Legend: GCL = ganglion cells layer; T= temporal values; F0 = foveal location; N= nasal values; G1 =no apparent aging changes; G2 = with normal aging changes; early AMD = early age-related macular degeneration; G4 = intermediate age-related macular degeneration;

Table 5: Distribution of average values of the thickness of the GCC ( $\mu\text{m}$ ) by gender and age in the study group (total values. temporal and nasal).

GCC										
total			Temporal			Nasal				
	Control	AMD	p	Control	AMD	p	Control	AMD	p	
	Mean $\pm$ sd (Min-Max)	Mean $\pm$ sd (Min-Max)		Mean $\pm$ sd (Min-Max)	Mean $\pm$ sd (Min-Max)		Mean $\pm$ sd (Min-Max)	Mean $\pm$ sd (Min-Max)		
55-64	M	77.9 $\pm$ 7.4 (57-91)	75.8 $\pm$ 6.2 (64-88)	0.153	79 $\pm$ 9.1 (52-95)	77.8 $\pm$ 7.1 (61-91)	0.145	77.1 $\pm$ 7.2 (62-87)	74.5 $\pm$ 6.6 (62-86)	0.159
	F	78.2 $\pm$ 5.5 (66-88)	75.3 $\pm$ 5.3 (64-89)	<b>0.026</b>	79.6 $\pm$ 5.8 (67-93)	75.8 $\pm$ 5.7 (66-88)	<b>0.012</b>	76.9 $\pm$ 6.1 (63-89)	74.9 $\pm$ 5.9 (58-92)	0.129
<b>p</b>		0.994	0.722		0.866	0.488		0.637	0.987	
65-74	M	77.5 $\pm$ 6.2 (65-98)	73.4 $\pm$ 5.3 (64-82)	<b>0.049</b>	79.1 $\pm$ 6 (61-92)	75.6 $\pm$ 6.8 (63-84)	0.133	76.2 $\pm$ 7.3 (66-104)	71.4 $\pm$ 4.5 (64-82)	<b>0.016</b>
	F	74.3 $\pm$ 4.2 (64-87)	73.4 $\pm$ 5.3 (59-82)	0.700	76.5 $\pm$ 5.4 (64-93)	73.8 $\pm$ 6.1 (57-84)	0.098	72.2 $\pm$ 4 (64-80)	73.1 $\pm$ 5.5 (62-83)	0.342
<b>p</b>		<b>0.021</b>	0.973		<b>0.023</b>	0.330		<b>0.016</b>	0.154	
75-84	M	72.2 $\pm$ 5.2 (61-80)	71.5 $\pm$ 7.3 (56-84)	0.869	74.5 $\pm$ 6 (60-83)	72.7 $\pm$ 7.4 (58-90)	0.341	70 $\pm$ 5.3 (59-79)	70.4 $\pm$ 7.8 (53-79)	0.495
	F	73.3 $\pm$ 5.1 (63-85)	70.8 $\pm$ 5.7 (61-82)	0.063	74.4 $\pm$ 5.4 (64-87)	70.8 $\pm$ 6.3 (58-84)	<b>0.014</b>	72.1 $\pm$ 5.5 (61-83)	70.9 $\pm$ 6.4 (58-86)	0.303
<b>p</b>		0.465	0.441		0.709	0.248		0.166	0.845	
$\geq 85$	M	76.3 $\pm$ 11.3 (56-96)	68.7 $\pm$ 7.9 (53-79)	0.058	80.9 $\pm$ 11.6 (63-97)	71.5 $\pm$ 7.6 (57-84)	<b>0.036</b>	71.7 $\pm$ 12.1 (46-93)	60.1 $\pm$ 9.1 (49-79)	0.143
	F	68.7 $\pm$ 7.5 (47-78)	71.3 (50-83)	0.913	70.2 $\pm$ 8.1 (51-83)	71.2 $\pm$ 7.6 (50-88)	0.874	67.2 $\pm$ 8.4 (43-76)	67.9 $\pm$ 7.5 (51-80)	0.834
<b>p</b>		<b>0.042</b>	0.686		<b>0.023</b>	0.780		0.169	0.509	
<b>Total</b>										
55-64		78.1 $\pm$ 6.3 (57-91)	75.5 $\pm$ 5.7 (64-89)	0.008	79.3 $\pm$ 7.2 (52-95)	76.2 $\pm$ 6.3 (61-91)	<b>0.004</b>	77 $\pm$ 6.5 (62-89)	74.7 $\pm$ 6.2 (58-92)	<b>0.031</b>
65-74		76 $\pm$ 5.5 (64-98)	73.4 $\pm$ 5.2 (59-82)	0.051	77.8 $\pm$ 5.8 (61-93)	74.3 $\pm$ 6.3 (57-84)	<b>0.004</b>	74.2 $\pm$ 6.2 (64-104)	72.7 $\pm$ 5.2 (62-83)	0.327
75-84		72.8 $\pm$ 5.2 (61-85)	71.1 $\pm$ 6.3 (56-84)	0.128	74.4 $\pm$ 5.6 (60-87)	71.4 $\pm$ 6.7 (58-90)	<b>0.009</b>	71.2 $\pm$ 5.5 (59-83)	70.7 $\pm$ 6.9 (53-86)	0.754
$\geq 85$		71.6 $\pm$ 9.7 (47-95)	69.3 $\pm$ 7.3 (50-83)	0.254	74.3 $\pm$ 10.8 (51-97)	71.3 $\pm$ 7.5 (50-88)	0.213	68.9 $\pm$ 10 (43-93)	67.4 $\pm$ 7.9 (49-80)	0.455
<b>p<sup>a</sup></b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

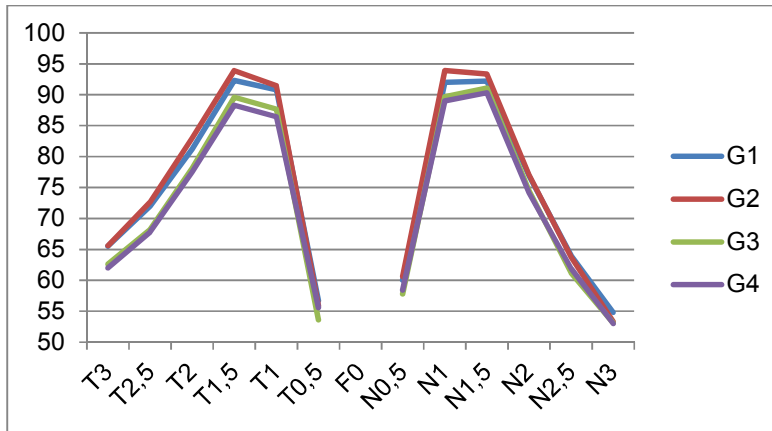
Legend: P value (Mann-Whitney U-test) in the vertical column refer to the comparison between the control group and AMD by age group. p value (Mann-Whitney U-test) in the horizontal column refer to the comparison between genders by study column group. Significant value appears in bold. % = proportion by the study group; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum. <sup>a</sup>= p values obtained in multiple comparisons among the four age groups by Kruskal Wallis test.

Table 6: Distribution of mean values of the thickness of the GCC ( $\mu\text{m}$ ) in 12 locations for groups and subgroups studied.

GCC	Control Mean $\pm$ sd (Min-Max)	AMD Mean $\pm$ -sd (Min-Max)	p	G1 n=82	G2 n=126	G3 n=85	G4 n=157	p
T3	65.7 $\pm$ 7.7 (43-89)	62.2 $\pm$ 7.8 (41-84)	<b>&lt;0.001</b>	65.5 $\pm$ 7.8 (51-89)	65.6 $\pm$ 7.7 (43-83)	62.6 $\pm$ 8.1 (43-84)	62 $\pm$ 7.7 (41-81)	<b>&lt;0.001</b>
T2.5	72.5 $\pm$ 8.4 (47-101)	67.9 $\pm$ 7.6 (45-90)	<b>&lt;0.001</b>	72 $\pm$ 8.4 (57-101)	72.6 $\pm$ 8.5 (47-95)	68.2 $\pm$ 7.7 (46-86)	67.8 $\pm$ 7.6 (45-90)	<b>&lt;0.001</b>
T2	82.3 $\pm$ 9.5 (56-112)	77.7 $\pm$ 9.2 (53-105)	<b>&lt;0.001</b>	81.2 $\pm$ 8.4 (60-112)	83 $\pm$ 10.2 (56-112)	78.1 $\pm$ 9.2 (53-102)	77.5 $\pm$ 9.2 (57-105)	<b>&lt;0.001</b>
T1.5	93.3 $\pm$ 10.1 (50-119)	88.9 $\pm$ 10.5 (58-117)	<b>&lt;0.001</b>	92.3 $\pm$ 9.4 (59-111)	93.9 $\pm$ 10.5 (50-119)	89.6 $\pm$ 10.5 (59-117)	88.3 $\pm$ 10.6 (58-114)	<b>&lt;0.001</b>
T1	91.2 $\pm$ 10.3 (52-120)	86.9 $\pm$ 9.9 (52-112)	<b>&lt;0.001</b>	90.8 $\pm$ 9.2 (65-107)	91.5 $\pm$ 10.9 (52-120)	87.7 $\pm$ 9.7 (63-112)	86.4 $\pm$ 10.1 (52-107)	<b>&lt;0.001</b>
T0.5	56 $\pm$ 11.5 (30-98)	55.1 $\pm$ 10.2 (30-86)	0.400	56.7 $\pm$ 12.3 (30-98)	55.9 $\pm$ 11.1 (34-92)	53.6 $\pm$ 10.3 (34-79)	55.6 $\pm$ 10 (30-80)	0.333
F0	-	-	-	-	-	-	-	-
N0.5	60.2 $\pm$ 10.8 (35-89)	58.3 $\pm$ 11 (33-94)	0.135	60 $\pm$ 10.5 (35-85)	60.6 $\pm$ 11.1 (39-89)	57.8 $\pm$ 11.3 (34-94)	58.4 $\pm$ 10.8 (33-87)	0.346
N1	93 $\pm$ 10.7 (41-141)	89.4 $\pm$ 10.1 (62-118)	<b>&lt;0.001</b>	92 $\pm$ 9.4 (71-110)	93.9 $\pm$ 11.5 (41-141)	89.7 $\pm$ 11.2 (62-118)	89 $\pm$ 9.2 (62-112)	<b>&lt;0.001</b>
N1.5	92.9 $\pm$ 10.1 (52-120)	90.6 $\pm$ 10.7 (57-122)	<b>0.04</b>	92.2 $\pm$ 8.9 (70-110)	93.3 $\pm$ 11 (52-120)	91.1 $\pm$ 12 (57-122)	90.3 $\pm$ 10 (62-112)	0.174
N2	76.9 $\pm$ 10.1 (37-106)	74.4 $\pm$ 10.1 (44-112)	<b>0.008</b>	76.9 $\pm$ 9.4 (54-97)	77.1 $\pm$ 10.7 (37-106)	74.5 $\pm$ 9.7 (44-94)	74.1 $\pm$ 10.2 (46-112)	<b>0.035</b>
N2.5	63.8 $\pm$ 8.6 (36-94)	61.7 $\pm$ 9.5 (23-107)	<b>0.015</b>	64 $\pm$ 7.6 (46-79)	63.7 $\pm$ 9.3 (36-94)	61.2 $\pm$ 8.3 (23-76)	61.9 $\pm$ 10.1 (39-107)	0.108
N3	54 $\pm$ 7.9 (34-80)	52.7 $\pm$ 8.1 (34-84)	0.070	54.8 $\pm$ 7.6 (39-73)	53.3 $\pm$ 8.2 (34-80)	53.1 $\pm$ 7.3 (36-73)	53 $\pm$ 8.5 (34-84)	0.184
Tota I	75.2 $\pm$ 6.7 (47-98)	72.1 $\pm$ 6.6 (50-89)	<b>&lt;0.001</b>	74.9 $\pm$ 5.6 (61-87)	76.4 $\pm$ 7.3 (47-98)	72.3 $\pm$ 6.7 (53-88)	72 $\pm$ 6.5 (50-89)	<b>&lt;0.001</b>
Tota I T	76.8 $\pm$ 7.2 (51-97)	73.1 $\pm$ 6.9 (50-91)	<b>&lt;0.001</b>	76.4 $\pm$ 6.2 (60-93)	77.1 $\pm$ 7.8 (51-97)	73.3 $\pm$ 7 (57-91)	73 $\pm$ 7 (50-90)	<b>&lt;0.001</b>
Tota I N	73.5 $\pm$ 7.2 (43-104)	71.2 $\pm$ 7.2 (49-92)	<b>0.004</b>	73.3 $\pm$ 6 (61-88)	73.6 $\pm$ 8 (43-104)	71.2 $\pm$ 7.3 (49-86)	71.1 $\pm$ 7.1 (51-92)	<b>0.019</b>

Legend: Legend: Left column P value (Mann-Whitney U-test) refer to the comparison between the control group and early/intermediate AMD by study locals. Right p value (Kruskal-Wallis) refer to the comparison between 4 subgroups; G1 =no apparent aging changes; G2 = with normal aging changes; early AMD = early age-related macular degeneration; G4 = intermediate age-related macular degeneration; Significant value appears in bold. n = absolute frequency % = proportion by the study group; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum. Vertical column: GCC = ganglion cells complex; Vertical column: GCL = ganglion cells layer; T= temporal values; F0 = foveal location; N= nasal values.

Graphic 2: Graphic representation of the mean values of the GCC thickness ( $\mu\text{m}$ ) for the subgroups studied.

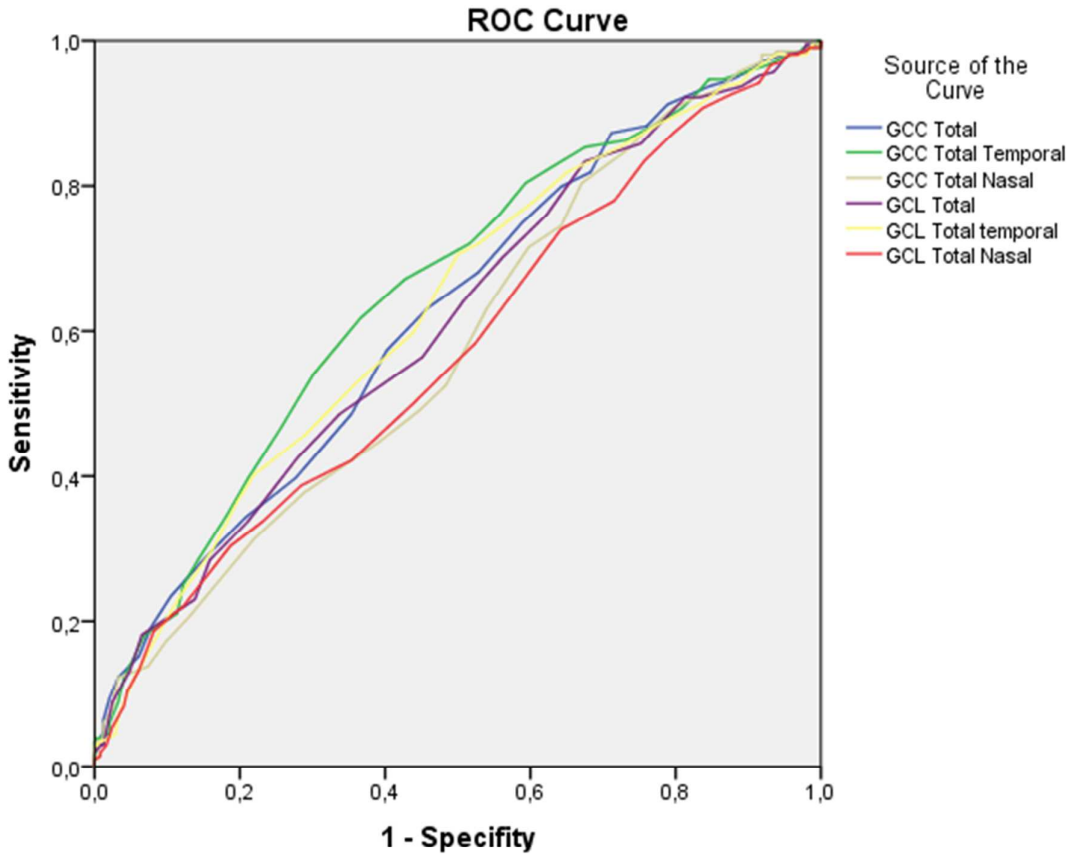


Legend: GCC = ganglion cells complex; T= temporal values; F0 = foveal location; N= nasal values; G1 =no apparent aging changes; G2 = with normal aging changes; early AMD = early age-related macular degeneration; G4 = intermediate age-related macular degeneration;

Table 7: AUC Values for the 6 different segmentations.

Six different segmentations	Área	p	CI 95%	
			Inferior Limit	Superior Limit
GCC Total	,622	,000	,570	,673
GCC Total Temporal	,654	,000	,603	,704
GCC Total Nasal	,579	,004	,527	,632
GCLTotal	,609	,000	,557	,661
GCL total Temporal	,628	,000	,576	,679
GCL Total Nasal	,572	,009	,518	,625

Graphic 3: ROC Curve with 6 different segmentations.



Diagonal segments are produced by ties.

View Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60