



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

25

PERGUNTAS & RESPOSTAS

SOBRE INFLAMAÇÃO
DA RETINA
E DA COROIDE



VERSO
CAPA

25

PERGUNTAS & RESPOSTAS SOBRE INFLAMAÇÃO DA RETINA E DA COROIDE

Coordenadores

Furtado MJ, Leal I, Nogueira V, Quintão T



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

Fevereiro 2025

25 PERGUNTAS E 25 RESPOSTAS sobre Inflamação da Retina e da Coroide

Editor:

AOGER - Associação de Oftalmologistas para o Estudo da Retina

Título:

25 Perguntas e 25 Respostas Sobre Inflamação da Retina e da Coroide

Autor:

GER - Grupo de Estudos da Retina, Portugal

Coordenadores:

Furtado MJ, Leal I, Nogueira V, Quintão T

Data de publicação:

Fevereiro 2025

Copyright © 2025, Associação de Oftalmologistas para o Estudo da Retina

All rights reserved

ISBN:

978-989-35574-1-9

O apoio editorial, na forma de redação médica e assistência de edição para preparação do manuscrito, foi financiado pela Roche. A Roche não teve qualquer envolvimento na redação do manuscrito ou na decisão de submetê-lo para publicação.

O conteúdo de cada resposta e os direitos ou autorização para publicação de imagens assim como a decisão de respeitar ou não o acordo ortográfico são da responsabilidade dos respetivos autores.

Este documento deve ser citado:

Furtado MJ, Leal I, Nogueira V, Quintão T

25 Perguntas e Respostas sobre Inflamação da Retina e da Coroide. GER - Grupo de Estudos da Retina, Portugal. 2025

ÍNDICE

Prefácio	7
Vanda Nogueira	
1 Como se define e classifica a inflamação da retina e da coroide?	9
Maria Franca, Sara Geada, João Pedro Marques	
2 Quais são os sintomas sugestivos de inflamação da retina e da coroide?	15
Maria Filipa Madeira, Maria Picoto	
3 Quais os sinais de inflamação da retina e da coroide no exame oftalmológico?	17
Patrícia Barros da Silva, Rita Pinto Proença e Ana Luísa Basílio	
4 Qual a abordagem multimodal recomendada na avaliação inicial de um doente com inflamação da retina e da coroide?	25
Cristina Fonseca, Telma Machado	
5 Qual o estudo sistémico recomendado na avaliação inicial de um doente com inflamação da retina e da coroide?	31
Ana Faria Pereira, Cláudia Oliveira Ferreira	
6 Quais as principais causas infecciosas de inflamação da retina e da coroide?	39
Vanda Nogueira, Marco Liverani	
7 Quais as principais causas não infecciosas de inflamação da retina e da coroide?	47
Miguel Ruão, João Alves Ambrósio, Pedro Cardoso Teixeira	
8 Qual a classificação e causas mais frequentes de vasculite retiniana?	53
Inês Figueiredo, Cláudia Farinha	
9 Qual a classificação e formas mais frequentes dos Síndromes Inflamatórios Coriorretinianos?	59
Pedro Moreira Martins, Sofia Fonseca	

- 10 Quais as doenças coriorretinianas não inflamatórias que se podem apresentar com manifestações de inflamação da retina e da coroide?** 67
Margarida Queirós Dias, Pedro Nuno Pereira, Rufino Silva
- 11 Qual o papel do OCT na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?** 73
Beatriz Costa Vieira, Maria João Furtado
- 12 Qual o papel do estudo angiográfico na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?** 83
Susana Penas, Ana Catarina Pedrosa
- 13 Qual o papel do OCT-A na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?** 89
Guilherme Almeida, Júlio Brissos, Sandra Barrão
- 14 Qual o papel da autofluorescência do fundo ocular na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?** 95
Nuno Cruz, Cristina Fonseca, Maria Luz Cachulo
- 15 Qual o papel das imagens de campo ultra amplo na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?** 103
Rafael Whitfield, Sofia Mano, Inês Leal
- 16 Qual o papel da ecografia na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?** 109
Filomena Pinto, Vasco Lobo, José Henriques
- 17 Quais são as principais complicações da inflamação da retina e da coroide?** 115
Filipa Gomes Rodrigues, Marco Liverani
- 18 Quais os biomarcadores com valor prognóstico na inflamação da retina e da coroide?** 121
Bruno Dias, Sara Vaz-Pereira

19 Qual o papel da corticoterapia intravítrea e periocular no tratamento da inflamação da retina e da coroide?	127
Afonso Murta, Rita Flores	
20 Qual o papel dos anti-VEGFs intravítreos no tratamento da inflamação da retina e da coroide?	131
Pedro Mota-Moreira, António Ferrão-Mendes, Ângela Carneiro	
21 Qual o papel da vitrectomia na inflamação da retina e da coroide?	139
Nuno Gouveia, João Nascimento, João Figueira	
22 Qual o papel do LASER no tratamento da inflamação da retina e da coroide?	143
Bruno Barbosa Ribeiro, Angelina Meireles	
23 Quais os doentes com inflamação da retina e da coroide candidatos a terapêutica imunomoduladora sistémica?	149
Catarina Barão, Sofia Pinheiro, Rita Proença, Rita Anjos	
24 Como classificar e diagnosticar uma endoftalmite?	153
Teresa Quintão, Madalena Sousa Gonçalves, Susana Morais Pina	
25 Como tratar uma endoftalmite?	159
Rita Rodrigues, Ana Gama-Castro, Manuel Falcão	
Autores e afiliações	163

PREFÁCIO

As doenças inflamatórias oculares constituem um grupo de patologias muito variado e que afecta frequentemente o segmento posterior do olho. Embora menos frequentes do que outras patologias retinianas (como a retinopatia diabética e a degenerescência macular da idade), o seu impacto pessoal, social e económico são muito elevados, sendo responsáveis por até 20% dos casos de cegueira na Europa, a maioria em indivíduos jovens.

O mundo da inflamação ocular tem evoluído muito nos últimos anos. A capacidade de avaliação e caracterização da doença, da sua actividade, gravidade e complicações é hoje em dia muito superior, ajudado pelo desenvolvimento das ferramentas de análise multimodal da retina e da coroide. Também a terapêutica evoluiu. Por um lado, temos mais opções (tanto locais como sistémicas), por outro aumentou muito a evidência científica de qualidade, permitindo uma selecção mais objectiva e fundamentada das estratégias de tratamento. Está, portanto, ao nosso dispor a possibilidade de avaliar e tratar melhor. Torna-se assim fundamental que o oftalmologista (e sobretudo o que se dedica às doenças do segmento posterior), conheça bem a patologia inflamatória ocular. Os seus sinais, as suas variedades, as suas peculiaridades, o seu perfil de resposta ao tratamento, a sua habitual evolução, os seus sinais de alarme. A familiarização com estes fatores vai fazer a diferença nos cuidados prestados e reflectir-se positivamente na qualidade de vida dos doentes e no seu prognóstico visual.

Este livro não pode por isso ser mais relevante. Traz-nos uma compilação da informação actual num formato de pergunta/resposta, que já conhecemos bem e que se mostrou vencedor. As perguntas reflectem as dúvidas como elas surgem no dia-a-dia. As respostas fornecem informação trabalhada por oftalmologistas experientes, em textos de fácil leitura. Um livro funcional, que esclarece questões atuais e que trará certamente um contributo importante na formação contínua dos oftalmologistas.

Vanda Nogueira

1 Como se define e classifica a inflamação da retina e da coroide?

Maria Franca, Sara Geada, João Pedro Marques

O termo uveíte abrange um grupo heterogéneo de doenças com diversas etiologias e mecanismos fisiopatológicos, constituindo a principal causa de inflamação da retina e da coroide. Uveíte significa inflamação da úvea, que compreende a íris, o corpo ciliar e a coroide. No entanto, o processo inflamatório também pode estender-se a estruturas adjacentes, como o vítreo, a retina, o nervo ótico e os vasos sanguíneos. As uveítes são das principais causas de perda visual irreversível a nível mundial.¹ Nos Estados Unidos da América e na Europa, a prevalência estimada varia entre 38 e 370 por 100.000 casos por ano e manifesta-se predominantemente entre os 20 e os 60 anos.²

Em 2005, foi estabelecida uma terminologia oficial, designada *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN), destinada à classificação das uveítes com base nas suas características anatómicas, início, duração e evolução.^{3,4} No que diz respeito à sua localização anatómica, a classificação SUN divide as uveítes em quatro categorias principais, conforme o local primariamente afetado: anterior, intermédia, posterior e panuveíte (Tabela 1).

Tabela 1 | Classificação anatómica das uveítes

Tipo	Localização	Inclui
Uveíte anterior	Câmara anterior	Irite Iridociclite Ciclite anterior
Uveíte intermédia	Vítreo	<i>Pars Planitis</i> Ciclite posterior Hialite
Uveíte posterior	Retina ou coroide	Coroidite Retinite Coriorretinite Retinocoroidite Neurorretinite
Panuveíte	Câmara anterior, vítreo, retina, coroide	

Adaptado de Jabs Da, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005

O presente capítulo foca-se na inflamação do segmento posterior, que engloba a retina e a coroide. Este tipo de inflamação pode manifestar-se como diversas entidades clínicas, descritas consoante as áreas predominantemente envolvidas, sendo que o nome é definido pelo local primariamente afetado: coroidite (coroide), retinite (retina), coriorretinite (afeção primária da coroide, seguida pela retina), retinocoroidite (afeção primária da retina, seguida pela coroide) e neurorretinite (disco ótico e retina). Pode também ocorrer vasculite retiniana.

Esta inflamação provoca alterações estruturais, resultando em lesões que são descritas de acordo com o seu tamanho, cor, aspeto (como, por exemplo, bem delimitadas, geográficas, entre outros) e na sua relação anatómica com os marcos do polo posterior. Especificamente, a retinite pode dividir-se em focal, multifocal e difusa. As coroidites dividem-se em coriocalilarites e coroidites estromais que, por sua vez, também podem ser focais, multifocais e difusas. A neurorretinite caracteriza-se por inflamação do disco ótico e pelo envolvimento da retina, podendo apresentar um sinal característico em estrela macular (depósitos de exsudados nas camadas das fibras de Henle). As vasculites podem ser oclusivas ou não oclusivas e serem sobretudo venosas, arteriais ou capilares. A Fig. 1 ilustra exemplos destas alterações.

É relevante salientar que as alterações estruturais da região posterior do olho, consequentes de uveítes anteriores ou intermédias, tais como edema macular, edema do disco ótico e neovascularização da retina ou da coroide, não são diagnósticas de uveíte posterior.

A inflamação pode ter origem infecciosa ou inflamatória, estando frequentemente associada a doenças sistémicas. Assim, é fundamental realizar um exame completo, tanto ocular, para classificar a inflamação, como sistémico, para identificar possíveis causas subjacentes. A localização anatómica da inflamação e os dados obtidos na história clínica e no exame objetivo, direcionam o estudo complementar e o tratamento. Estes tópicos serão abordados nos capítulos seguintes.

Relativamente ao *timing* da atividade inflamatória, foram definidas três terminologias relacionadas com o início, a duração e a evolução da inflamação (tabela 2). O início pode ser súbito ou insidioso. A duração pode ser limitada ou persistente, quando ultrapassa os três meses. Relativamente à evolução, pode ser aguda, recorrente ou crónica.

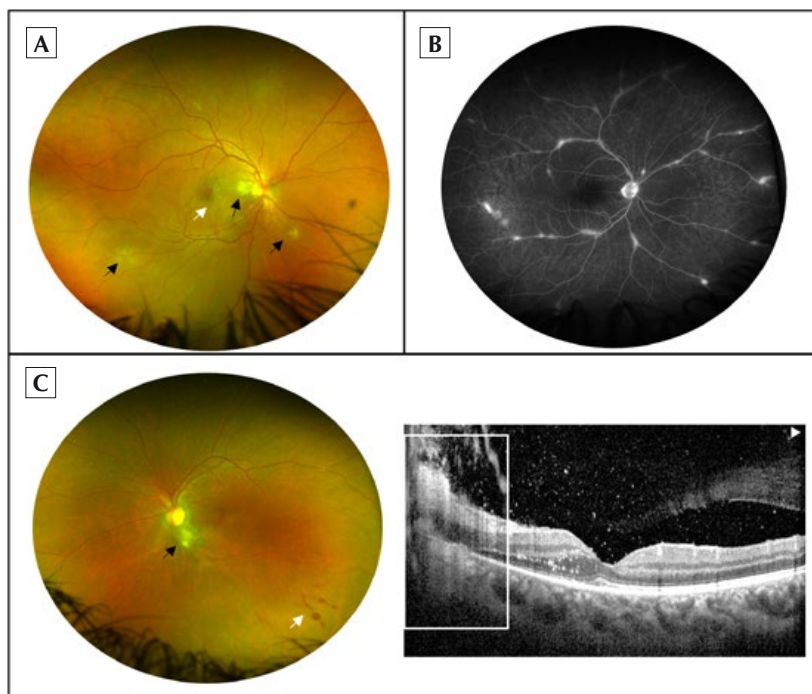


Fig. 1 (A) Retinografia *ultrawidefield* a exemplificar neurorretinite com estrela macular (seta branca) e retinite multifocal (setas pretas), num doente com uveíte posterior secundária a infeção por Bartonella; (B) Angiografia fluoresceínica a mostrar vasculite oclusiva, num doente com Doença de Eales (C) Retinografia *ultrawidefield* e Tomografia de Coerência Ótica (OCT) a exemplificar retinocoroidite focal (seta preta), vasculite (seta branca) e vitrite, num doente com uveíte posterior secundária a infeção por toxoplasmose.

A inflamação ocular também pode ser classificada de acordo com as suas características clínicas. A gravidade da inflamação pode influenciar a sua categorização e o prognóstico. A afeção unilateral ou bilateral pode ser mais característica de certas entidades clínicas. As características das lesões (focais, multifocais, difusas) também podem ajudar a guiar o diagnóstico. A distinção clínica entre granulomatosa ou não granulomatosa ainda se usa, apesar de poder não corresponder necessariamente à descrição histológica, mas podendo estar associada ao estadió de doença.

Tabela 2 | *Timing da atividade inflamatória*

Início	Súbito	
	Insidioso	
Duração	Limitada	≤ 3 meses
	Persistente	> 3 meses
Evolução	Aguda	Aparecimento súbito e duração limitada
	Recorrente	Episódios repetidos separados por períodos de inatividade sem tratamento com mais de 3 meses de duração
	Crônica	Uveíte persistente com recorrência em menos de 3 meses depois de descontinuar o tratamento

Adaptado de: Jabs Da, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005

Adicionalmente, foi desenvolvida uma terminologia para a classificação e monitorização da atividade inflamatória (Tabela 3).

Tabela 3 | *Classificação e monitorização da atividade inflamatória*

Termo	Definição
Inativa	Células de grau 0*
Atividade em agravamento	Aumento de dois graus no nível de inflamação (ex.: células de câmara anterior ou haze vítreo) ou aumento de 3+ para 4+
Atividade em melhoria	Diminuição de dois graus no nível de inflamação (ex.: células de câmara anterior ou haze vítreo) ou diminuição para o grau 0
Remissão	Doença inativa por 3 meses ou mais após descontinuação de terapêutica ocular

* Aplica-se à inflamação da câmara anterior

Adaptado de: Jabs Da, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;

Em conclusão, a correta definição e classificação da inflamação da retina e da coroide é essencial para um tratamento eficaz e para a prevenção de complicações visuais graves, uma vez que doenças com características semelhantes podem ter diferentes prognósticos e abordagens terapêuticas.

Referências

1. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: A Potentially Blinding Disease. *Ophthalmologica* [Internet]. 2004 Jul 6;218(4):223–36. Available from: <https://doi.org/10.1159/000078612>
2. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2018 Jan 2;26(1):2–16. Available from: <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713>
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep 1;140(3):509-16.
4. Jabs DA, Dick A, Doucette JT, Gupta A, Lightman S, McCluskey P, et al. Interobserver Agreement Among Uveitis Experts on Uveitic Diagnoses: The Standardization of Uveitis Nomenclature Experience. *Am J Ophthalmol*. 2018 Feb 1;186:19-24.

2 Quais são os sintomas sugestivos de inflamação da retina e da coroide?

Maria Filipa Madeira, Maria Picoto

A inflamação do segmento posterior, resultante da infiltração celular e quebra da barreira hematorretiniana (fisiopatologia), traduz-se por vitrite, vasculite e coriorretinite (clínica).

- A vitrite pode ser assintomática ou manifestar-se por miodesopsias que, em número significativo, causam turvação da visão e redução da acuidade visual.
- A vasculite isolada é frequentemente assintomática. Os sintomas surgem quando associada a uveíte intermédia e panuveíte (miodesopsias, perda de visão) ou complicada de oclusão arterial e venosa (perda de campo visual).
- A coriorretinite peripapilar ou macular pode diminuir a visão abruptamente. Se insidiosa, pode causar escotomas, positivos ou negativos, metamorfópsia ou micrópsia. Raramente, pode associar-se a fotópsias.^{1,2}

Ao contrário da inflamação do segmento anterior, a dor está notoriamente ausente, excepto em caso de *spillover* ou panuveíte.²

Na presença de turvação ou diminuição da visão, importa determinar se esta resulta da inflamação do segmento posterior (diretamente) ou das suas complicações (indiretamente). Papilite, edema macular cistóide, membrana neovascular, membrana epirretiniana, fibrose subretiniana e descolamento de retina são alterações estruturais que, pese embora inespecíficas para a localização anatómica da uveíte, devem ser pesquisadas.¹

A alteração dos referidos sintomas também é valorizável. Se a acuidade visual está gravemente diminuída, o doente inicialmente incapaz de visualizar as miodesopsias, poderá apenas referir a sua presença após melhoria com instituição terapêutica. Já o incremento de flutuadores ou da perturbação visual poderá sinalizar agravamento da inflamação, condensação vítrea ou hemovítreo.³

A revisão por órgãos e sistemas que deve acompanhar a anamnese do doente com inflamação do segmento posterior pode identificar sintomas extraoculares, que ajudam no diagnóstico diferencial de causas sistémicas. Exemplos incluem cefaleias e surdez (Vogt-Koyanagi-Harada [VKH], sarcoidose), parestesias

e fraqueza (esclerose múltipla), aftas orais e/ou genitais (Behçet), tosse e dispneia (sarcoidose, tuberculose), entre outros.³

Já no exame objetivo, importa quantificar a diminuição da acuidade visual ao longe para futura comparação após a instituição terapêutica. Apesar da escala de Snellen ser o método mais frequentemente utilizado, apresenta pouca sensibilidade na baixa visão. Nomeadamente, não existe linha entre 1/10 e 2/10 e há poucas letras nas linhas acima de 2/10. Por este motivo, alguns autores apontam a escala ETDRS, linear e contínua, como preferencial no doente com inflamação do segmento posterior. A melhoria da visão para perto é um indicador mais precoce (em relação à visão para longe) do sucesso terapêutico, particularmente no edema macular crónico.³

Em resumo, a apresentação da inflamação da retina e da coróide é tipicamente indolor, manifestando-se por miodesópsias, turvação da acuidade visual (vitrite), perda de visão e fotópsias (vasculite, corioretinite).

Referências

1. Andrew D, Okada A, Forrester J. Practical Manual of Intraocular Inflammation. 1st ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008. p. 17–33.
2. Duplechain A, Conrady CD, Patel BC, Baker S. Uveitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31082037>
3. Nussenblatt RB. Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2010. p. 37–38.

3 Quais os sinais de inflamação da retina e da coroide no exame oftalmológico?

Patrícia Barros da Silva, Rita Pinto Proença, Ana Luísa Basílio

INTRODUÇÃO

A inflamação da retina e da coroide fazem parte do espectro de apresentação das uveítes posteriores e panuveítes. Podem apresentar-se na forma de retinite, coroidite, vasculite, coriorretinite, retinocoroidite e neurorretinite, de acordo com o local primário de inflamação. São patologias frequentemente observadas em doenças oculares imunomediadas, infecciosas e vasculares.

Objetivo: Identificar e descrever os principais sinais clínicos de inflamação da retina e da coroide observados em diferentes patologias e correlacionar com os principais grupos de diagnóstico diferencial.

Sinais Inflamatórios

Retinite: Opacidades esbranquiçadas, com bordos mal definidos devido ao edema circundante (Fig.1 e Fig.2). Os bordos tornam-se mais definidos com a sua resolução. Pode classificar-se em focal, multifocal, geográfica ou difusa, consoante a sua distribuição espacial. Podem envolver tanto a retina periférica como o polo posterior.

Coroidite: Nódulos amarelados e arredondados (Fig.2, Fig.3 e Fig.4). Pode classificar-se em focal, multifocal, geográfica ou

Tabela 1 | Características de Retinite e de Coroidite²

Retinite	Coroidite
Manchas esbranquiçadas	Manchas amareladas
Margens mal definidas	Margens relativamente bem definidas
Superficial	Profunda (sob vasos da retina)
Geralmente observa-se uma margem que progride	Lesão difusa circunscrita
Geralmente com vitrite grave	Vitrite leve a moderada

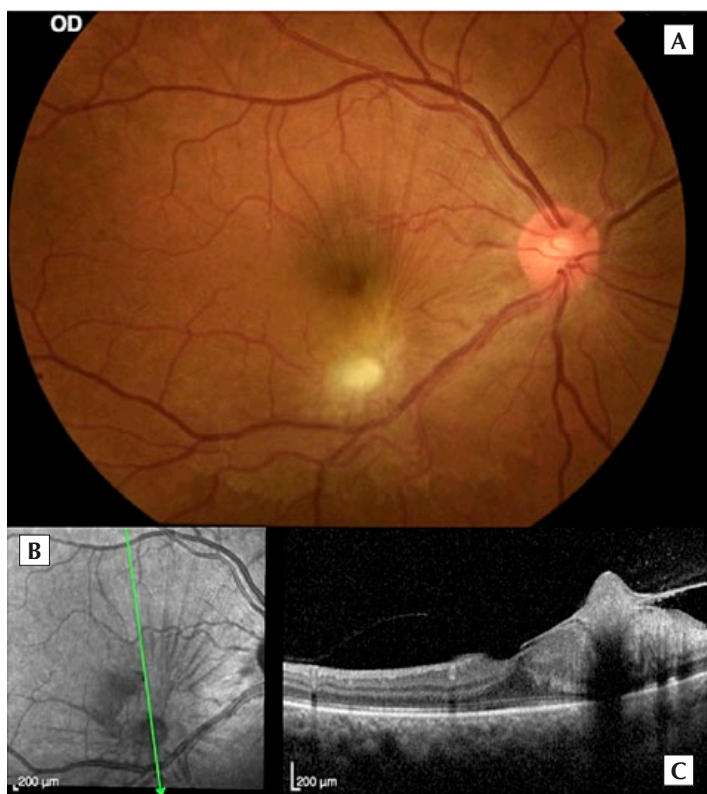


Fig. 1 | Retinite fúngica focal. (A) retinografia com foco de retinite; (B) imagem *redfree*; (C) OCT com imagem correspondente ao foco de retinite focal.

difusa, consoante a sua distribuição espacial. Ocorre mais frequentemente no polo posterior. Com a cronicidade deixam cicatrizes pigmentadas (Fig.3).^{1,2}

Vasculite³: Embainhamento vascular amarelado ou acinzentado (Fig.5 e 6). Pode ser a manifestação primária ou ser secundária a um processo de retinite. Muitas vezes está associada a hemorragias e/ ou fenómenos oclusivos vasculares. Fenómenos quiescentes de vasculite podem ser detetados sob a forma de cicatrizes e/ou vasos fantasma.



Fig. 2 | Neurorretinite a *Bartonella henselae*. Visualiza-se edema do disco ótico, focos de coroidite (setas verdes) e um foco de retinite (seta azul).

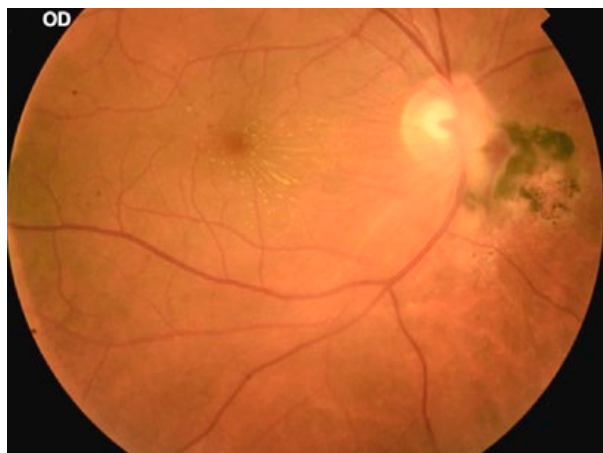


Fig. 3 | Coriorretinite a *Toxoplasma gondii*. Foco de coroidite focal ativo sobre cicatriz associado a edema macular.

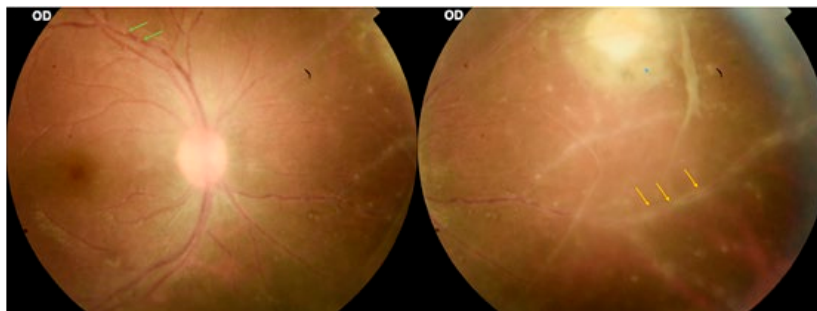


Fig. 4 | Coriorretinite multifocal a *Toxoplasma gondii*. Múltiplos focos de retinite; flebite (setas amarelas); arterite de Kyrleis (setas verdes); coroidite (seta azul).

- Periarterite – artérias afetadas (Fig.6);
- Arterite de Kyrleis – subtipo de arterite, em que são visíveis placas esbranquiçadas sobre as arteríolas, segmentadas, semelhantes a placas de arteriosclerose (Fig.4). Mais frequentemente associada a toxoplasmose.
- Periflebite – veias afetadas (mais comum) (Fig.5 e 6).

Outros sinais que podemos encontrar à fundoscopia

Envolvimento da mácula:

- Edema macular (Fig.3)
- Descolamento seroso da retina neurosensorial
- Oclusões vasculares venosas e arteriais
- Exsudados maculares – estrela macular (Fig.3)

Envolvimento do nervo ótico: Neurorretinite

- Edema do disco ótico (Fig.2)
- Exsudados duros junto ao nervo ótico

Diagnóstico Diferencial

A Tabela 2 resume as patologias mais comuns e importantes para o estabelecimento do diagnóstico diferencial, de acordo com os achados no exame objetivo.^{4,5}

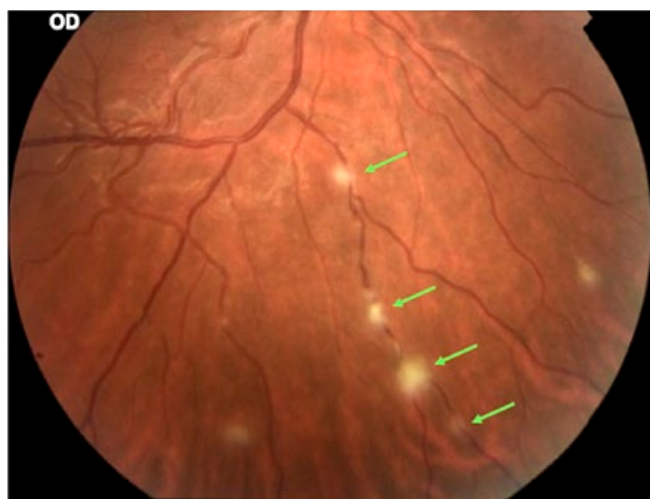


Fig. 5 | Vasculite a *Mycobacterium tuberculosis*. Focos de flebite num ramo da veia temporal inferior (setas).



Fig. 6 | Vasculite mista a sarcoidose. Focos de flebite (setas verdes) e de arterite (setas azuis).

Tabela 2 | Diagnósticos diferenciais de acordo com os achados clínicos⁵

Sinal à Fundoscopia	Diagnóstico Diferencial	
Retinite focal	Toxoplasmose, cisticercose, síndrome mascarada	
Retinite multifocal	Sífilis, herpes simples, citomegalovírus, sarcoidose, síndrome mascarada, meningococos, candidíase	
Coroidite Focal	Toxocaríase, toxoplasmose, nocardiose, síndrome mascarada, tuberculose	
Coroidite multifocal	Histoplasmose, sarcoidose, <i>Birdshot</i> , sífilis, síndrome mascarada, Vogt-Koyanagi-Harada, coroidite serpiginosa	
Vasculite	Artérias	Necrose retiniana aguda (ARN), lúpus eritematoso sistêmico (LES), poliarterite nodosa, sífilis, necrose retiniana externa progressiva (PORN), herpes simplex, varicela zoster, granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg Strauss)
	Veias	Doença de Eales, sarcoidose, esclerose múltipla, tuberculose, <i>Birdshot</i> , HIV, Behçet
	Ambas	Angeíte <i>frosted branch</i> , toxoplasmose, policondrite recidivante, granulomatose com poliangeíte (Wegener), doença de Crohn
Neurorretinite	Bartonelose, rickettsiose, leptospirose, vírus Epstein Barr, hepatite B, toxoplasmose, toxocaríase, histoplasmose	

CONCLUSÃO

O exame objetivo organizado, rigoroso e esquematizado das manifestações clínicas e oftalmoscópicas é importante para orientar o diagnóstico das doenças inflamatórias da retina e coróide, permitindo selecionar exames complementares para um diagnóstico eficaz.

Referências

1. Salmon F. Jea. Kanski's Clinical Ophthalmology. 9th ed: Elsevier; 2020. 420-40 p.
2. de Parisot A, Kodjikian L, Errera MH, Sedira N, Heron E, Pérard L, Cornut PL, Schneider C, Rivière S, Ollé P, Pugnet G, Cathébras P, Manoli P, Bodaghi B, Saadoun D, Baillif S, Tieulie N, Andre M, Chiambaretta F, Bonin N, Bielefeld P, Bron A, Mouriaux F, Bienvenu B, Vicente S, Bin S, Broussolle C, Decullier E,

- Sève P; ULISSE group. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*. 2017 Jun;178:176-185.
3. Ali A, Ku JH, Suhler EB, Choi D, Rosenbaum JT. The course of retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(6):785-9.
 4. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(12):1254-64.
 5. Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis - Fundamentals and Clinical Practice. 4th ed: Elsevier; 2010.

Direitos de Imagem

Imagens originais, de doentes observados no Serviço de Oftalmologia da Unidade Local de Saúde de São José.

4 Qual a abordagem multimodal recomendada na avaliação inicial de um doente com inflamação da retina e da coróide?

Cristina Fonseca, Telma Machado

A forma mais simples, mas essencial de classificar a inflamação intraocular é através da identificação do local primário desta. Classicamente, de acordo com os critérios do grupo de trabalho SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*), a presença de inflamação cujo local primário seja a retina ou a coróide, classifica-se como uma uveíte posterior.¹

Na avaliação clínica de um doente com uveíte posterior, após uma detalhada e cuidada história clínica e observação oftalmológica, na maioria dos casos é necessário complementar o estudo do doente com a realização de exames complementares de diagnóstico. O termo imagiologia multimodal não é mais que a colecção de dados através do uso de mais de um tipo de modalidade de imagem e a sua correlação subsequente.

A documentação objectiva de achados pela fotografia do fundo, através da retinografia, especialmente da imagiologia de campo alargado (*widefield* e *ultrawidefield*) é de extrema importância dada a capacidade de captar numa única imagem, centrada na fóvea, uma grande área do fundo ocular, no caso das imagens de *ultrawidefield* (UWF), até 200 graus.^{2,3} Estas imagens permitem quantificar e localizar lesões coroideais, retinianas e coriorretinianas ao longo do tempo bem como correlacionar com os achados da observação fundoscópica. Esta tecnologia pode ser aplicada em diferentes modalidades de imagem como a autofluorescência do fundo (FAF), a angiografia fluoresceínica (AF) e a angiografia com verde de indocianina (ICGA). Uma grande vantagem dos sistemas de imagem UWF é a captação de imagens da retina periférica em pupilas não dilatadas ou pouco midriáticas por sinéquias posteriores ou irite.^{2,3} Além disso, dada a utilização de espelhos parabólicos, as retinografias UWF permitem obter informação sobre o vítreo, nomeadamente características da vitrite e avaliação/ quantificação do *haze* vítreo, com forte correlação com a avaliação clínica.^{2,3} A imagem UWF adquire

da é pseudo cor, que tem vantagem ao permitir identificar mais facilmente lesões da retina externa e da coroideia, particularmente na periferia.²

A autofluorescência do fundo (FAF) é realizada através de *confocal scanning laser ophthalmoscopy* (cSLO), um feixe de luz azul 488 nm, que permite avaliar a fluorescência natural da retina que se deve primordialmente à lipofuscina e melanolipofuscina, apresentando-se como um mapa funcional das células do epitélio pigmentado da retina (EPR).^{2,3} Os padrões de hiperautofluorescência podem ocorrer por aumento da produção de lipofuscina, acumulação de material autofluorescente subretiniano e perda da rodopsina pelos fotorreceptores. Na maioria dos casos de uveítes posteriores, a hiperautofluorescência decorre principalmente do último mecanismo, com degenerescência dos fotorreceptores e perda da rodopsina. Padrões de hipoautofluorescência decorrem por perda dos fluoróforos do EPR ou bloqueio desta autofluorescência por material anterior ao EPR.^{2,4} Qualquer uveíte posterior de etiologia infecciosa ou não infecciosa que envolva a retina externa e a coriocapilar deverá ser avaliada com utilização da FAF pelo papel fundamental desta modalidade de imagem na caracterização/ delimitação da actividade das lesões. A sua utilização é também útil, embora menos expressiva pela localização mais profunda das lesões, nos casos das coroidites estromais.

A angiografia fluoresceínica (AF) é um exame de extrema relevância em uveítes posteriores, especialmente pela sua capacidade única de avaliar as estruturas mais superficiais, tais como o tipo e calibre dos vasos afectados (vénulas, arteríolas e/ ou capilares), presença de derrame (*leakage*) vascular, derrame do nervo óptico, edema macular cistóide, áreas de não perfusão capilar, neovascularização coroideia e retiniana e oclusões vasculares arteriais ou venosas.^{2,5,6} Além disto, existem patologias com padrões mais ou menos distintivos na AF, que ajudam no diagnóstico diferencial tais como na retinocoroidite de *Birdshot* ou na doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).^{5,6} A utilização da tecnologia UWF à AF acrescenta uma mais-valia no estudo da perfusão e *leakage* periféricos.²

A angiografia com verde de indocianina (ICGA), tem como principal vantagem a obtenção de informação sobre a coroideia, camada não facilmente avaliada nas restantes modalidades de exames complementares. O principal padrão observado na ICGA nas

uveítes posteriores é a presença de áreas ou focos de hipofluorescência que resultam da não perfusão da coriocapilar ou do bloqueio da fluorescência resultante da presença de infiltrados/ granulomas estromais da corioideia (*hypofluorescent dark dots*).^{5,6} A ICGA tem um papel fundamental na avaliação das coroidites estromais como a retinocoroidite de *Birdshot*, VKH, oftalmia simpática ou uveítes granulomatosas como a sarcoidose ou a tuberculose.^{5,6} A não perfusão da coriocapilar é também claramente demonstrada através do aparecimento de lesões placóides/ multifocais confluentes hipofluorescentes em patologias como a APMPPE (*Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy*) ou coroidite serpiginosa.^{5,6} A ICGA permite igualmente avaliar a evolução da actividade da doença e a monitorização do tratamento.

A tomografia de coerência óptica (OCT) é a ferramenta mais importante na avaliação multimodal de um doente com uveíte posterior, nomeadamente o SD (*spectral domain*)-OCT. É utilizado para detecção, caracterização e monitorização do edema macular, avaliação da superfície vítreo-macular e da organização da retina.²⁻⁴ Permite igualmente avaliar a corioideia, especialmente com a utilização da tecnologia EDI (*enhanced depth imaging*) e *swept-source* (SS), que consegue maior resolução e rapidez na aquisição da imagem, bem como captação de imagens da corioideia mais profunda e interface esclero-corioideia.²⁻⁴ A celularidade vítrea pode também ser documentada pelo SD-OCT através da presença de células inflamatórias (pontos hiperreflectivos) no vítreo posterior, apesar da quantificação ser determinada pelo exame clínico.²

As tecnologias de OCT-EDI e SS permitem medir a espessura da corioideia, o que em patologias com envolvimento corioideu estromal, especialmente retinocoroidite de *Birdshot*, VKH, oftalmia simpática, sarcoidose ou tuberculose pode servir como marcador não invasivo da actividade da doença.^{2,4}

O OCTA (OCT-angiografia) é uma modalidade de imagiologia multimodal relativamente recente que permite obter informação sobre a circulação retiniana e corioideia sem injeção de contraste.^{2,4} A utilidade do OCT-A na prática clínica em uveítes não está totalmente estabelecida, mas prende-se principalmente com a avaliação das coriocapilarites.⁴ Esta modalidade de exame terá eventualmente um papel na monitorização e *follow-up* das áreas de *drop-out* vascular sem necessidade de exames repetidos com injeção de contraste.⁴ Outro papel relevante é a detecção e *follow-up*

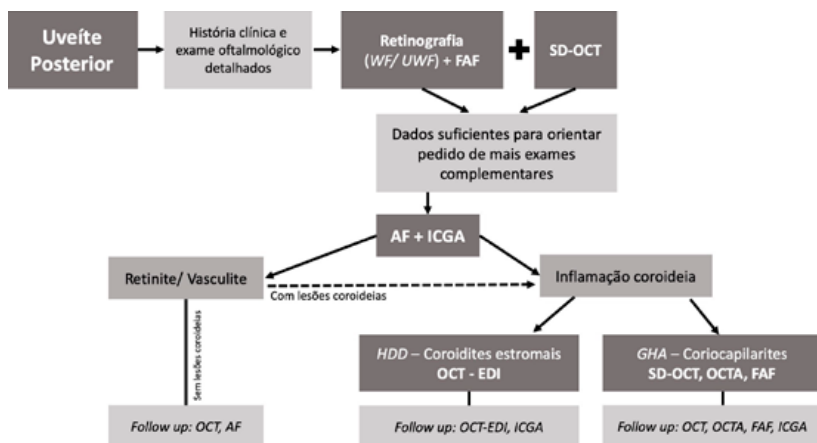


Fig. 1 Fluxograma proposto de abordagem da imagiologia multimodal num doente com uveíte posterior.
HDD - hypofluorescent dark dots;
GHA – geographical hypofluorescent areas.

Adaptado de Herbert Jr CP, Papasavvas I. Review on imaging methods in non-infectious posterior uveitis, principles, relevance, and practical clinical applications to disease entities. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2023; 2(511).

de neovascularização coroideia inflamatória (iCNV), relativamente comum em entidades como a MFC (*multifocal choroiditis*)/PIC (*punctate inner choroidopathy*).⁴

Por fim, a ecografia mantém-se como um exame especialmente relevante quando não é possível a fundoscopia por hipotransparência dos meios. Este exame permite avaliar a celularidade vítrea (vitrite ou hemovítreo), presença de descolamento da retina, descolamentos da coroideia, espessamento ou presença de massas da coroideia ou achados mais característicos como a presença de líquido subtenoniano, que ocorre nas esclerites posteriores.² A biomicroscopia ultrassónica (UBM) possibilita avaliar o corpo ciliar, íris e pars plana, nomeadamente a pesquisa de massas, contacto irido-ciliar de uma lente intraocular no síndrome uveíte-glaucoma-hifema, *snowbanking* ou deteção de atrofia/ membranas do corpo ciliar em casos de hipotonia crónica.²

Em conclusão, pela multitude de apresentações, causas e fenótipos das uveítes posteriores, a utilização de imagiologia multimodal é indispensável para o diagnóstico e orientação destes doentes e permite aos oftalmologistas uma perspectiva mais abrangente sobre a patofisiologia, actividade da doença e resposta ao tratamento.

Referências

1. Zierhut M, Deuter C, Murray PI. Classification of Uveitis – Current Guidelines. *European Ophthalmic Review*. 2007; 00(00):77.
2. Akshay T, Phoebe L. Multimodal imaging in infectious and noninfectious intermediate, posterior and panuveitis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2021. May, 32(3): 169-182
3. Marchese A, Agarwal A, Moretti AG et al. Advances in imaging of uveitis. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020; May: 18.
4. Tugal-Tutkun I, Herbort Jr CP, Mantovani A et al. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis. Part 1: noninvasive imaging methods. *Eye*. 2021; 35:33–51.
5. Herbort Jr CP, Tugal-Tutkun I, Mantovani A et al. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis. Part 2: invasive imaging methods. *Eye*. 2021; 35:52–73.
6. Herbort Jr CP, Papasavvas I. Review on imaging methods in non-infectious posterior uveitis, principles, relevance, and practical clinical applications to disease entities. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2023; 2(511).

5

Qual o estudo sistémico recomendado na avaliação inicial de um doente com inflamação da retina e da coroide?

Ana Faria Pereira, Cláudia Oliveira Ferreira

A inflamação da retina e da coroide representa um colossal desafio diagnóstico devido à ampla gama de etiologias, que incluem doenças infecciosas, imunomediadas e neoplásicas. Este capítulo explora as investigações sistémicas recomendadas na avaliação inicial, de forma a serem identificadas infeções sistémicas, estados de imunossupressão e condições inflamatórias.¹

1. INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL GERAL

Um hemograma com fórmula leucocitária e plaquetária pode identificar anemia normocítica normocrómica (doenças crónicas), leucocitose (potencial infeção), leucopenia (lúpus eritematoso sistémico – LES ou sarcoidose), eosinofilia (infeção parasitária) e linfocitose (sugestiva de leucemia ou síndromes mascaradas). A linfopenia foi associada a sarcoidose em 31% dos casos, destacando a importância da contagem leucocitária na investigação inicial.

Os marcadores inflamatórios não específicos, como a velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e a proteína C reativa (PCR), monitorizam a atividade inflamatória e, consequentemente, a resposta ao tratamento.

O painel metabólico pode revelar disfunções hepáticas ou renais, comuns em patologias sistémicas que afetam a retina e coroide. A função renal e eletrólitos devem ser avaliados, especialmente na suspeita de vasculite, refletindo alterações renais associadas a vasculites sistémicas (ex.: LES) ou infeções como leptospirose. Alterações hepáticas (AST e ALT) são comuns na sarcoidose e leptospirose. O cálcio sérico elevado é um marcador importante no diagnóstico da sarcoidose. A exclusão de diabetes *mellitus* (DM), através da glicose sérica/hemoglobina glicada é crucial em casos de vasculite ocular e no ajuste glicémico durante o tratamento com corticoides sistémicos.^{2,3}

2. ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (ECA) E LISOZIMA SÉRICA

Para o estudo da sarcoidose, recomenda-se o doseamento da ECA e da lisozima sérica. Alguns estudos demonstram uma sensibilidade de 58-84% para a ECA e de 60-78% para a lisozima, com uma especificidade de 83-95% e 76-95%, respetivamente. Contudo, os valores séricos de ECA devem ser interpretados com cautela, especialmente em doentes medicados cronicamente com inibidores da ECA (IECA, fármacos usados no tratamento da hipertensão arterial). Adicionalmente, o aumento dos valores séricos da ECA pode dever-se a outras doenças como hipertiroidismo, DM, doença de Gaucher, silicose, infeções fúngicas, linfoma, ou mesmo à idade pediátrica. Não obstante, a avaliação combinada destes marcadores com exames imagiológicos permite aumentar a sensibilidade do diagnóstico de sarcoidose ocular.^{1,4,5}

3. TESTES PARA TUBERCULOSE

O diagnóstico da tuberculose intraocular baseia-se nas características clínicas, achados sistémicos e em exames complementares de diagnóstico.^{6,7}

Uma prova de Mantoux (*Tuberculin skin test* – TST) positiva indica exposição prévia, sendo considerada positiva se ≥ 10 mm em imunocompetentes e ≥ 5 mm em imunocomprometidos. No entanto, a prova de Mantoux está associada a falsos positivos, nomeadamente pela vacinação BCG e pelo contacto com micobactérias atípicas; falsos negativos podem estar associados a imunossupressão, sarcoidose ou infeção < 10 semanas.⁸ O *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA) tem uma sensibilidade de 76% e especificidade de 97%, não sendo afetado por vacinação prévia ou micobactérias atípicas podendo, no entanto, estar associado a falsos negativos no caso de imunossupressão.⁸

4. SEROLOGIAS INFECCIOSAS

4.1. Serologias para sífilis

O rastreio serológico de sífilis (infeção por *Treponema pallidum*) está indicado em todos os doentes com uveíte posterior, uma vez que esta doença infecciosa é uma causa comum desta afeção, é facilmente tratável, e pode imitar várias formas de uveíte.⁹

O diagnóstico serológico da sífilis é realizado através de testes não treponémicos (VDRL) e testes treponémicos (FTA-ABS ou TPHA/TPPA). Os testes treponémicos são testes específicos, isto é, detetam anticorpos produzidos pelo hospedeiro contra o *Treponema pallidum*, enquanto os testes não treponémicos detetam anticorpos contra a cardiolipina libertada pelos treponemas, sendo por isso não específicos.

Os testes específicos/treponémicos confirmam ou excluem a infeção, devido à sua alta especificidade. No entanto, podem apresentar falsos negativos na sífilis primária e falsos positivos em casos de LES, doença de Lyme e leptospirose.

Os testes não específicos/não treponémicos correlacionam-se com a atividade da doença e são úteis para monitorizar a resposta terapêutica. Falsos negativos podem ocorrer devido ao efeito prozona (carga elevada), infeção <5-6 semanas (sífilis primária) ou sífilis tardia. Falsos positivos podem ser associados a LES, uso de drogas endovenosas, tuberculose, mononucleose, infeção pelo Vírus da imunodeficiência humana (VIH), gravidez ou doença de Lyme.¹⁰

4.2. Toxoplasmose ocular

A infeção por *Toxoplasma gondii* é a principal causa infecciosa de uveíte posterior em imunocompetentes e deve ser sempre excluída. O teste serológico, que identifica anticorpos IgM e IgG, é o principal método diagnóstico. Os anticorpos IgM são detetáveis a partir do 5º dia de infeção, atingindo níveis máximos em 1-2 meses e diminuindo nos meses seguintes. Os anticorpos IgG surgem após 1-2 semanas, atingem o pico em 2-6 meses e permanecem detetáveis para a vida.²

4.3. Retinites víricas

A presença de retinite deve levantar suspeita de infeção viral, geralmente por Herpes simplex (HSV), Varicella zoster (VZV) e Citomegalovírus (CMV). A doença ocular herpética é uma das causas mais comuns de uveíte infecciosa, podendo afetar imunocomprometidos ou, raramente, indivíduos saudáveis, com apresentação clínica variável conforme o estado imunológico. A infeção por CMV é mais frequente em imunocomprometidos. Embora o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) seja endémico em algumas regiões (como Japão, América Central e do Sul e África

Central), a uveíte por HTLV-1 tem aumentado em áreas não endêmicas devido a migrações, tornando-se relevante no diagnóstico diferencial de uveítes idiopáticas. A prevalência seropositiva do vírus Epstein-Barr (EBV) é superior a 90%, mas geralmente assintomática em imunocompetentes. As serologias recomendadas na avaliação inicial são: VZV, HSV, CMV, EBV e, se do ponto de vista clínico e epidemiológico se justificar, HTLV-1.^{2,11}

4.4. Vírus da Imunodeficiência Humana, hepatite B e C

Estas doenças devem ser rastreadas sempre que houver alta suspeita (pelo contexto epidemiológico) ou na suspeita de outra infecção (como retinite herpética ou por CMV). Dado o aumento da incidência de doenças sexualmente transmissíveis, o rastreio do VIH é particularmente importante na suspeita de sífilis e antes de iniciar tratamento imunossupressor.²

4.5. Doença de Lyme

A doença de Lyme é uma infecção sistémica transmitida por carraças, causada pela bactéria *Borrelia burgdorferi*. O teste serológico é o principal método diagnóstico, mas a interpretação dos achados serológicos (IgG e IgM) pode ser desafiadora. Estima-se que a prevalência destes anticorpos atinja 4-20% em áreas endêmicas, sugerindo que pessoas com história remota de Lyme possam manter uma resposta IgM prolongada, o que pode resultar em teste positivo sem doença ativa. Além disso, anticorpos IgM podem gerar falsos positivos por reação cruzada com espiroquetas, EBV, CMV e VIH. Falsos negativos são comuns quando a infecção ocorreu há menos de 4-6 semanas.¹²

4.6. Zoonoses

São infecções que devem ser consideradas se houver história clínica compatível, fatores de risco e contexto epidemiológico, tal como a exposição prévia a animais, ambientes rurais ou contacto com fluídos de animais.²

- Serologias para *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira*, *Toxocara (canis ou cati)*.
- Reação de Wright, para *Brucella (melitensis ou abortus)*
- Biologia molecular: PCR/DNA para *Bartonella spp.*

5. MARCADORES DE AUTOIMUNIDADE

Em caso de vasculite retiniana, para o diagnóstico de LES, poderá ser importante realizar o doseamento dos anticorpos ANA (*antinuclear antibody*), anti-dsDNA (*anti double stranded DNA antibody*), anti-SM (*Anti-Smith antibody*), anti-Ro, anti-La, antifosfolipídicos e ANCA (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*) e do Complemento (C3 e C4). A pesquisa do Factor Reumatóide poderá ser necessária, apesar de a Artrite Reumatóide muito raramente estar associada a vasculite retiniana. A Granulomatose com poliangite é uma vasculite de pequenas artérias e veias, associada a positividade para anticorpos ANCA.¹³

Outras vasculites, como a poliarterite nodosa, síndrome de Susac e doença de Behçet, têm diagnóstico clínico ou auxiliado por exames imagiológicos. Outras entidades uveíticas não infecciosas posteriores incluem síndromes inflamatórias coriorretinianas, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e oftalmia simpática. Os achados clínicos e a angiografia são quase diagnósticos, tornando os exames laboratoriais não essenciais, mas úteis para excluir outras causas e monitorizar efeitos do tratamento.^{14,15}

6. EXAME DE URINA

- Urina de 24 horas: particularmente útil para o doseamento de cálcio urinário, na suspeita de sarcoidose ocular.

- Sumário da urina II: A presença de proteinúria e hematúria sugerem disfunção renal, que pode estar associada a vasculite sistémica, como no LES, ou vasculites ANCA+, e em algumas infeções como a leptospirose.²

7. EXAMES DE IMAGEM

A radiografia ou tomografia computadorizada (TC) torácica são recomendadas para pesquisar linfadenopatia hilar bilateral, sugestiva de sarcoidose, ou lesões pulmonares ativas associadas à tuberculose. A ressonância magnética cranioencefálica (RMN-CE) deve ser considerada em casos de vasculites retinianas (especialmente suspeita de esclerose múltipla), síndrome de Susac, APMPE (*Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy*), que pode estar associada a vasculite do sistema nervoso central (SNC), e para excluir patologia do SNC em caso de edema do nervo ótico.¹

8. TESTES HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN)

Em casos de alta suspeição de doenças como a retinocoroide de *Birdshot*, associada a HLA-A29, ou a doença de Behçet, associada a HLA-B51, a pesquisa de marcadores HLA pode consolidar o diagnóstico.^{2,3}

9. HEMOCULTURAS

Devem ser ponderadas em casos de suspeita de etiologia fúngica, especialmente em doentes com fatores de risco como DM2, neoplasias, VIH, quimioterapia, corticoterapia prolongada, uso de imunossupressores ou consumo de drogas endovenosas.¹⁵

	Hemograma com plaquetas
Avaliação Geral	<p>VS e PCR AST, ALT, GGT Ureia e creatinina Ionograma e cálcio sérico Hemoglobina glicada + glicose TPPA/TPHA/FTA-ABS + VDRL Serologias: <i>Toxoplasma gondii</i>, CMV, HSV, VZV, EBV Mantoux e IGRA Serologias: HIV e hepatite B e C Sumário da Urina II e Urina 24h Exame de imagem: Radiografia do tórax</p>
Se vasculite	<p>Anticorpos: ANA, anti-dsDNA, anti-SM, anti-ro, anti-La, antifosfolipídicos, ANCA Fator reumatóide C3 e C4</p>
Se clínica e contexto epidemiológico compatíveis	<p>Serologias: <i>Borrelia burgdorferi</i>, HTLV-1, <i>Rickettsia conorii</i>, <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Leptospira</i>, <i>Toxocara (canis/cati)</i>, <i>Brucella (melitensis</i> ou <i>abortus</i>) Biologia molecular: DNA/PCR bartonella spp Exame de imagem: TC tórax</p>
Outros exames	<p>HLA-B51, HLA-A29 RMN-CE Hemoculturas Colheita de Humor Aquoso/Humor Vítreo</p>

10. COLHEITA DE HUMOR AQUOSO (HA) E HUMOR VÍTREO (HV)

A colheita de HA/HV deve ser considerada quando há suspeita de causa infecciosa e na suspeita de síndromes mascaradas, como o linfoma vítreo-retiniano primário (razão IL6/IL10, citologia, imunofenotipagem e MYD-88).³

Referências

1. Seve P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1254-64.
2. Dutta Majumder P, Palkar A, Annamalai R, Biswas J. Laboratory investigations in uveitis: current practice and future directions. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(3):193-8.
3. Majumder PD, Sudharshan S, Biswas J. Laboratory support in the diagnosis of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(6):269-76.
4. Zheng SY, Du X, Dong JZ. Re-evaluating serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis. *Front Immunol*. 2023;14:950095.
5. Sahin O, Ziaei A, Karaismailoglu E, Taheri N. The serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in patients with ocular involvement of autoimmune and infectious diseases. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:19.
6. Lou SM, Larkin KL, Winthrop K, Rosenbaum JT, Uveitis Specialists Study G. Lack of consensus in the diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):25-31.
7. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):7-13.
8. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(1):31-8.
9. Sahin O, Ziaei A. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis, co-infection, and therapy response. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:13-28.
10. Reid GA, Halmagyi GM, Whyte C, McCluskey PJ. Ocular vs neurosyphilis. are they the same? A guide to investigation and management. *Eye (Lond)*. 2024;38(12):2337-49.

11. Kalogeropoulos D, Afshar F, Kalogeropoulos C, Vartholomatos G, Lotery AJ. Diagnostic and therapeutic challenges in acute retinal necrosis; an update. *Eye (Lond)*. 2024;38(10):1816-26.
12. Lantos PM, Auwaerter PG, Nelson CA. Lyme Disease Serology. *JAMA*. 2016;315(16):1780-1.
13. El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. A clinical approach to the diagnosis of retinal vasculitis. *Int Ophthalmol*. 2010;30(2):149-73.
14. Arora A, Agarwal M, Loh NC, Amin H, Menia NK, Agrawal R, et al. Diagnostic work-up of retinal vasculitis: An algorithmic approach. *Ophthalmologica*. 2024:1-18.
15. Abroug N, Zina S, Khairallah M, Ksiaa I, Kechida M, Ben Amor H, et al. Diagnosing retinal vasculitis and its implications for treatment. *Expert Review of Ophthalmology*. 2019;14(3):151-67.

6

Quais as principais causas infecciosas de inflamação da retina e da coroide?

Vanda Nogueira, Marco Liverani

A retina é um dos tecidos metabolicamente mais ativos, necessitando de um sistema de irrigação sanguínea eficaz na quantidade de oxigénio e outros nutrientes que lhe entrega.¹ Embora a artéria central irrigue a retina interna, a maior parte do oxigénio necessário é obtido por difusão da coroide subjacente, o tecido com maior fluxo sanguíneo por unidade de peso.² O olho poderia parecer então particularmente exposto à disseminação de agentes infecciosos por via hematogénea. Mas é um órgão imunologicamente privilegiado, protegido parcialmente pela barreira hemato-retiniana interna e externa. Estas previnem a passagem de elementos celulares e macromoléculas que de outra maneira teriam acesso direto dos vasos sanguíneos às células retinianas e ambiente intra-ocular. Mas estas barreiras não são totalmente eficazes, existindo agentes infecciosos que as ultrapassam, causando focos de infeção retiniana. Outros agentes infecciosos são capazes de causar doença na coroide, podendo causar dano visual significativo mesmo sem atingir diretamente a retina. O conhecimento das infeções mais frequentes da retina e da coroide, e a sua diferenciação dos processos inflamatórios imuno-mediados, é fundamental para o tratamento adequado e prevenção de sequelas visuais irreversíveis. Serve este capítulo para resumir as manifestações clínicas mais comuns das infeções mais relevantes, devendo ser visto como ponto de partida para estudo futuro.

Dos organismos que causam infeção no segmento posterior do olho, o *Toxoplasma gondii* é o mais frequente.³ As manifestações oculares e a gravidade da **toxoplasmose** dependem do estado imunitário do indivíduo e do serotipo do parasita. A manifestação clássica é um foco único e unilateral de retino-coroidite que surge no bordo de uma cicatriz pigmentada, associada a vitrite densa, vasculite retiniana e inflamação granulomatosa e hipertensiva do segmento anterior. A cicatriz pigmentada não estará presente se se tratar de uma primo-infeção, mas ajuda no diagnóstico clínico das recorrências. No OCT, observa-se uma lesão que atinge todas as camadas retinianas e a coroide subjacente está caracteristicamente espessada. O diagnóstico é clí-

nico. Em indivíduos imunocomprometidos, não se pode esperar esta apresentação clássica, observando-se frequentemente lesões múltiplas e bilaterais, que podem ser de grandes dimensões e não ter a esperada reação inflamatória vítrea associada. É, portanto, fundamental ter presente a possibilidade diagnóstica de toxoplasmose em todas as lesões de retinite. O tratamento com antibioterapia dirigida (habitualmente com trimetoprim-sulfametoxazol) associado a corticoides orais em dose terapêutica é habitualmente muito eficaz, ajudando a prevenir ou minimizar as sequelas visuais.

A **sífilis** é uma infecção de grande importância atualmente, tanto pela sua crescente incidência, como pela gravidade ocular e sistémica quando não tratada. O diagnóstico serológico é simples e o tratamento eficaz se instituído em tempo útil. Causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, pode apresentar-se sob uma imensa variedade de manifestações clínicas. A sua pesquisa serológica é, portanto, mandatória em todos os tipos de inflamação intra-ocular. Importa ter presente que existem dois fenótipos que, não sendo patognomónicos, são altamente característicos de infecção sífilítica: a coriorretinopatia placóide posterior aguda (lesão placóide arredondada tipicamente localizada na região macular, com disrupção das camadas externas retinianas e nodularidade do epitélio pigmentar da retina no OCT) e a retinite *punctata* interna (múltiplos pequenos focos de retinite que podem confluir, associados a vitrite e vasculite oclusiva).⁴ (Fig.1 e 2).

A necrose retiniana aguda (NRA) caracteriza-se por um ou mais focos de retinite habitualmente em placa na periferia retiniana, de bordos mal definidos, associada a vasculite arterial oclusiva e com reação do segmento anterior e vitrite graves. É rapidamente e circunferencialmente progressiva e surge tanto em indivíduos imunocompetentes como imunodeprimidos.⁵ É causada por vírus do **grupo herpes**, sobretudo varicela *zoster*, herpes 1 e 2, e raramente citomegalovírus. É fundamental reconhecer a NRA, já que representa uma urgência em oftalmologia. O diagnóstico é clínico, mas o agente é investigado por PCR do humor aquoso. O tratamento com antivirais intravítreos e sistémicos é urgente. A retinite por citomegalovírus é mais frequente em imunodeprimidos e é clinicamente distinta, apresentando áreas de retinite bem delimitadas, com hemorragias retinianas, localizada caracteristicamente ao longo das arcadas vasculares do polo pos-

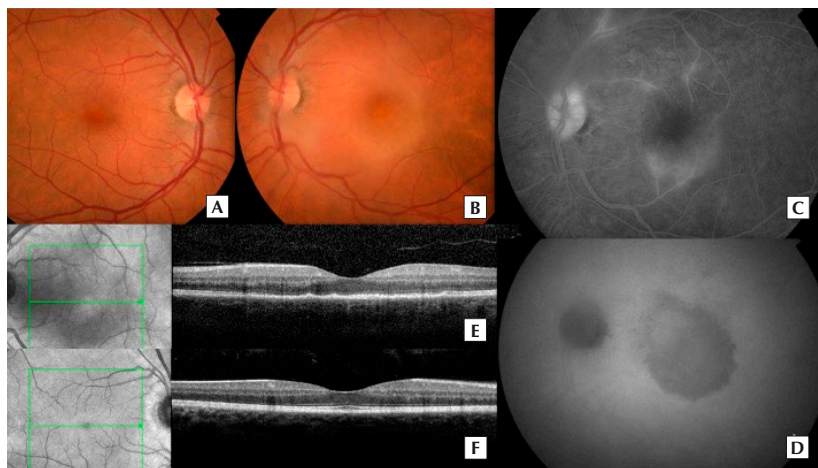


Fig. 1 | Coriorretinopatia placóide posterior aguda; (A) retinografia do olho direito sem alterações e (B) do olho esquerdo em que se observa lesão placóide macular. (C) angiografia fluoresceínica evidenciando impregnação de contraste na zona da lesão, vasculite venosa focal e impregnação do disco óptico. (D) lesão placóide aos 30 minutos da angiografia com verde de indocianina. (E) OCT estrutural macular com disrupção das camadas externas retinianas e nodularidade do EPR, alterações que revertem completamente após tratamento com penicilina ev (F).

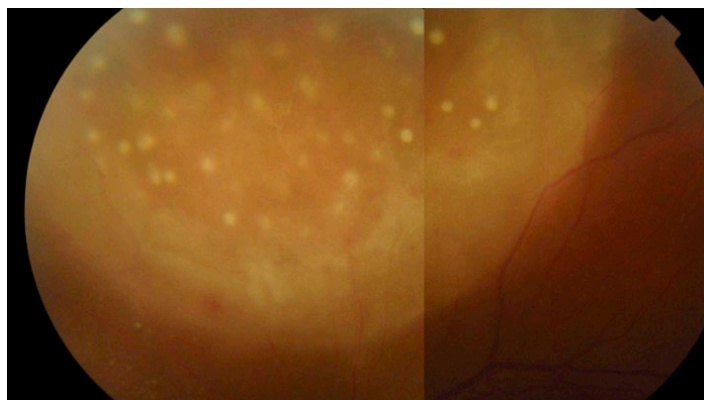


Fig. 2 | Retinografia evidenciando retinite *punctata* interna sífilítica.

terior, sem reação vítrea significativa. A progressão é mais lenta e acompanha os vasos ao longo de semanas.⁶

Também a disseminação hematogénea de focos infecciosos noutros órgãos pode causar retinite e potencialmente endoftalmitite endógena, secundária à entrada de bactérias e fungos nas estruturas oculares.

Sendo Portugal um país com **tuberculose** endémica, esta continua a ser causa de patologia ocular relativamente frequente. A apresentação clínica pode ser muito variada, o que levanta problemas no diagnóstico, habitualmente presumptivo com base na epidemiologia, nos testes imunológicos (Mantoux e *Interferon-gamma release assay*) e no fenótipo ocular. Recentemente, um grupo alargado de especialistas em doenças inflamatórias oculares emitiu recomendações para o início do tratamento tuberculostático.^{7,8} Reconheceu alguns fenótipos coróideus e retinianos altamente sugestivos de tuberculose ocular, e que por isso devem merecer o início de terapêutica dirigida se se associarem à presença de um teste imunológico positivo e de sinais radiológicos de tuberculose pulmonar sequelar ou activa. Estes são a coroidite serpiginosa-like, o tuberculoma, a coroidite multifocal e a vasculite retiniana oclusiva. (Fig.3). Nos dois primeiros fenótipos, altamente característicos, o tratamento deve ser fortemente considerado mesmo na ausência de alterações radiológicas pulmonares.

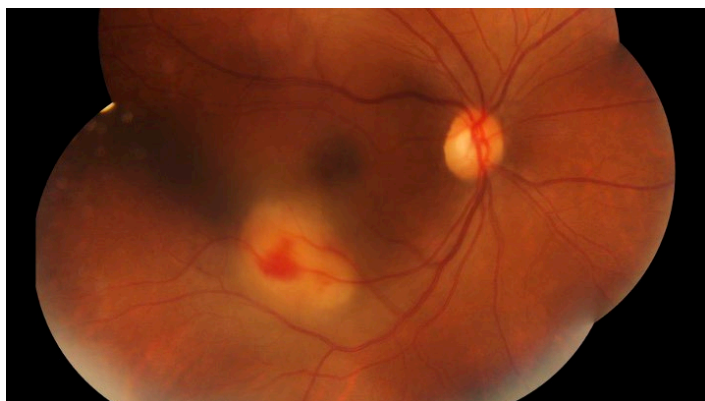


Fig. 3 | Tuberculoma coróideu em doente com infeção por VIH e tuberculose miliar.

Ao longo da história, muitas **infecções bacterianas e virais transmitidas por vectores** trouxeram morbidade e mortalidade à humanidade. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde define doenças infecciosas emergentes como aquelas que são novas ou que afetam gravemente uma população pela primeira vez, ou aquelas com um aumento significativo da incidência ou disseminação para novas regiões demográficas.⁹ A globalização viabilizou a existência destas doenças em locais muito distantes dos ecossistemas em que estavam circunscritas. As alterações climáticas e a diminuição dos habitats naturais de muitas espécies (aumentando o seu contato com humanos) acelerou a emergência de surtos. A maior parte destas infecções são subclínicas ou manifestam-se por uma síndrome gripal ligeira, mas podem afetar diversos órgãos e ser letais nas formas graves. Os oftalmologistas precisam de ter presente uma perspetiva global e conhecer os fenótipos oculares destas infecções. As rickettsioses, a infeção pelo vírus West Nile (VWN), vírus Zika, Dengue e Chikungunya são infecções transmitidas por artrópodes vetores associadas a alterações retinianas e coroidais.^{10,11} O envolvimento ocular é comum em doentes com **rickettsioses**, embora muitas vezes possa passar despercebido no contexto da doença febril sistémica. Caracteriza-se habitualmente por vários focos de retinite bilateral ao longo dos vasos sanguíneos, que podem variar em tamanho e localização. São mais frequentes no polo posterior e os maiores podem associar-se a edema macular ou líquido subretiniano. O tratamento é com doxiciclina oral, podendo necessitar de corticoide sistémico.¹⁰ Os VWN, o vírus Dengue e o vírus Zika pertencem à família dos flavivírus, que constituem um potencial perigo global. Induzem manifestações clínicas muito diferentes: os dois primeiros causam patologia hemorrágica e o terceiro microcefalia e síndrome de Guillain-Barré. O **VWN** causa uma síndrome gripal agudo. A maioria das infecções por WNV são assintomáticas ou subclínicas, mas 1 em cada 150 infetados desenvolve doença grave neuroinvasiva. A frequência do atingimento ocular não é clara, mas caracteriza-se por múltiplas lesões de coriorretinite que se dispõem tipicamente num padrão linear com início na proximidade do nervo óptico e que estende a partir daí, parecendo acompanhar a distribuição das fibras nervosas retinianas. Este padrão, embora não patognomónico, é bastante característico e parece refletir o neurotropismo do vírus.^{10,11,12} O **vírus Dengue** pode causar uma síndrome febril hemorrágica numa pequena proporção de doen-

tes, com permeabilidade vascular aumentada, trombocitopénia e hipotensão sistêmica. O atingimento ocular é comum em doentes com Dengue, com vasculopatia inflamatória/oclusiva retiniana e coroideia frequente.^{10,11} Não há tratamento dirigido para os VWN e vírus Dengue, sendo este de suporte e anti-inflamatório. O atingimento ocular do **vírus Zika** mais relevante manifesta-se pelas lesões de atrofia coriorretiniana congénita e atingimento do nervo óptico, mas estão também descritas lesões coriorretiniana e maculopatia unilateral aguda no adulto.^{10,11,13} As infeções pelo **vírus Chikungunya** (família dos Togavírus) têm incidência crescente no nosso país e são raramente assintomáticas (febre, cefaleias, mialgias, artralgias e *rash* cutâneo). As alterações oculares são diagnosticadas habitualmente depois de um período de latência que se estende de um mês a um ano. Incluem mais frequentemente lesões de coriorretinite no polo posterior com vasculite retiniana oclusiva associada. Também não existe ainda tratamento dirigido, embora alguns centros tenham tratado casos de retinite grave com aciclovir endovenoso.^{10,11}

Referências

1. Yu DY, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:175–208.
2. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973;15:15–29.
3. Goh EJH, Putera I, La Distia Nora R, Mahendradas P, Biswas J, Chee SP, Testi I, Pavesio CE, Curi ALL, Vasconcelos-Santos DV, Arora A, Gupta V, de-la-Torre A, Agrawal R. Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Sep;31(7):1342-1361. doi: 10.1080/09273948.2022.2117705. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36095008.
4. Furtado JM, Simões M, Vasconcelos-Santos D, Oliver GF, Tyagi M, Nascimento H, Gordon DL, Smith JR. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol.* 2022 Mar-Apr;67(2):440-462. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.06.003. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34147542.

5. Thawley J, Colbert C, Eilbert W. Acute retinal necrosis. *Am J Emerg Med.* 2024 Aug;82:216.e1-216.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2024.05.017. Epub 2024 May 22. PMID: 38806298.
6. Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017 May;33(4):224-234. doi: 10.1089/jop.2016.0140. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28355091.
7. Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen YS, Agarwal A, Kon OM, Barisani-Asenbauer T, Kempen JH, Gupta A, Jabs DA, Smith JR, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. *Ophthalmology.* 2021 Feb;128(2):266-276. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.008. Epub 2020 Jan 11. PMID: 32115264.
8. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, McCluskey P, Agarwal A, Kempen JH, Gupta A, Smith JR, de Smet MD, Yuen YS, Mahajan S, Kon OM, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology.* 2021 Feb;128(2):277-287. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.052. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603726.
9. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. A brief guide to emerging infectious diseases and zoonoses. WHO Regional Office for South-East Asia; 2014
10. Abroug N, Khairallah M, Zina S, Ksiai I, Amor HB, Attia S, Jelliti B, Khohtali S, Khairallah M. Ocular Manifestations of Emerging Arthropod-Borne Infectious Diseases. *J Curr Ophthalmol.* 2021 Oct 22;33(3):227-235. doi: 10.4103/joco.joco_134_21. PMID: 34765808; PMCID: PMC8579803.
11. Merle H., Donnio A., Jean-Charles A., Guyomarch J., Hage R., Najioullah F., Césaire R., Cabié A. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever. *J. Fr. Ophthalmol.* 2018;41:e235–e243. doi: 10.1016/j.jfo.2018.05.002
12. Hasbun R., Garcia M.N., Kellaway J., Baker L., Salazar L., Woo-

ds S.P., Murray K.O. West Nile Virus Retinopathy and Associations with Long Term Neurological and Neurocognitive Sequelae. PLoS ONE. 2016;11:e0148898. doi: 10.1371/journal.pone.0148898.

13. Parke DW 3rd, Almeida DR, Albini TA, Ventura CV, Berrocal AM, Mitra RA. Serologically confirmed Zika-related unilateral acute maculopathy in an adult. Ophthalmology 2016;123:2432-3

7

Quais as principais causas não infecciosas de inflamação da retina e da coroide?

Miguel Ruão, João Alves Ambrósio, Pedro Cardoso Teixeira

A coriorretinite caracteriza-se como uma inflamação do segmento posterior do olho. É um tipo de uveíte posterior, e uma vez que a inflamação do trato uveal (nomeadamente a coroide) pode envolver estruturas adjacentes, a retina, o vítreo, o nervo ótico e a esclera podem estar afetados. Existem causas infecciosas e não infecciosas (mais comuns), podendo ter associação sistémica.¹

CAUSAS NÃO INFECCIOSAS COM ASSOCIAÇÃO SISTÉMICA

A inflamação da retina e da coroide pode ocorrer em várias doenças não infecciosas com envolvimento sistémico. Estas patologias caracterizam-se por respostas autoimunes ou inflamatórias que afetam múltiplos órgãos, incluindo o olho. Em seguida detalham-se algumas das principais causas:

Sarcoidose: A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia desconhecida.² O envolvimento pulmonar é o mais frequente, seguido pelas lesões cutâneas e oculares. Pode ocorrer em qualquer etnia, mas os afro-americanos e os escandinavos têm uma incidência mais elevada da doença do que o resto da população caucasiana.² A sarcoidose pode afetar qualquer tecido ocular. A uveíte é a manifestação mais comum e grave, podendo a inflamação do segmento posterior ocorrer em até 1/3 dos doentes. Os sintomas são diversos e dependem do tipo de envolvimento ocular.³ A uveíte anterior está frequentemente associada à coroidite e à retinite, sendo tipicamente granulomatosa. A coroidite multifocal ocorre como múltiplas lesões de cor amarelo-pálido, semelhantes às observadas na coriorretinopatia de *birdshot*.³ O envolvimento do vítreo, com ou sem *snowbanking*, é comum nos casos de sarcoidose com afeção do segmento posterior, tal como o edema macular cistóide (EMC) e a papilite. A tabela 1 resume os sinais clínicos sugestivos de sarcoidose, publicada pelo *International Workshop on Ocular Sarcoidosis*.⁴

Tabela 1

Lista de sinais clínicos sugestivos de sarcoidose ocular <i>International Workshop on Ocular Sarcoidosis</i> ³
Precipitados queráticos tipo “gordura de carneiro” (grandes e pequenos) e/ou nódulos na íris na margem pupilar (Koeppe) ou no estroma (Busacca)
Nódulos na malha trabecular (TM) e/ou sinéquias anteriores periféricas em forma de tenda
Opacidades vítreas em forma de <i>snowballs</i> ou “colar de pérolas”
Múltiplas lesões coriorretinianas periféricas (ativas e atróficas)
Periflebite nodular e/ou segmentar (com ou sem depósitos em “cera de vela”) e/ou macroaneurisma num olho inflamado
Nódulo(s) ou granuloma(s) do disco ótico e/ou nódulo coroideu solitário
Bilateralidade

Doença de Behçet: A doença de Behçet é uma patologia inflamatória crônica e multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação recidivante. É mais comum e mais grave em homens nas terceira e quarta décadas de vida.⁵ O olho é o órgão mais frequentemente envolvido no decurso da doença. Tipicamente, cursa com panuveíte bilateral não granulomatosa recorrente e vasculite retiniana oclusiva. A uveíte anterior isolada e o envolvimento unilateral são raros. As principais manifestações do segmento posterior incluem vitrite difusa, vasculite retiniana, oclusões venosas (menos frequentemente arteriais), infiltrados retinianos, EMC e papilite. À medida que a inflamação vítrea regride, formam-se precipitados inflamatórios organizados em cadeia, “colar de pérolas”, na retina periférica inferior.⁵⁻⁶ Os episódios recorrentes de uveíte posterior podem resultar em danos retinianos e perda visual graves.⁶

Lúpus eritematoso sistêmico (LES): O LES é uma doença autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos contra vários componentes celulares. O envolvimento ocular no LES é menos comum, mas a retinopatia lúpica é uma das complicações mais frequentes e graves, particularmente em doentes com doença sistêmica ativa.⁷ O padrão mais comum é a microangiopatia semelhante à retinopatia diabética e hipertensiva. Os achados iniciais incluem pequenas hemorragias intrarretinianas e exsudados algodonosos. A vasculite retiniana tende a apresentar pior prognóstico visual e a surgir de forma aguda. A coroidopatia lúpica é rara, mas pode manifestar-se

como coroidite ou descolamento seroso da retina, particularmente durante exacerbações severas da doença.⁸

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH): A doença de VKH consiste numa panuveíte granulomatosa bilateral associada a descolamentos exsudativos da retina e a manifestações sistémicas (surdez, sinais meníngeos e cutâneos - poliose, alopecia, vitiligo), sendo causada por uma reação autoimune contra os melanócitos.⁹⁻¹⁰ Inicialmente, ocorre uma fase prodrómica caracterizada por sintomas gripais. Após alguns dias, surge a fase aguda caracterizada por uveíte aguda com edema da papila e múltiplos descolamentos serosos da retina (Fig.1).¹⁰ Se o tratamento imunossupressor não for iniciado nesta fase, a doença pode evoluir para a fase crónica, na qual a perda dos melanócitos da corioide se manifesta com um fundo ocular em *sunset glow*.¹¹

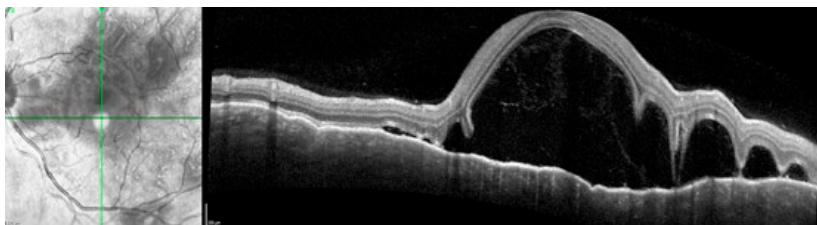


Fig. 1 | OCT com descolamentos da retina neurossensorial num caso de Vogt-Koyanagi-Harada.

Oftalmia simpática: A oftalmia simpática é uma uveíte granulomatosa bilateral que pode ocorrer após um traumatismo ocular penetrante ou múltiplas cirurgias intraoculares. O intervalo entre a lesão ocular e o início das manifestações pode variar de alguns dias a várias décadas, mas 90% dos casos surgem no espaço de um ano.¹² A fisiopatologia, as manifestações clínicas e as alterações histológicas são semelhantes às encontradas na doença de VKH, com uma reação autoimune contra uma proteína antigénica do pigmento uveal, resultando numa uveíte bilateral.¹³ O início da doença é geralmente insidioso. Geralmente, o olho “excitante” encontra-se cronicamente inflamado, muitas vezes em *phthisis bulbi*. Tipicamente, ocorre uma panuveíte granulomatosa bilateral com precipitados queráticos em gordura de carneiro, sinéquias posteriores, vitrite,

infiltração e espessamento coroideu, vasculite, papilite, descolamentos serosos da retina e nódulos de Dalen-Fuchs. A oftalmia simpática tem um prognóstico reservado.¹⁴

CAUSAS NÃO INFECIOSAS SEM ASSOCIAÇÃO SISTÊMICA

As causas não infecciosas de inflamação da retina e da coroide sem associação sistêmica constituem um grupo de doenças maioritariamente idiopáticas, muitas vezes com mecanismos autoimunes localizados. Estas patologias, conhecidas como síndrome dos pontos brancos serão discutidas em maior detalhe nos capítulos 9 e 10.

RELAÇÃO DO MICROBIOMA INTESTINAL COM AS UVEÍTES

O microbioma intestinal inclui uma comunidade de trilhões de bactérias, vírus, fungos e protozoários, desempenhando um papel crucial na manutenção do sistema imunológico e na homeostasia dos linfócitos T. Num ser humano saudável, o perfil do microbioma é único e mantém um equilíbrio delicado entre bactérias anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, existindo disbiose quando há uma diminuição da diversidade destes microorganismos.¹⁵ Esta disbiose associa-se ao surgimento de inúmeras doenças sistêmicas, sugerindo-se a existência de um “eixo intestino-olho”, onde disfunções no microbioma intestinal podem influenciar a inflamação ocular, nomeadamente nas uveítes autoimunes (UA).¹⁵ A transferência do microbioma de doentes com Behçet ou VKH para modelos animais agravou a doença,^{16,17} enquanto antibióticos orais atenuaram a inflamação ocular.¹⁸ O alelo **HLA-B27**, associado à **uveíte anterior autoimune (UAA)**, também pode afetar o microbioma e aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de produtos microbianos que desencadeiam respostas imunes sistêmicas que podem afetar o olho. Em modelos animais, os ratos transgênicos com HLA-B27 desenvolvem inflamação que se assemelha à espondiloartrite, mas não à UAA, sugerindo algum papel do microbioma intestinal.¹⁹ Inclusive, apresentaram regulação aumentada de peptídeos antimicrobianos, como a **calprotectina**, que foi identificado como biomarcador para a uveíte posterior.²⁰ Não parece existir uma diferença significativa na composição do microbioma intestinal entre doentes com UAA e indivíduos saudáveis, embora haja uma diferença clara nos fenótipos metabólicos fecais.²¹ Se o microbioma for fundamental na fisiopatologia das doenças inflamatórias, prebióticos, probióticos ou transplantes de microbiota poderão ser usadas no tratamento de doenças imunes, como a UA.²²

Referências

1. Zysset-Burri DC, Morandi S, Herzog EL, Berger LE, Zinkernagel MS. The role of the gut microbiome in eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* Jan 2023;92:101117.
2. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, Boussel L, Calender A, Androdias G, Valeyre D, El Jammal T. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells.* 2021 Mar 31;10(4):766.
3. Papadia M, Herbort CP, Mochizuki M. Diagnosis of ocular sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Dec;18(6):432-41.
4. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm.* 2009 May-Jun;17(3):160-9.
5. Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16:219-224.
6. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373-80.
7. Lanham JG, Barrie T, Kohner EM, Hughes GR. SLE retinopathy: evaluation by fluorescein angiography. *Ann Rheum Dis.* 1982 Oct;41(5):473-8.
8. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:290898.
9. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EE, Abdallah SF, da Silva FT, Hirata CE, Yamamoto JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:29.
10. Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Abu-El-Asrar A, Gupta A, Takeuchi M, Fardeau C, Hedayatfar A, Urzua C, Papasavvas I. Precise, simplified diagnostic criteria and optimised management of initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada disease: an updated review. *Eye (Lond).* 2022 Jan;36(1):29-43.
11. Urzua CA, Herbort C Jr, Valenzuela RA, Abu El-Asrar AM, Arellanes-Garcia L, Schlaen A, Yamamoto J, Pavesio C. Initial-onset acute and chronic recurrent stages are two distinctive courses of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect.*

- 2020;10(1):23.
12. Inomata H, Sakamoto T. Immunohistochemical studies of Vogt-Koyanagi-Harada disease with sunset sky fundus. *Curr Eye Res.* 1990;9 Suppl:35-40.
13. Lubin JR, Albert DM, Weinstein M. Sixty-five years of sympathetic ophthalmia: A clinicopathologic review of 105 cases (1913–1978). *Ophthalmology* 1980; 87: 109–121.
14. Rao NA, Marak GE. Sympathetic ophthalmia simulating vogt-Koyanagi-Harada's disease: a clinico-pathologic study of four cases. *Jpn J Ophthalmol.* 1983;27(3):506-11.
15. Xue W, Li JJ, Zou Y, Zou B, Wei L. Microbiota and Ocular Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:759333.
16. Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, Du L, Cao Q, Tang J, Zhou C, Hou S, He Y, Xu Q, Xiong X, Kijlstra A, Qin N, Yang P. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Microbiome.* Aug 4 2018;6(1):135.
17. Ye Z, Wu C, Zhang N, Du L, Cao Q, Huang X, Tang J, Wang Q, Li F, Zhou C, Xu Q, Xiong X, Kijlstra A, Qin N, Yang P. Altered gut microbiome composition in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Gut Microbes.* May 3 2020;11(3):539-555.
18. Nakamura YK, Metea C, Karstens L, Asquith M, Gruner H, Moscibrocki C, Lee I, Brislawn CJ, Jansson JK, Rosenbaum JT, Lin P. Gut Microbial Alterations Associated With Protection From Autoimmune Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jul 1 2016;57(8):3747-58.
19. Baggia S, Lyons JL, Angell E, Barkhuizen A, Han YB, Planck SR, Taurog JD, Rosenbaum JT. A novel model of bacterially-induced acute anterior uveitis in rats and the lack of effect from HLA-B27 expression. *J Investig Med.* Jun 1997;49(5):295-301.
20. Asquith MJ, Stauffer P, Davin S, Mitchell C, Lin P, Rosenbaum JT. Perturbed Mucosal Immunity and Dysbiosis Accompany Clinical Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* Sep 2016;68(9):2151-62.
21. Huang X, Ye Z, Cao Q, Su G, Wang Q, Deng J, Zhou C, Kijlstra A, Yang P. Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolic Phenotype in Patients With Acute Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Mar 1 2018;59(3):1523-1531.
22. Wakefield D, Clarke D, McCluskey P. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Front Immunol.* 2020;11:608134.

8

Qual a classificação e causas mais frequentes de vasculite retiniana?

Inês Figueiredo, Cláudia Farinha

As vasculites retinianas são um processo que envolve inflamação e/ou isquemia da vasculatura retiniana.^{1,2} Estas podem ser secundárias a uma patologia sistémica ou primárias, ocorrendo de forma isolada na retina. Até à data, não existe um método *gold-standard* para o diagnóstico de vasculites retinianas, baseando-se na avaliação dos achados fundoscópicos, angiográficos e do OCT/OCT-A.² Torna-se, portanto, fundamental a implementação de um sistema de classificação objetivo, de forma a facilitar o processo de diagnóstico etiológico.

As vasculites retinianas são, tipicamente, vasculites de pequenos vasos:³

- As vasculites de grandes vasos, tais como a arterite de células gigantes e a arterite de Takayasu, raramente se manifestam como vasculites retinianas.^{2,3} As manifestações oftalmológicas devem-se a fenómenos de má perfusão e isquemia da retina devido ao comprometimento de grandes vasos, tais como a artéria carótida interna ou a artéria oftálmica: síndrome ocular isquémica, neuropatia óptica isquémica anterior, glaucoma neovascular ou retinopatia hipertensiva.²
- As vasculites de médios vasos, tais como dos vasos ciliares anteriores e posteriores, manifestam-se primariamente como esclerite ou queratite ulcerativa periférica (PUK).^{2,4} Outros exemplos são a uveíte associada a poliarterite nodosa ou doença de Kawasaki. As vasculites de médios vasos também não causam, tipicamente, vasculites retinianas, no entanto, podem originar isquemia da retina ou coróide por anomalias de perfusão ou inflamação da vasculatura coroideia nas camadas de Haller e Sattler.³
- As vasculites retinianas são, caracteristicamente e como já referido, vasculites de pequenos vasos, cujos achados típicos são o embainhamento vascular ou oclusão vascular franca, com ou sem vitrite associada.

Historicamente, as vasculites retinianas são classificadas de acordo com o envolvimento do sistema arterial, venoso ou ambos.⁵ Esta abordagem permite orientar a investigação etiológica da doença: envolvimento primariamente arterial está associado a patologias como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou etiologias virais, enquanto as flebites estão frequentemente associadas a sarcoidose, *pars planitis* ou retinocoroidite *Birdshot*. Causas infecciosas como a tuberculose também causam caracteristicamente acometimento preferencialmente venoso. No entanto, esta abordagem de acordo com o padrão vascular envolvido torna-se insuficiente, dado que poderá excluir diversas etiologias para a vasculite.⁵

Em 2021, Rao propôs um novo sistema de classificação de vasculites que tem em conta o sistema vascular envolvido, a presença de envolvimento sistêmico e a fisiopatologia da doença:⁶

1. Vasculite retiniana associada a vasculite primária sistêmica
 - a. Vasculite retiniana associada a vasculite de múltiplos vasos (doença de Behçet, LES)
 - b. Vasculite retiniana associada a vasculite de pequenos vasos (vasculite por ANCA, vasculite associada a imuno complexos)
2. Vasculite associada a doença sistêmica infecciosa ou inflamatória (tuberculose, sífilis, rickettsiose, doença da arranhadura do gato, sarcoidose)
3. Vasculite limitada ao órgão (retinocoroidite *Birdshot*, doença de Eales)
4. Vasculite por *trigger* (induzida por drogas, associada a vacinas, associada a tatuagens)

1.a) Vasculite retiniana associada a vasculite de múltiplos vasos

A doença de Behçet cursa com inflamação de vasos de múltiplos calibres.¹ A nível ocular, manifesta-se com graus variáveis de inflamação, incluindo: uveíte anterior com *shifting hypopyon*, atrofia óptica, edema do disco e vasculite oclusiva.⁴ A vasculite por LES pode apresentar-se com: nevrite ótica, manchas algodonoras, embainhamento vascular, retinopatia oclusi-

va e de má perfusão capilar, sendo que habitualmente não cursa com uveíte anterior ou vitrite.¹ A deteção de anticorpo antifosfolípido está associada a maior risco de oclusão vascular e isquemia retiniana.⁷

1.b) Vasculite retiniana associada a vasculite de pequenos vasos

As vasculites ANCA são tipicamente vasculites necrotizantes. Embora pouco frequentes, as manifestações oftalmológicas incluem: conjuntivite, episclerite, esclerite, e fenómenos de isquemia com neovascularização.¹

A vasculite crioglobulinémica é uma vasculite por imuno-complexos, associada a hepatite C ou a mieloma múltiplo.⁸ A crioglobulinémia pode originar uma síndrome de hiperviscosidade, com dilatação e tortuosidade vascular, retinopatia Purtscher-like, ou edema macular e edema do disco.⁸ Outro exemplo é a doença anti-membrana basal glomerular, que cursa com hemorragias retinianas, membranas neovasculares subretinianas e, por vezes, descolamentos serosos da retina.

2. Vasculite retiniana associada a doença sistémica infecciosa ou não infecciosa

As vasculites por vírus herpes afetam, predominantemente, os vasos arteriais e podem resultar em fenómenos oclusivos, frequentemente associados a retinite herpética.¹ A toxoplasmose também pode cursar com uma vasculite inflamatória (periarterite segmentar, placas de *Kyrieleis*) com consequente oclusão vascular. A vasculite na sarcoidose ocular pode manifesta-se por *cuffing* segmentar das veias retinianas, denominado *candle wax drippings*, reação granulomatosa e *snowballs*.⁴ O síndrome de Susac cursa com fenómenos microangiopáticos cerebrais e cocleares, e envolvimento da vasculatura arterial retiniana, com o quadro típico de múltiplas oclusões arteriais de ramo.¹

3. Vasculite limitada ao órgão

A retinocoroidite de *Birdshot* origina uma uveíte posterior crónica, bilateral e, ocasionalmente, assimétrica, com vitrite e lesões corioretinianas ovoides branco-amareladas hiperfluorescentes na angiografia fluoresceínica e hipocianescuentes com verde de indocianina, e associada ao HLA A-29.^{1,5} A doença de Eales afeta frequentemente homens jovens e cursa com uma vasculite

Tabela 1 | Investigação de acordo com classificação da vasculite retiniana

Vasculite sistêmica	Doença sistêmica	Vasculite limitada a órgão	Vasculite por trigger
Hemograma completo, Creatinina, Velocidade de sedimentação Anti-PR3 e anti-MPO ANA Anticorpo antifosfolipídico HLA B51 ECA TAC tórax	Quantiferon VDRL FTA-ABS ECA TAC tórax TAC cranioencefálica	Serologia Toxoplasmose, Bartonella, Lyme, HTLV-1, CMV, HSV, VZV Colheita de humor aquoso ECA TAC tórax HLA A-29	Revisão da história clínica e exame objetivo

ANA, anticorpos antinucleares; Anti-PR3, anticorpos IgG para a protease de serina 3; Anti-MPO, anticorpos IgG para a mieloperoxidase; CMV, citomegalovírus; ECA, enzima conversora da angiotensina; FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody absorption test*; HLA, *human leukocyte antigens*; HSV, *herpes simplex virus*; HTLV-1, *Human T-lymphotropic virus 1*; TAC, tomografia axial computadorizada; VDRL, *Venereal disease research laboratory test*; VZV, varicela zoster vírus.

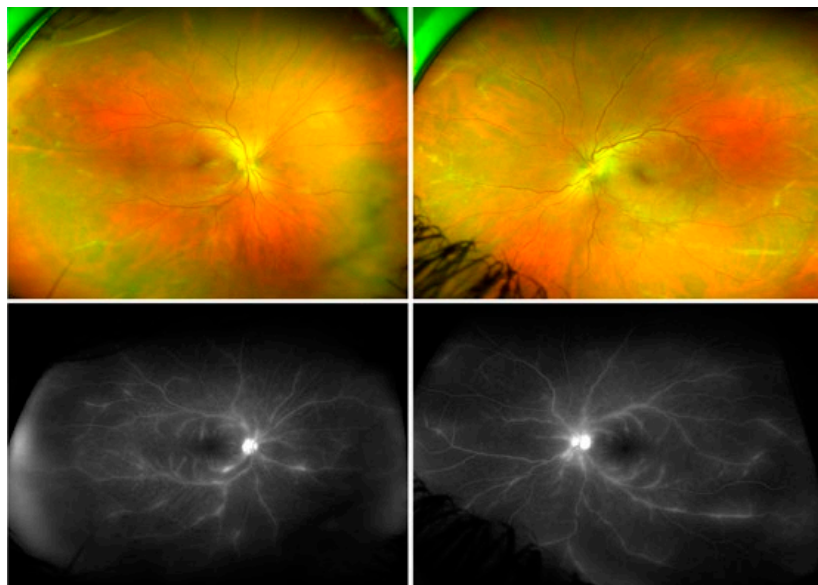


Fig. 1 | Panuveíte bilateral com edema da papila, periflebite segmentar com embainhamento periférico.
(cortesia, Dr^a Cristina Fonseca)

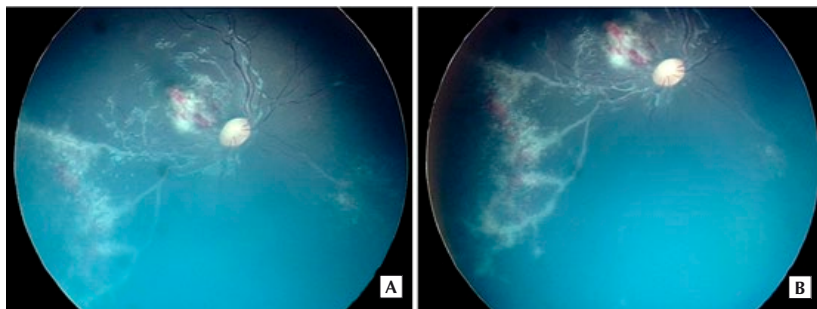


Fig. 2 Vasculite secundária a retinite dupla por CMV e HSV.
Disponível em: Figueiredo I, Providencia J, Fonseca C, Monteiro AM, Castela G. Dual Retinitis with Cytomegalovirus and Herpes Simplex in a Paediatric Patient with Advanced Retinoblastoma: A Case Report. 2024; 48(1) Doi: <https://doi.org/10.48560/rspo.33251>

idiopática oclusiva predominantemente venosa, má perfusão capilar com neovascularização e hemorragias vítreas subsequentes.⁵ O diagnóstico diferencial com vasculite similar associada a tuberculose é essencial.

4. Vasculite retiniana por *trigger*

A introdução de um evento precipitante desencadeia a inflamação da vasculatura retiniana.⁵

Referências

1. Limoli C, Raja LD, Wagner SK, Ferraz D, Bolz M, Vujosevic S, et al. Exploring Patient Demographics and Presence of Retinal Vascular Disease in Paracentral Acute Middle Maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2024 Apr;260:182–9.
2. Rosenbaum JT, Sibley CH, Lin P. Retinal vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):228-235. doi:10.1097/BOR.0000000000000271
3. Rosenbaum JT, Ku J, Ali A, Choi D, Suhler EB. Patients with retinal vasculitis rarely suffer from systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):859-865. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.10.006.
4. Ali A, Ku JH, Suhler EB, Choi D, Rosenbaum JT. The course of

- retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol*. Jun 2014;98(6):785-789.
5. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6.
 6. Datto O'Keefe GA, Rao N. Retinal vasculitis: A framework and proposal for a classification system. *Surv Ophthalmol*. 2021 Jan-Feb;66(1):54-67. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.004. Epub 2020 May 22. PMID: 32450158.
 7. Majumder PD, Sudharshan S, Biswas J. Laboratory support in the diagnosis of uveitis. *Ind J Ophthalmol*. Jun 2013;61(6):269-276.
 8. Chak M, Stanford MR, Poon W, Graham EM, Tungekar MF, Goldsmith D. Uveitis initiating an autoimmune reaction resulting in Goodpasture's syndrome in a Chinese man. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1188-1190. doi:10.1136/bjo.86.10.1188-a

9

Qual a classificação e formas mais frequentes dos Síndromes Inflamatórias Coriorretinianas?

Pedro Moreira Martins, Sofia Fonseca

Os síndromes inflamatórias coriorretinianas, conhecidos como síndrome dos pontos brancos, apresentam-se, em alguma fase do seu curso, sob a forma de múltiplas lesões brancas-amareladas, discretas e bem circunscritas, ao nível da retina, epitélio pigmentar da retina (EPR), coriocapilar ou coróide. Surgem sobretudo em pessoas jovens e saudáveis e a sua etiologia é ainda desconhecida.¹ Em seguida são descritas as principais características destes síndromes.

EPITELITE PIGMENTAR RETINIANA AGUDA

A EPRA é uma patologia unilateral em 75% dos casos, que ocorre em adultos saudáveis na 2 a 4ª década de vida. Os sintomas incluem diminuição de AV, metamorfopsias e escotoma. A fundoscopia pode ser normal nas primeiras 2 semanas; após este período, são visíveis pequenas lesões hiperpigmentadas com halo amarelado na mácula, sem vitrite. A angiografia fluoresceínica (AF) demonstra hiperfluorescência puntiforme precoce com sinal de halo e impregnação tardia. A autofluorescência (FAF) pode demonstrar hipoauflorescência das lesões. Os campos visuais (CV) mostram escotoma central. O OCT demonstra uma disrupção transitória da linha elipsóide e do EPR. A maioria dos casos recupera visão de forma completa ao fim de 6-12 semanas, com desaparecimento das alterações fundoscópicas. Não existem casos de neovascularização macular (NVM).²

SÍNDROME DOS MÚLTIPLOS PONTOS BRANCOS EVANESCENTES

A SMPBE afeta mulheres entre os 30 e os 50 anos, com miopia ligeira/moderada, de forma unilateral. 50% dos doentes apresenta pródromo viral e os sintomas incluem diminuição da AV, discromatopsia e escotoma central ou paracentral. Pode existir defeito pupilar aferente relativo (DPAR), vitrite ligeira a moderada e hiperémia do

disco ótico. No pólo posterior são visíveis lesões esbranquiçadas/alaranjadas puntiformes, na retina externa/EPR, que se traduzem em lesões puntiformes hiperfluorescentes com um padrão em coroa na AF e hipofluorescentes na angiografia com verde indocianina (ICG). A fóvea apresenta um padrão granular patognomônico que pode persistir após resolução da inflamação. O CV mostra aumento da mancha cega e escotomas paracentrais acessórios (Fig. 1). A recuperação da visão ocorre em 7-10 semanas, e as recorrências são raras.³

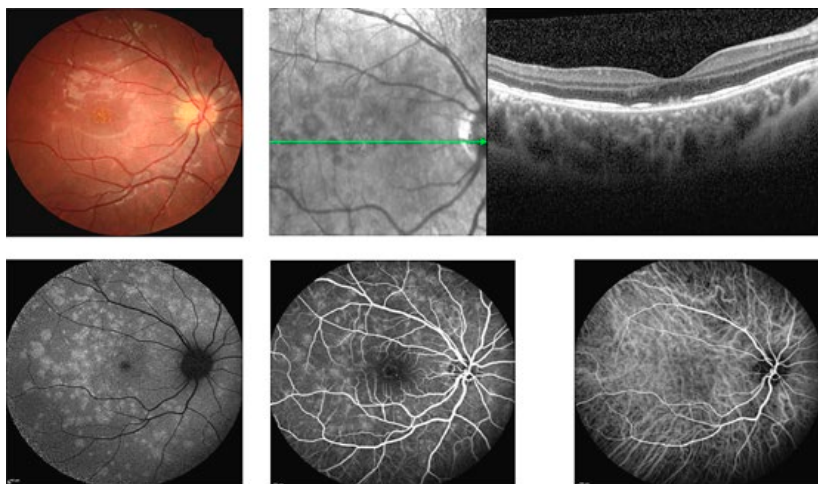


Fig. 1 | Avaliação imagiológica multimodal de uma doente de 15 anos com diagnóstico de SMPBE, que se apresentou com queixas de diminuição da acuidade visual do olho direito e escotoma central. Na retinografia é visível um padrão granular alaranjado na região foveal. A FAF revela numerosas lesões hiperautofluorescentes. O OCT demonstra disrupção da zona elipsóide com presença de material hiperrefletivo subfoveal. A AF mostra numerosas lesões hiperfluorescentes correspondendo a lesões hipofluorescentes na ICG.

EPITELIOPATIA PIGMENTAR PLACÓIDE MULTIFOCAL POSTERIOR AGUDA

A EPPMPA é uma doença bilateral que se manifesta em adultos jovens (20-30 anos) sendo precedida de pródrômo viral em 1/3 dos casos. Os sintomas incluem diminuição súbita de AV, sendo que o olho adelfo pode ser afetado com um intervalo de

dias/semanas. A fundoscopia demonstra múltiplas lesões amareladas, placóides, que desaparecem ao fim de 2-6 semanas, com atrofia do EPR. Na AF estas lesões apresentam bloqueio precoce e impregnação tardia, com hipofluorescência na ICG. É recomendado tratamento com corticosteroides sistémicos em caso de envolvimento foveal/vasculite do sistema nervoso central (devendo esta ser sempre despistada).¹

COROIDITE MULTIFOCAL COM PANUVEÍTE

A CMP é uma causa de panuveíte bilateral que afeta sobretudo mulheres entre os 20-60 anos. Manifesta-se por diminuição da AV, aumento da mancha cega e fotópsias. Os sinais clínicos são a uveíte anterior/intermédia e a presença de lesões amarelas/esbranquiçadas correspondendo aos focos de coroidite. Pode ser complicada por NVM, edema macular cistoide (EMC) e fibrose do EPR. Na AF as lesões apresentam hipofluorescência precoce e hiperfluorescência tardia, com hipofluorescência na ICG. O tratamento envolve corticoides tópicos, intraoculares ou sistémicos na fase aguda e agentes imunossuppressores pela alta taxa de recorrência. A NVM é tratada com injeção intravítrea (IIV) de anti-VEGF. O prognóstico é reservado: 75% dos doentes apresentam perda visual permanente.⁴

COROIDITE PUNCTATA INTERNA

A CPI surge numa população mais jovem que a CMP (média na 29 anos), e os doentes apresentam queixas de metamorfópsias, fotópsias e diminuição de AV. As lesões são mais pequenas que na CMP e não se associam a vitrite, evoluindo para lesões atróficas confinadas ao polo posterior. A NVM surge em 79% dos casos à apresentação. A AF demonstra hipofluorescência precoce com impregnação tardia. O tratamento passa por corticoterapia sistémica, imunossupressão e IIV de anti-VEGF em casos de NVM.⁵

RETINOPATIA EXTERNA OCULTA ZONAL AGUDA

A REOZA afeta particularmente mulheres míopes e pode ser uni ou bilateral. Causa perda de função da retina externa e manifesta-se com fotópsias e defeitos variáveis de campo visual.



Fig. 2 | Avaliação imagiológica multimodal de uma doente de 19 anos com queixas de diminuição da acuidade visual do olho direito e diagnóstico de REOZA. No OCT macular é visível a atrofia das camadas externas da retina no feixe papilomacular; a autofluorescência mostra um halo de hiperautofluorescência peripapilar com correspondente hiperfluorescência granular na angiografia fluoresceínica. O CV demonstra o clássico aumento da mancha cega.

Associa-se a vitrite leve com fundoscopia praticamente normal. O CV mostra alargamento da mancha cega ou escotomas paracentrais. O OCT demonstra disrupção das camadas externas da retina. A FAF demonstra zonas variáveis de hiper/hipoautofluorescência consoante a fase da doença (Fig.2). Não existe um protocolo terapêutico definido, baseando-se este na corticoterapia e imunossupressão sistémicas. O prognóstico é reservado: 3/4 dos doentes apresentam estabilização dos defeitos de CV e 18% apresentam perda progressiva de AV.¹

RETINOCOROIDITE *BIRDSHOT*

A retinocoroidite *birdshot* afeta sobretudo mulheres na 4ª a 6ª décadas de vida e está associada ao HLA-A29 em quase 100% dos casos. Os principais sintomas são a nictalopia, miodesopsias e diminuição da AV. Os escotomas paracentrais e perda de visão noturna/cromática podem ser desproporcionais à de perda de AV, podendo atrasar a marcha diagnóstica. A vitrite está invariavelmente presente, sem inflamação do segmento anterior. São visíveis lesões amareladas na retina externa, com distribuição similar a um tiro de caçadeira irradiando do nervo ótico. A vasculite

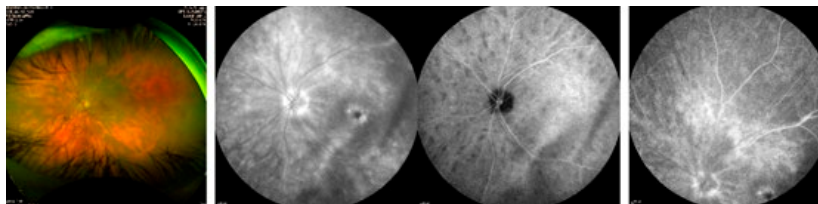


Fig. 3 | Avaliação imagiológica multimodal na fase aguda de uma doente de 57 anos com retinocoroidite *Birdshot*, que se apresentou por diminuição da acuidade visual bilateral e miosesópsias. A retinografia demonstra múltiplas lesões amareladas na média periferia, pouco definidas pela vitrite existente, associadas a fibrogliose epimacular. A AF demonstra a presença de edema macular petaloide e múltiplas lesões hiperfluorescentes, correspondendo a lesões hipofluorescentes na ICG. De destacar também a presença de difusão ao nível de pequenos vasos periféricos (direita) correspondente a fenómenos de vasculite.

retiniana é típica e visualizada na AF, com atraso nos tempos de circulação e rápido esvaziamento de contraste. A ICG demonstra lesões hipofluorescentes nas fases precoces e intermédias (Fig.3). O OCT e autofluorescência confirmam a atrofia do EPR. A disfunção retiniana é difusa e a NVM é rara. O tratamento sistémico envolve corticoterapia sistémica e agentes imunossupressores.⁶

CORIORRETINOPATIA SERPIGINOSA

A coriorretinopatia serpiginosa afeta homens e mulheres na mesma proporção, de forma bilateral e assimétrica. É caracterizada por inflamação da coróide crónica e progressiva, com recorrências comuns. Os sintomas principais são a diminuição da AV, fotópsias, metamorfópsias e escotomas paracentrais. Não existe inflamação do segmento anterior e a vitrite é ligeira. As cicatrizes coriorretinianas apresentam-se num padrão serpiginoso/geográfico, ao nível do EPR e coriocapilar. As lesões ativas surgem próximo de lesões quiescentes. A AF demonstra hipofluorescência precoce e hiperfluorescência tardia no bordo de lesões ativas com correspondente hipofluorescência na ICG. Os corticosteroides podem ser utilizados no tratamento de lesões ativas, especialmente se perto da fóvea; os imunossupressores podem ajudar no controlo da inflamação a longo prazo. É importante a distinção com os padrões serpiginosa-like provocados pelo *M.tuberculosis*.⁷

NOVOS CONCEITOS E O FUTURO DA CLASSIFICAÇÃO DOS SÍNDROMES INFLAMATÓRIOS CORIORRETINIANOS

Recentemente, Herbolt *et al*, no sentido de estabelecer uma classificação baseada na localização anatômica da inflamação da coroide, definiu 2 processos essenciais: a coriocalarite e a coroidite estromal.⁸ Com exceção da retinocoroidite *Birdshot*, os restantes síndromes inflamatórios coriorretinianos descritos ocorrem por um processo de coriocalarite, em que a inflamação ao nível da coriocalar leva a hipoperfusão e lesão hipóxica da coroide e retina externa. A ICG é o exame de eleição e demonstra hipofluorescência focal ou confluyente em todas as fases, sendo este padrão reversível na fase de convalescença.

Por sua vez, a retinocoroidite *Birdshot* ocorre por um processo de inflamação granulomatosa focal ao nível do estroma da corioidite - coroidite estromal. Estes focos de inflamação são hipofluorescentes na ICG, ocorrendo também atingimento de grandes vasos não-fenestrados da coroide, que demonstram um padrão esbatido. Estas alterações são mais evidentes nas fases intermédias, sendo que na fase tardia predomina a hiperfluorescência difusa.

Acredita-se que no futuro a classificação dos síndromes inflamatórios coriorretinianos seja baseada essencialmente na localização anatômica da inflamação da coroide, guiada pela ICG.

Referências

1. Crawford CM, Igboeli O. A review of the inflammatory chorioretinopathies: the white dot syndromes. *ISRN Inflamm*. 2013. Oct 31; 2013:783190
2. Cho HJ, Han SY, Cho SW, Lee DW, Lee TG, Kim CG, Kim JW. Acute retinal pigment epitheliitis: spectral-domain optical coherence tomography findings in 18 cases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014. May 1; 55(5):3314-9.doi: 10.1167/iovs.14-14324
3. Teixeira SC, Saraiva E, Fonseca S, Sousa-Neves F. AZOOR with unilateral disc edema: An atypical case report; *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2023. Aug 98(8); 473-477. doi: 10.1016/j.oftale.2023.03.009
4. Boricean NG, Scripcă OR. Multifocal Choroiditis and Panuveitis - difficulties in diagnosis and treatment; *Rom J Ophthalmol*; 2017 Oct-Dec;61(4); 293-298.

5. Campos J, Campos A, Mendes S, Neves A, Beselga D, Sousa JC. Punctate inner choroidopathy: a systematic review; Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2014 Fall; 3(3): 76-82.
6. Bousquet E, Duraffour P, Debillon L, Somisetty S, Monnet D, Brézin AP. Birdshot Chorioretinopathy: A Review; J Clin Med; 2022 Aug 16;11(16):4772. doi:10.3390/jcm11164772
7. Nazari Khanamiri H, Rao NA. Serpiginous choroiditis and infectious multifocal serpiginoid choroiditis. Surv Ophthalmol. 2013 May-Jun; 58(3): 203-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.08.008
8. Herbort CP, Jr., Tugal-Tutkun I, Mantovani A, Neri P, Khairallah M, Papasavvas I. Advances and potential new developments in imaging techniques for posterior uveitis Part 2: invasive imaging methods; Eye (Lond); 2021 Aug;35(1): 52-73. doi:10.1038/s41433-020-1072-0

10 Quais as doenças coriorretinianas não inflamatórias que se podem apresentar com manifestações de inflamação da retina e da coróide?

Margarida Queirós Dias, Pedro Nuno Pereira, Rufino Silva

O olho é frequentemente considerado um local de privilégio imunológico, devido à barreira hematorretiniana, formada por *tight-junctions* entre as células endoteliais vasculares da retina e entre as células do epitélio pigmentar da retina (EPR), que também secreta fatores imunossuppressores.¹

Existem múltiplas patologias retinianas classicamente associadas a inflamação intraocular. No entanto, várias patologias degenerativas da retina também estão intimamente relacionadas com processos inflamatórios, tais como a degenerescência macular da idade (DMI), a retinopatia diabética (RD), a oclusão venosa retiniana (OVR) e a retinite pigmentosa (RP).²⁻⁵

Os focos hiperrefletivos (HRF) são biomarcadores descritos no OCT em várias doenças retinianas. A sua exata correlação histopatológica é desconhecida, mas pensa-se que derivam de células da microglia ativada e que indicam um componente inflamatório nestas doenças vasculares ou degenerativas.⁶

No OCT, estes focos hiperrefletivos apresentam-se como lesões ovais ou arredondadas que podem estar presentes em todas as camadas retinianas e na coróide. Tipicamente não apresentam um cone de sombra e não representam uma lesão visível na fundoscopia. Deste modo, distinguem-se de exsudados duros que, apresentam cone de sombra, margens irregulares, tamanho variável, presentes na camada plexiforme externa e que se traduzem em lesões amareladas na fundoscopia. Além disso, também se diferenciam de vasos sanguíneos, que apresentam cone de sombra, tamanho superior a 30 micra e localização nas camadas internas da retina. Consideram-se significativos HRF presentes nos 1500 micra centrais da mácula.⁷

Apesar de estarem disponíveis sistemas automatizados de contagem de focos hiperrefletivos em ensaios clínicos, atualmente na prática clínica esta contagem implica uma abordagem manual, pelo que limita a sua utilização como biomarcadores.

DEGENERESCÊNCIA MACULAR ASSOCIADA À IDADE (DMI)

Com o envelhecimento, ocorre uma diminuição progressiva do número de células do EPR e dos fotorreceptores (FR), com acumulação de lipoproteínas oxidadas e radicais livres. Esses processos levam a uma resposta inflamatória de baixo grau que tenta restaurar a homeostasia retiniana, conhecida como “para-inflamação”.⁸ No entanto, essa inflamação pode tornar-se crônica e desregulada, resultando na degeneração do EPR e FR.

Os drusen correspondem à acumulação de produtos do metabolismo celular e componentes do sistema do complemento, entre o EPR e a membrana de Bruch.⁹ O sistema complemento está normalmente ativo em baixo grau na retina normal, funcionando como um mecanismo protetor. Pensa-se que a regulação inadequada do sistema do complemento desempenha um papel central na DMI, uma vez que mutações no gene do fator H do complemento estão associadas a aumento do risco de desenvolver a doença.²

Em doentes com DMI não exsudativa, os HRF estão associados a drusen calcificados, e pensa-se que tenham origem em FR e células do EPR degeneradas, em oposição aos HRF da DMI exsudativa, que serão compostos de células da microglia ativada com capacidade de fagocitar lípidos.¹⁰ A presença de HRF na DMI intermédia é fator de risco independente para conversão em DMI neovascular em 24 meses e HRF em lesões drusenóides predizem de forma independente o desenvolvimento de atrofia geográfica.¹¹

RETINOPATIA DIABÉTICA (RD)

A hiperglicemia crônica ativa diversas vias bioquímicas inflamatórias, incluindo a formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), ativação da proteína cinase C, acumulação de polióis pela via da aldose reductase, aumento dos radicais livres e alterações nas proteínas das *tight-junctions*.³ Essas alterações bioquímicas resultam na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8, TNF- α , ICAM-1 e VEGF, que aumentam o número de leucócitos e alteram a permeabilidade vascular.³ Estes processos inflamatórios estão envolvidos em alterações precoces na vasculatura dos doentes, nomeadamente perda de pericitos, microaneurismas e oclusão capilar e contribuem para a redução da barreira endotelial.

Células da microglia são ativadas pela isquemia e inflamação, aumentando o seu tamanho. Estas alterações, por sua vez, espoleitam uma resposta inflamatória com a sobreexpressão de VEGF e ativação de mais células da microglia. De facto, os níveis de HRF na *baseline* correlacionam-se com níveis aumentados de CD14, um biomarcador expressado exclusivamente por macrófagos e células da microglia, representando assim um componente inflamatório do edema macular diabético (Fig.1).¹²

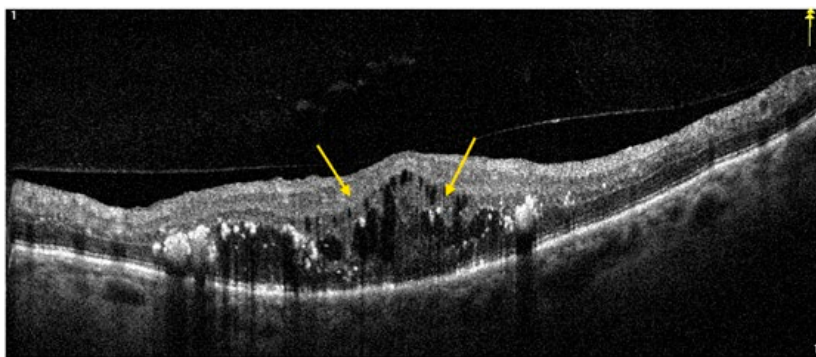


Fig. 1 | Focos hiperrefletivos (assinalados com setas amarelas) presentes nas camadas plexiforme interna, nuclear externa e plexiforme externa num doente com edema macular diabético.

OCCLUSÃO DA VEIA RETINIANA (OVR)

O bloqueio do fluxo venoso na retina resulta no aumento da pressão hidrostática, edema macular e *leakage* vascular.⁴ Este bloqueio vascular desencadeia a libertação de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6, MCP-1 e VEGF, e o recrutamento de monócitos, que aumentam a permeabilidade dos vasos e promovem a formação de neovascularização.¹³

Nas oclusões venosas, os HRF estão concentrados principalmente nas camadas da retina externa e na membrana limitante externa. Estudos demonstraram que maior número de HRF na *baseline* de doentes com oclusões venosas centrais ou de ramo estão associados a pior resposta ao tratamento com anti-VEGF e melhor resposta ao tratamento com implantes intravítreos de dexametasona.¹⁴

RETINOPATIA PIGMENTAR (RP)

Apesar de este grupo heterogêneo de doenças da retina ser hereditário, sabe-se que a inflamação desempenha um papel significativo na degenerescência progressiva dos FR. As respostas imunes observadas são provavelmente secundárias à libertação de proteínas durante a degenerescência dos FR. De facto, doentes com pior acuidade visual demonstraram ter respostas imunes celulares mais significativas assim como níveis de MCP-1, um marcador pró-inflamatório que ativa a microglia, recruta monócitos, células T e células dendríticas.⁵ Esta inflamação secundária à perda de FR leva a exacerbação do processo destrutivo em curso.

Os HRF foram descritos em várias distrofias retinianas. Na RP, surgem HRF nas camadas da retina interna sobrejacentes à atrofia e pensa-se que tenham origem em células do EPR degeneradas, com migração do pigmento. Em fases mais tardias da doença, migram para as camadas da retina externa com disfunção da zona elipsoide e membrana limitante externa concomitante.¹⁵

Referências

1. Sugita S. Role of ocular pigment epithelial cells in immune privilege. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009;57(4):263-8.
2. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(9):1765-86.
3. Rubsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4).
4. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(4):281-99.
5. Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, Ishikawa K, Murakami Y, Hisatomi T, et al. Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2013;120(1):100-5.
6. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):32-7.
7. Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S, Dolz-Marco R, Sakurada Y, Gal-Or O, Scuderi G. Significance of Hyperreflective Foci as an

- Optical Coherence Tomography Biomarker in Retinal Diseases: Characterization and Clinical Implications. *J Ophthalmol.* 2021;2021:6096017.
8. Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(5):348-68.
 9. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol.* 2011;95(1):14-25.
 10. Khanifar AA, Koreishi AF, Izatt JA, Toth CA. Drusen ultrastructure imaging with spectral domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1883-90.
 11. Nassisi M, Fan W, Shi Y, Lei J, Borrelli E, Ip M, et al. Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates With 1-Year Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(8):3431-9.
 12. Arthi M, Sindal MD, Rashmita R. Hyperreflective foci as biomarkers for inflammation in diabetic macular edema: Retrospective analysis of treatment naive eyes from south India. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(5):1197-202.
 13. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):256-61.
 14. Kang JW, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(9):1413-21.
 15. Nagasaka Y, Ito Y, Ueno S, Terasaki H. Number of Hyperreflective Foci in the Outer Retina Correlates with Inflammation and Photoreceptor Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(7):726-34.

11 Qual o papel do OCT na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?

Beatriz Costa Vieira, Maria João Furtado

A tomografia de coerência ótica (OCT) permite detetar as alterações estruturais induzidas pela inflamação nos tecidos oculares.¹ Este capítulo incidirá sobre os achados no OCT, em particular no OCT *spectral domain* (SD), que contribuem para o diagnóstico diferencial das uveítes com envolvimento do segmento posterior.

VÍTREO E INTERFACE VITREORRETINIANA

Em quadros de inflamação do segmento posterior, nomeadamente nas uveítes intermédias, posteriores e panuveítes, pode ocorrer migração de células e extravasamento de proteínas para a cavidade vítrea. Apesar da vitrite ser um achado transversal a diferentes etiologias de uveíte, algumas doenças apresentam-se com padrões de vitrite característicos. Na retinite por citomegalovírus (CMV), a vitrite assume um “padrão nebuloso”, causado pela presença de múltiplos pontos hiperrefletivos na cavidade vítrea; podem existir também áreas hiperrefletivas em forma de “erupção vulcânica”, resultantes da adesão entre o vítreo e retina interna necrosada (Fig 1).² A pre-

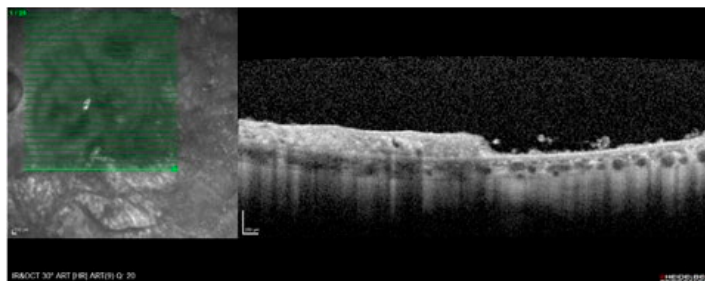


Fig. 1 Retinite a CMV confirmada por biópsia vítrea, em doente com linfoma não Hodgkin sob quimioterapia. É visível hiperrefletividade e perda de diferenciação das camadas da retina neurosensorial, a traduzir área de retinite, adjacente a área de atrofia retiniana sequelar. Neste caso, não há evidência de inflamação vítrea significativa, consequência provável da profunda depressão imunológica do doente. Cortesia de Dra. Filipa Rodrigues e Dr. Marco Liverani.

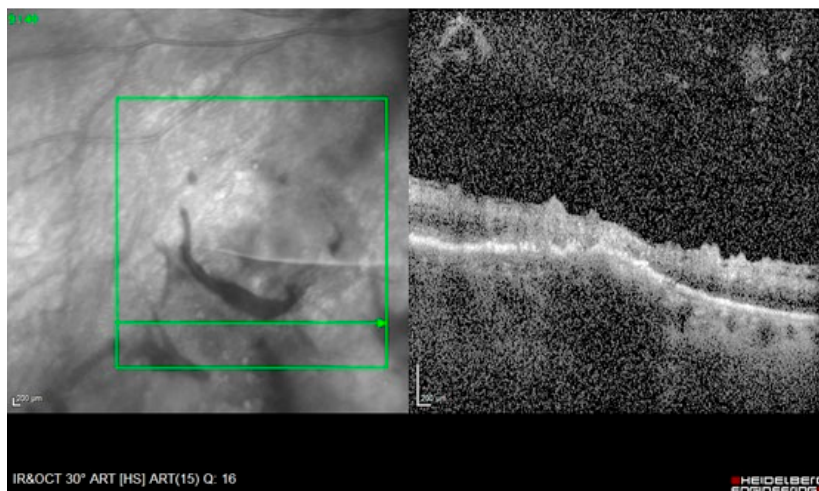


Fig. 2 Retinocoroidite por *Toxoplasma gondii* periférica: hiperrefletividade do vítreo, depósitos na interface vitreorretiniana, hiperrefletividade da retina neurosensorial com cone de sombra posterior.

sença de pequenos depósitos hiperrefletivos e ovalados na interface vitreorretiniana surge frequentemente na retinocoroidite por *Toxoplasma gondii* (Fig. 2).³ Na endoftalmite por *Candida spp*, as leveduras atravessam a retina neurosensorial e agregam-se na superfície retiniana e/ou na cavidade vítrea em pequenos aglomerados, que surgem no OCT como lesões francamente hiperrefletivas, com cone de sombra posterior, projetado na retina e coroide subjacentes (*rain-cloud sign*) (Fig. 3). Um padrão descrito mais recentemente é o *inverted snowing-cloud sign*, no qual, ao inverter a imagem de OCT, a lesão retiniana assemelha-se a uma nuvem branca e os agregados vítreos hiperrefletivos aos flocos de neve provenientes da mesma.⁴ Também a sífilis ocular pode apresentar lesões pré-retinianas, ainda que mais raramente. Estas surgem como precipitados esbranquiçados pré-retinianos e/ou localizados ao nível da retina interna, confinados às áreas de retinite, identificáveis na fundoscopia como áreas com um padrão em vidro despolido ou *ground-glass*.⁵

RETINA INTERNA

O espessamento da camada de fibras nervosas (*retinal nerve fiber layer* - RNFL) e o espessamento perivascular são dois sinais

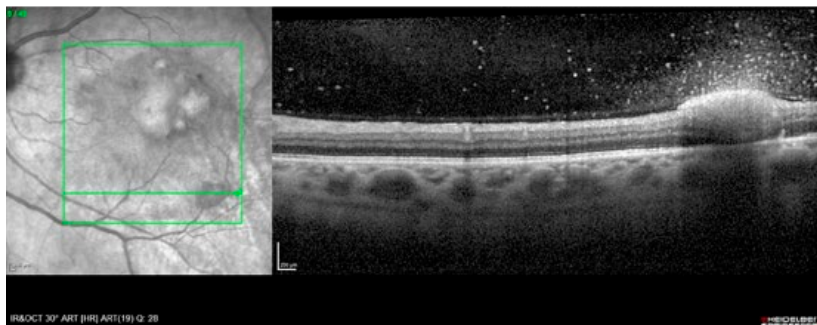


Fig. 3 Lesão hiperrefletiva retiniana com cone de sombra posterior e pontos hiperrefletivos no vítreo num doente com endoftalmite por *Candida* spp – *inverted snowing-cloud sign* (com a inversão da imagem, os pontos hiperrefletivos no vítreo lembram flocos de neve provenientes de uma nuvem branca que corresponde à área de retinite).

não específicos de inflamação da retina interna, identificáveis e monitorizáveis através do OCT. O espessamento da RNFL peripapilar, descrito pela primeira vez em doentes com Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), é comum nas uveítes e a sua magnitude está correlacionada com a atividade da doença.⁶ O espessamento perivascular refere-se ao aumento da espessura e distorção da retina paravascular, resultante do extravasamento de material inflamatório através da parede vascular, nos casos de vasculite retiniana, e ocorre em patologias como a Retinocoroidite *Birdshot* e a Sarcoidose.⁷

RETINA EXTERNA E EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA

O envolvimento da linha elipsoide (LE) e da zona de interdigitação (ZI) é um sinal caraterístico das uveítes posteriores associadas aos síndromes inflamatórios coriorretinianos ou síndromes das manchas brancas.⁵ A análise do padrão de envolvimento das diferentes camadas da retina externa contribui para o diagnóstico diferencial entre as diferentes entidades. Na Eiteliopatia Pigmentar Placóide Multifocal Posterior Aguda (APMPPE), a disrupção da LE e ZI é acompanhada de hiperrefletividade da camada nuclear externa (CNE) e de disrupção da membrana limitante externa (MLE). Por vezes, também se observam áreas de hiperplasia do epitélio pigmentado da retina (EPR) e fluido subretiniano (FSR) (Fig. 4).⁵ Carateristicamente estas alterações são transitórias e

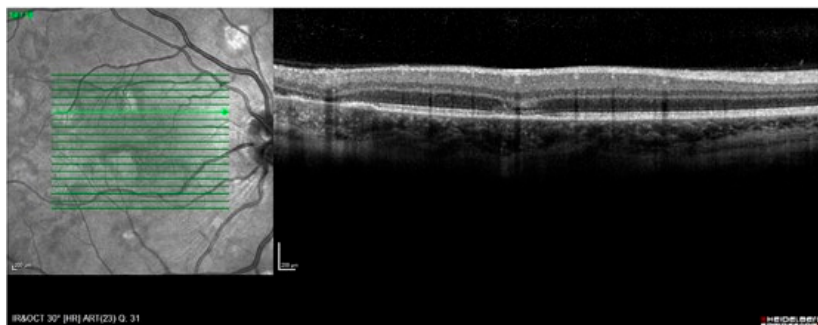


Fig. 4 | APMPE: visualizam-se zonas de ruptura da LE e ZI acompanhadas de hiperrefletividade da CNE. Este doente não tem fluido subretiniano associado.

revertem em cerca de 12 semanas, com reorganização das camadas externas da retina. Áreas de atrofia focal do EPR e dos fotorreceptores podem, no entanto, persistir.^{3,8} A Coroidite Multifocal Idiopática (CMFi) e a Coroidite Punctata Interna (PIC) apresentam um padrão de envolvimento da LE, ZI e MLE diferente: a ruptura é frequentemente multifocal e as lesões evoluem a partir da coriocapilar e do espaço sub-EPR. Os *scans* de OCT mostram elevações focais, cupuliformes do EPR, causadas pela deposição de material isorrefletivo e/ou hiperrefletivo no espaço entre o EPR e a membrana de Bruch. O crescimento das lesões pode desencadear a ruptura do EPR com migração de material inflamatório para o espaço subretiniano e para as camadas externas da retina neurosensorial. A ruptura da membrana de Bruch também pode ocorrer e poderá estar relacionada com a elevada incidência de neovascularização coroideia na CMFi e na PIC (Fig. 5). Na ausência de tratamento adequado, as lesões inflamatórias podem evoluir para ruptura completa e irreversível da LE, ZI e MLE com formação das cicatrizes atroficas, *punched-out*, típicas.⁵ As lesões de PIC e CMFi apresentam padrões semelhantes no OCT, podendo variar sobretudo na sua dimensão. No Síndrome dos Múltiplos Pontos Brancos Evanescentes (MEWDS), o SD-OCT revela frequentemente múltiplas áreas de atenuação da LE/ZI, com grau de confluência variável, que correspondem aos “pontos brancos” observados na avaliação clínica. Na fase precoce de recuperação, a ruptura da LE diminui progressivamente, até recuperar

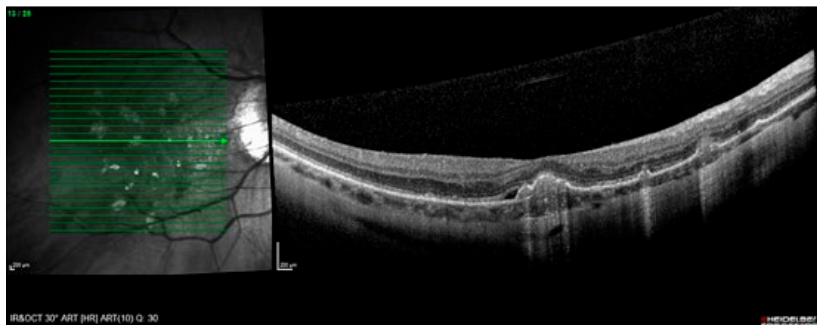


Fig. 5 Observam-se múltiplas pequenas lesões hiperrefletivas cupuliformes entre a membrana de Bruch e o EPR, com atrofia do EPR no topo da lesão e hipertransmissão do sinal ao nível da coróide. De notar a presença de fluido subretiniano na lesão subfoveal, frequentemente um indicador da presença de neovascularização inflamatória.

novamente a sua integridade. Lesões hiperrefletivas de dimensão variável podem encontrar-se em localização anterior às áreas de ruptura da LE e projetar-se até à camada nuclear e plexiforme externas. Estas “projeções” hiperrefletivas podem corresponder a detritos dos fotorreceptores que se acumulam na retina externa.^{5,9} Os achados tomográficos descritos são os mais característicos do MEWDS e correspondem, respetivamente, aos *spots* e *dots*, descritos em diferentes modalidades da avaliação multimodal. O OCT contribuiu para uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença, que, tendo sido classificada classicamente como uma coriocapilarite primária, é hoje considerada por alguns autores, como uma doença primária do EPR e/ou fotorreceptores.^{10,11} Nos últimos anos, foram descritos casos de MEWDS secundário ou Epi-MEWDS, com tradução tomográfica, associados a outras patologias, como a PIC, a CMFi ativa ou outras entidades com dano agudo do complexo membrana de Bruch-EPR.¹²

As NVC inflamatórias (NVCi) são complicações das uveítes que resultam do envolvimento do complexo EPR-membrana de Bruch no processo inflamatório. A PIC e a CMFi são as uveítes posteriores com maior incidência de NVCi, que pode surgir em até 70% dos casos.¹³ As lesões de NVCi estão geralmente co-localizadas com as lesões coriorretinianas inflamatórias associadas à patologia de base e podem frequentemente surgir nos bordos

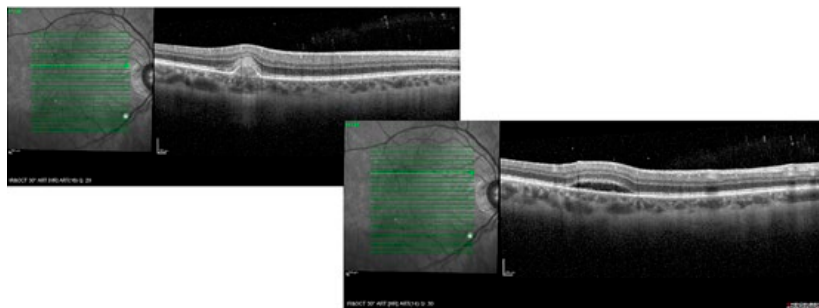


Fig. 6 Lesão inflamatória de Coroidite multifocal idiopática, complicada por neovascularização coroideia (imagem da esquerda). Observa-se a presença de material hiperrefletivo e fluido subretiniano acima da lesão (imagem da direita).

das cicatrizes coriorretinianas. A maioria destas membranas neovasculares desenvolvem-se entre o EPR e a retina neurosensorial (NVC do tipo 2) e surgem no OCT como material hiperrefletivo subretiniano, anterior a um EPR danificado.¹³ Fluido sub e intrarretiniano, assim como material hiperrefletivo sub e intrarretiniano, podem estar presentes e ser utilizados como marcadores de atividade e de resposta ao tratamento (Fig. 6). Uma característica distintiva das NVCi é a presença de projeções hiperrefletivas em forma de dedo que se projetam desde a lesão de NVC até às camadas externas da retina - sinal da forquilha ou *pitchfork sign*.¹⁴ A distinção entre NVCi e lesões puramente inflamatórias, não-neovasculares, pode, mesmo com recurso ao OCT, ser desafiante. Nestas situações, a avaliação multimodal torna-se essencial, em particular com recurso ao OCT-A.

Na Retinopatia externa oculta zonal aguda (AZOOR) há também envolvimento da LE, ZI e MLE, mas de uma forma trizonal, sendo possível observar uma zona de atrofia coriorretiniana, normalmente peripapilar, uma zona de transição com alterações das linhas celulares externas e a restante retina saudável (Fig. 7).^{4,15} Este padrão é patognomónico do AZOOR e permite a sua distinção de outras retinopatias. A fóvea está habitualmente poupada.⁵ O estudo complementar com autofluorescência pode ser útil para a confirmação do diagnóstico.

Na coriorretinite placóide posterior sífilítica aguda são identificáveis no OCT pequenas elevações nodulares e espessamento

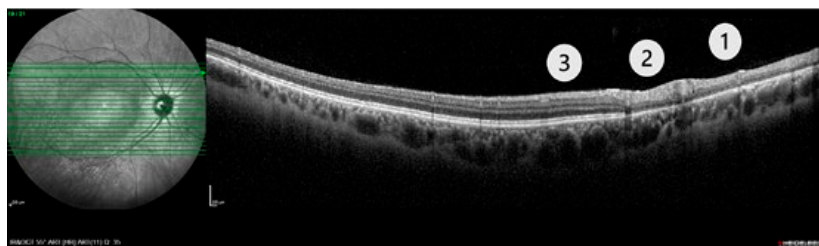


Fig. 7 Padrão trizonal da AZOOR: (1) região de atrofia das camadas externas da retina, EPR e coriocapilar; (2) zona de transição; (3) retina temporal saudável, com LE, EPR e coriocapilar intactos.

irregular do EPR, bem como áreas de disrupção da LE e hiperrefletividade da corioide. A integração dos achados tomográficos com a imagem de auto-fluorescência pode ser decisiva para estabelecer o diagnóstico definitivo.¹

A presença de fluido subretiniano (FSR) é um achado comum mas relativamente inespecífico no contexto das uveítes com envolvimento do segmento posterior, uma vez que pode simplesmente estar associado à presença de edema macular uveítico, complicação frequente das uveítes crónicas ou recorrentes.¹ No VKH, no entanto, o FSR pode apresentar-se com um padrão distinto, devido à presença de estruturas membranosas subretinianas, resultantes da separação da retina neurosensorial ao nível dos fotorreceptores, imediatamente posterior à membrana limitante externa, nos segmentos internos dos fotorreceptores (zona mioide). Estas estruturas poderão ter origem nos segmentos externos dos fotorreceptores, são hiperrefletivas no OCT e dividem o FSR em dois compartimentos: um espaço submembranoso, opticamente vazio, causado pela exsudação corioideia; e um espaço supramembranoso, com refletividade intermédia, que corresponde a fluido intrarretiniano.⁵ BALAD (*bacillary layer detachment*) é o termo recentemente atribuído a este achado tomográfico.¹⁶ Apesar de classicamente descrito nos doentes com VKH, pode estar presente em várias condições inflamatórias ou infiltrativas da corioide, como a Tuberculose, a APMPE e a esclerite posterior, e representar um possível indicador da gravidade da doença.¹⁷ Na fase aguda do VKH, outros achados tomográficos característicos, além do descolamento bacilar, são o aumento da espessura corioideia e os pontos hiperrefletivos subretinianos.

COROIDE

No estudo tomográfico da coroide, recomenda-se a utilização da modalidade *Enhanced Depth Imaging* (EDI) ou do OCT *swept-source* (SS), dada a maior capacidade de avaliação e caracterização da coroide em toda a sua espessura.¹⁸

O aumento difuso da espessura da coroide e a presença de granulomas são dois sinais de envolvimento da coroide no processo inflamatório.⁵ No VKH, a reação inflamatória contra os melanócitos da coroide provoca espessamento difuso da coroide, frequentemente com impacto no EPR e consequente ondulação/pregueamento do mesmo. Pelo contrário, na retinocoroidite da Toxoplasmose observa-se uma lesão focal necrotizante que envolve a retina e a coroide. No OCT, observa-se hiperrefletividade homogênea da área da retina envolvida com franca desorganização da arquitetura retiniana, com hiporrefletividade e aumento focal da espessura da coroide adjacente. Na fase ativa da retinocoroidite, metade dos olhos pode apresentar fluido subretiniano. O espessamento do EPR na fase aguda está associado a *melting* com atrofia coriorretiniana focal subsequente.⁵ O envolvimento da coroide em casos de retinite necrotizante é sugestivo do diagnóstico de toxoplasmose, por oposição às retinites virais, onde a coroide se encontra habitualmente poupada.¹⁹

Os granulomas da coroide são coleções de células inflamatórias e surgem no OCT como áreas arredondadas, hiporrefletivas, homogêneas, comparativamente ao estroma adjacente, associadas a hipertransmissão do sinal (ao contrário das estruturas vasculares coroideais). A tuberculose ocular, a sarcoidose e a doença de VKH são as entidades que cursam mais frequentemente com granulomas da coroide. O OCT EDI apresenta uma excelente correlação com a angiografia verde de indocianina na detecção de granulomas corioideus. As características tomográficas dos granulomas, nomeadamente a forma e padrão, poderão estar relacionadas com a doença de base. Os granulomas associados à tuberculose apresentam um aspeto lobulado e refletividade interna mais heterogênea; na sarcoidose ocular, os granulomas corioideus são geralmente menores e ocupam parcialmente a espessura corioideia, ao contrário dos granulomas em contexto da doença de VKH que caracteristicamente ocupam toda a espessura da coroide.^{5,20,21}

Referências

1. Invernizzi A, Cozzi M, Staurenghi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(3):357-71.
2. Invernizzi A, Agarwal A, Ravera V, Oldani M, Staurenghi G, Viola F. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS IN CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS: A Longitudinal Study. *Retina*. 2018;38(1):108-17.
3. Testi I, Vermeirsch S, Pavesio C. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE). *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021;11(1):31.
4. Lin BR, Russell JF, Al-Khersan H, Goldhardt R. A systematic review of acute zonal occult outer retinopathy with a focus on attempted treatment modalities. *Curr Ophthalmol Rep*. 2022;10(4):168-78.
5. Pichi F, Invernizzi A, Tucker WR, Munk MR. Optical coherence tomography diagnostic signs in posterior uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2020;75:100797.
6. Yamamoto M, Nishijima K, Nakamura M, Yoshimura N. Inner retinal changes in acute-phase Vogt-Koyanagi-Harada disease measured by enhanced spectral domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(1):1-6.
7. Thomas AS, Hatef AL, Stinnett SS, Keenan RT, Jaffe GJ. Perivascular Thickening on Optical Coherence Tomography as a Marker of Inflammation in Birdshot Retinochoroiditis. *Retina*. 2019;39(5):956-63.
8. Testi I, Vermeirsch S, Pavesio C. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy (APMPPE). *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021;11(1):31.
9. Pichi F, Srivastava SK, Chexal S, Lembo A, Lima LH, Neri P, et al. EN FACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF MULTIPLE EVANESCENT WHITE DOT SYNDROME: New Insights Into Pathogenesis. *Retina*. 2016;36 Suppl 1:S178-S88.
10. Marsiglia M, Gallego-Pinazo R, Cunha de Souza E, Munk MR, Yu S, Mrejen S, et al. Expanded Clinical Spectrum of Multiple Evanescent White Dot Syndrome with Multimodal Imaging. *Retina*. 2016;36(1):64-74.
11. Cicinelli MV, Ramtohl P, Marchese A, Bandello F, Bailey

- Freund K, Miserocchi E, et al. Latest advances in white spot syndromes: New findings and interpretations. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101207.
12. Cunningham ET, Jr., Pichi F, Dolz-Marco R, Freund KB, Zierhut M. Inflammatory Choroidal Neovascularization. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(1):2-6.
 13. Agarwal A, Invernizzi A, Singh RB, Foulsham W, Aggarwal K, Handa S, et al. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2018;8(1):13.
 14. Lin BR, Russell JF, Al-Khersan H, Goldhardt R. A systematic review of acute zonal occult outer retinopathy with a focus on attempted treatment modalities. *Curr Ophthalmol Rep.* 2022;10(4):168-78.
 15. Invernizzi A, Agarwal AK, Ravera V, Mapelli C, Riva A, Staurenghi G, et al. Comparing optical coherence tomography findings in different aetiologies of infectious necrotising retinitis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(4):433-7.
 16. Serels CM, Bhatte P, Srivastava SK, Lowder CY, Mammo DA. Bacillary Layer Detachment as a Presenting Feature of Ocular Sarcoidosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2023;54(12):686-90.
 17. Kwak JJ, Lee J, Byeon SH. Clinical Features and Prognostic Value of Bacillary Layer Detachment in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Retina.* 2023;43(10):1700-7.

12 Qual o papel do estudo angiográfico na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coróide?

Susana Penas, Ana Catarina Pedrosa

A inflamação no segmento posterior pode envolver a retina, coróide e papila, com manifestações angiográficas diferentes, conforme as estruturas atingidas. Relembra-se que a angiografia fluoresceínica (AF) usa luz visível, que é, em grande parte, bloqueada pelo epitélio pigmentado da retina (EPR), enquanto a angiografia com verde de indocianina (ICGA) usa luz infravermelha, capaz de atravessar o EPR, sendo a primeira mais útil para estudar a retina e a segunda necessária para uma adequada avaliação da coróide.¹ Enquanto 20% da fluoresceína permanece livre em circulação, o verde de indocianina está quase completamente ligado a proteínas plasmáticas, formando complexos moleculares de grandes dimensões. Por esse motivo, basta que haja um dano ligeiro da barreira hemato-retiniana interna ou externa para que a fluoresceína se difunda através dessas barreiras, mas tem de haver um dano muito maior para que o verde de indocianina o faça, sendo a AF muito útil para a avaliação da vasculite retiniana, ao contrário da ICGA que tem um papel limitado.¹

No que diz respeito aos coriocapilares, quer a fluoresceína, quer o verde de indocianina, atravessam normalmente as suas fenestraçãos e impregnam o estroma coróideu, mas, devido à maior ligação a proteínas plasmáticas, este processo ocorre mais lentamente com o verde de indocianina, assim como a sua reabsorção do estroma coróideu de volta para a circulação sanguínea. É este processo de impregnação do estroma coróideu pelo verde de indocianina que determina as fases intermédia e tardia da angiografia, encontrando-se frequentemente alterado nas coroidites.¹

Apesar do aumento crescente do uso do OCT-Angio na inflamação, dada a sua utilidade no diagnóstico de isquemia por plexos e neovascularização, este ainda tem limitações na avaliação da integridade das barreiras hemato-retinianas e na avaliação das camadas mais externas da coróide. Na opinião de vários especialistas de inflamação este ainda não pode substituir totalmente, pelo menos numa fase inicial de diagnóstico, a AF e ICGA,

podendo e devendo ser realizado em paralelo com estas técnicas mais invasivas, ganhando progressivamente terreno na monitorização não invasiva de doenças inflamatórias.¹

Na tentativa de classificar de modo semi-quantitativo o seguimento e monitorização terapêutica em pacientes com inflamação, foi criado um score angiográfico pelo *Angiography Scoring for Uveitis Working Group* (ASUWOG). Este sistema permitiria estimar a magnitude de inflamação da retina e da coróide e providenciar informação mais objetiva para os ensaios clínicos.²

ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA

As alterações vasculares são muito frequentes na inflamação. A AF é o exame ideal para determinação da difusão vascular e neovascularização. Na fase aguda da inflamação, a libertação de mediadores inflamatórios e citocinas promove a dilatação e aumento da permeabilidade vascular de capilares, arteríolas e vénulas. A continuidade do processo inflamatório promove, numa segunda fase, dano vascular, isquemia, remodelação vascular e neovascularização.³

A infiltração perivascular de linfócitos condiciona o aparecimento de vasculite, ocorrendo geralmente nas uveítes intermédias, posteriores ou pan-uveítes. Angiograficamente traduz-se por difusão vascular de contraste. O envolvimento preferencial de veias ou artérias está relacionado com a etiologia inflamatória subjacente. O atingimento venoso (flebite) é mais frequente em patologias como a tuberculose ocular, Behçet, sarcoidose, *pars planitis*, esclerose múltipla (EM) e Eales, podendo ocorrer de modo mais segmentar ou mais difuso ou *fern-like*. (Fig.1) Por outro lado, o atingimento arteriolar é mais visível em casos de vasculite por lúpus (LES), neuoretinite (IRVAN) e necrose retiniana aguda.³

A vasculite oclusiva ocorre secundária a dano endotelial e aumento da atividade pró-trombótica. Angiograficamente identificam-se microaneurismas, telangiectasias, colaterais vasculares e neovascularização. A AF, sobretudo no modo ultra widefield é determinante na detecção e quantificação das áreas ocluídas. Também pode afetar preferencialmente veias (Behçet, EM e tuberculose) ou artérias (LES, toxoplasmose, poliarterite nodosa, Susac). (Fig.2) Oclusões vasculares venosas e arteriais em indivíduos jovens devem suscitar a investigação de quadros inflamatórios subjacentes. O aparecimento de micro e macroaneurismas é

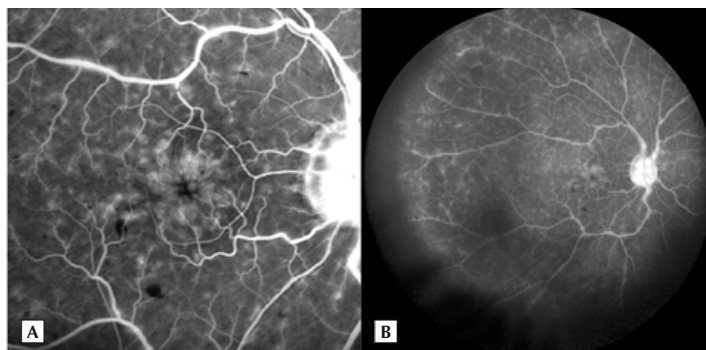


Fig. 1 | Angiografia fluoresceínica (A, B) de um paciente com uveíte posterior idiopática, apresentando vasculite difusa de predomínio venoso, edema macular cistoide e difusão papilar de contraste. A imagem em widefield (B) é bem mais representativa do grau de extensão do atingimento vascular inflamatório.

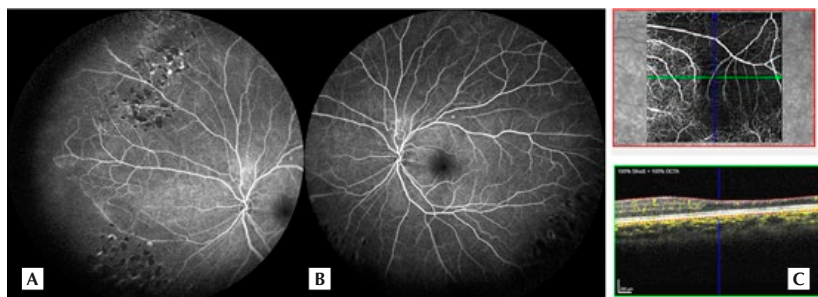


Fig. 2 | Imagem angiográfica de paciente jovem com arterite oclusiva num contexto de síndrome de Susac. Apresenta na angiografia em widefield (A, B) uma oclusão arteriolar temporal-superior, sinais de circulação colateral e áreas periféricas de não-perfusão por dano arteriolar terminal, com marcas de laserterapia setorial. O OCT-Angio (C) evidencia a perda vascular em ambos os plexos e atrofia sequelar da retina interna atingida (imagem estrutural).

secundário a processos inflamatórios arteriais, sendo os macroaneurismas caracteristicamente exsudativos e não hemorrágicos.³

A neovascularização do disco ocorre devido a inflamação enquanto que a neovascularização da retina ocorre mais por isquemia, ocorrendo mais frequentemente na Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), Behçet, sarcoidose, *pars planitis*, Eales e LES.³

Por último, em casos de inflamação crónica, podem ocorrer ainda tumores vasoproliferativos da retina, caracterizando-se pelo aparecimento de massas vasculares vermelho-amareladas nos quadrantes inferior e infero-temporal da retina.³

ANGIOGRAFIA COM VERDE DE INDOCIANINA

Na avaliação do doente com uveíte posterior, é essencial determinar se há ou não envolvimento da coróide. Para tal, o exame do fundo ocular é o primeiro passo, mas não é suficiente, sendo o envolvimento coroideu não raras vezes oculto ou pouco evidente na fundoscopia. O exame complementar de eleição para a melhor caracterização do envolvimento coroideu na uveíte é a ICGA.

O envolvimento coroideu nas uveítes manifesta-se frequentemente por lesões hipofluorescentes na ICGA. Com base no padrão angiográfico, é possível classificá-lo em dois tipos: coriocapilarite e coroidite estromal.⁴

O primeiro padrão surge em processos inflamatórios que envolvem os coriocapilares, causando a sua oclusão e o aparecimento de áreas hipofluorescentes por hipoperfusão. Neste caso, as lesões hipofluorescentes são irregulares em forma e tamanho, e têm aspeto geográfico (Fig.3).⁴ Além disso, estas lesões têm tradução na autofluorescência de luz azul, em que aparecem hipe-

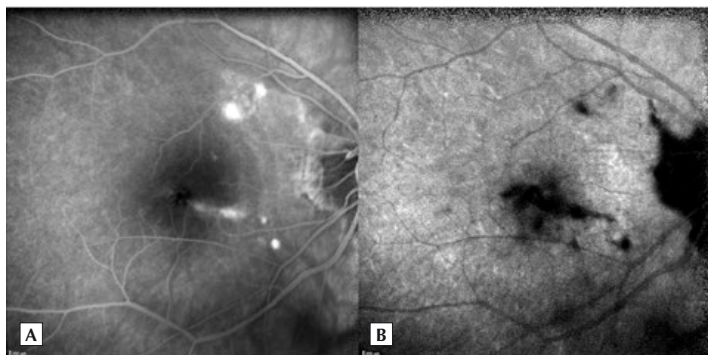


Fig. 3 | Angiografia fluoresceínica (A) e angiografia com verde de indocianina (B) de um caso de coroidite multifocal idiopática. A angiografia com verde de indocianina mostra áreas hipofluorescentes irregulares, de aspeto geográfico, mais extensas do que as áreas afetadas na angiografia fluoresceínica.

rautofluorescentes. Isto porque, numa fase aguda, enquanto o EPR é relativamente resistente à hipoperfusão da coriocalilar, os segmentos externos dos fotorreceptores são muito suscetíveis a lesão isquémica.⁴ Com a perda dos segmentos externos dos fotorreceptores nas áreas de hipoperfusão da coriocalilar, perde-se também o efeito de filtro que o pigmento visual presente nesses segmentos externos exerce sobre a normal autofluorescência do EPR. Assim, neste padrão de coriocalilarite, há correspondência entre as áreas hiperautofluorescentes e as lesões hipofluorescentes visíveis na angiografia com verde de indocianina.

O segundo padrão surge em uveítes em que se formam focos de células inflamatórias no estroma corioideu, focos esses que impedem a normal impregnação do estroma corioideu pelo verde de indocianina. Neste caso, as lesões hipofluorescentes tendem a ser arredondadas e mais regulares em forma e tamanho (Fig.4).⁴ Quando ocupam toda a espessura da coróide, a hipofluorescência geralmente mantém-se ao longo de todo o angiograma; por outro lado, quando as lesões são de espessura parcial, podem tornar-se isofluorescentes nos tempos tardios. Além das lesões hipofluorescentes, no padrão de coroidite estromal, pode ainda ocorrer a difusão anormal do verde de indocianina através dos vasos corioideus de maiores dimensões, que assim aparecem com bordos indistintos e associados a alguma hiperfluorescência.⁴

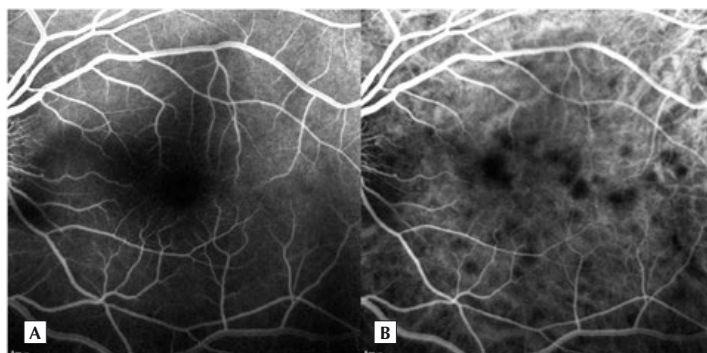


Fig. 4 | Angiografia fluoresceínica (A) e angiografia com verde de indocianina (B) de um caso de sarcoidose ocular. A angiografia com verde de indocianina mostra múltiplas lesões hipofluorescentes arredondadas, que são ocultas na angiografia fluoresceínica.

São exemplos de coriocalarites: síndrome das múltiplas manchas brancas evanescentes, epiteliopatia pigmentar placoide multifocal posterior aguda, coroidite multifocal idiopática, coroidite serpiginosa, coriorretinite placoide posterior aguda associada a sífilis, e coroidite tipo serpiginosa associada a tuberculose. Por outro lado, são exemplos de doenças em que ocorre coroidite estromal: doença de Vogt Koyanagi Harada, oftalmia simpática, retinocoroidite *birdshot* HLA A-29, coriorretinite da sarcoidose e coriorretinite da tuberculose.⁴

Referências

1. Invernizzi A, Carreño E, Pichi F, Munk MR, Agarwal A, Zierhut M, Pavesio C. (2023) Experts Opinion: OCTA vs. FFA/ ICG in Uveitis – Which Will Survive? Ocul Immunol Inflamm. 2023 Oct;31(8):1561-1568, DOI: 10.1080/09273948.2022.2084421
2. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M; Angiography Scoring for Uveitis Working Group (ASUWOG). Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). Int Ophthalmol. 2010 Oct;30(5):539-52. doi: 10.1007/s10792-008-9263-x. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18795232.
3. Ebrahimiadib N, Maleki A, Fadakar K, Manhapra A, Ghassemi F, Foster CS. Vascular abnormalities in uveitis. Surv Ophthalmol. 2021 Jul-Aug;66(4):653-667. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.12.006. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33412171.
4. Herbort Jr CP, Neri P, Papasavvas I. Clinicopathology of non-infectious choroiditis: evolution of its appraisal during the last 2-3 decades from “white dot syndromes” to precise classification. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2021 Nov 17;11(1):43.

13 Qual o papel do OCT-A na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coróide?

Guilherme Almeida, Júlio Brissos, Sandra Barrão

INTRODUÇÃO E FUNDAMENTOS DO OCT-A

A Tomografia de Coerência Óptica com Angiografia (OCT-A) revolucionou a oftalmologia ao permitir a visualização não invasiva da microvasculatura retiniana e coróideia, sem necessidade de injeção de corante. Ao contrário da angiografia com fluoresceína (FA) e da angiografia com verde de indocianina (VIC), que são invasivas e produzem imagens bidimensionais, o OCT-A gera imagens detalhadas em 3D, permitindo uma avaliação mais precisa das alterações vasculares. O princípio do OCT-A baseia-se na análise de variação do sinal de luz, induzido pelo movimento de partículas intravasculares (eritrócitos).¹

APLICAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O OCT-A desempenha um papel fundamental na identificação precoce de membranas neovasculares inflamatórias, uma das causas mais importantes de perda da acuidade visual em doenças inflamatórias da retina e coróide. A neovascularização coróideia (NVC) pode ocorrer devido à inflamação crónica que compromete a integridade da membrana de Bruch, levando à produção de fatores angiogénicos, como o fator de crescimento vascular do endotélio (VEGF).

Embora a FA e a VIC sejam o *gold standard* no diagnóstico destas doenças, o OCT-A tem-se revelado uma ferramenta muito valiosa na distinção entre lesões inflamatórias puras e complicadas de neovascularização, especialmente em casos onde os achados angiográficos e do OCT estrutural possam ser inconclusivos.^{2,3}

O OCT-A pode ser uma mais-valia na deteção de complicações secundárias a vasculites normalmente não detetadas na FA, como neovasos escondidos por hemorragias retinianas, neovascularização peripapilar e telangiectasias.⁴

O OCT-A pode ainda detetar alterações microvasculares granulomatosas ao nível dos plexos vasculares retinianos em casos de sarcoidose.⁵

O OCT-A permite ainda uma segmentação precisa das camadas vasculares, o que facilita a localização e avaliação das membranas neovasculares em doenças como coroidite multifocal (MFC), coroidite interna punctata (PIC) (Fig.1 e 2) e/ou coroidite serpiginosa (SC).^{6,7}

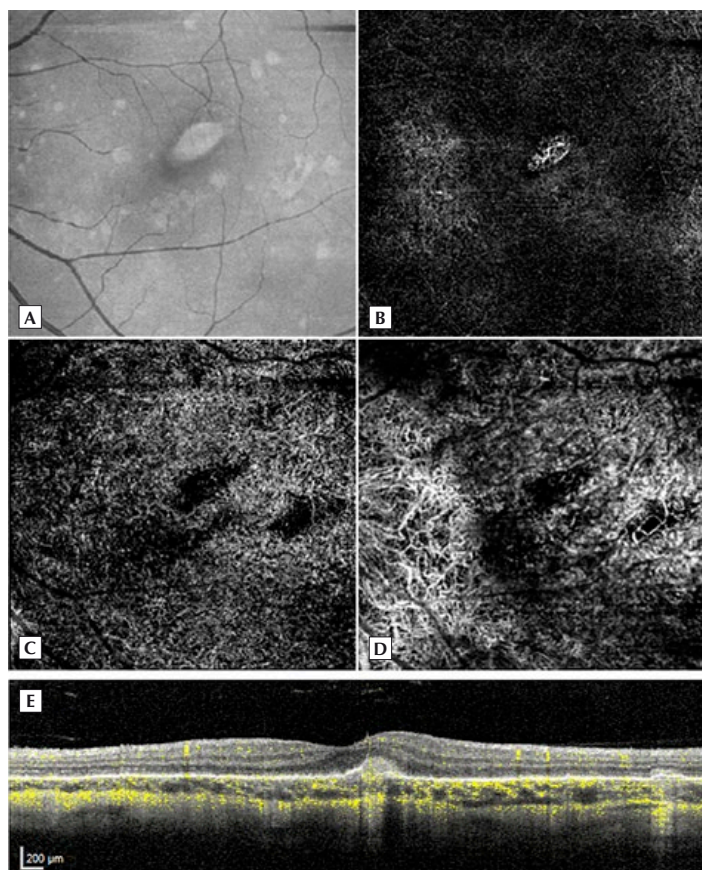


Fig. 1 (A) Infra-Red, (B) a (D) OCT-A e (E) B-Scan de uma paciente de 32 anos com o diagnóstico de PIC, onde é possível identificar a presença de uma membrana neovascular ovalada, com limites bem definidos e composta por uma rede complexa de múltiplos vasos colaterais, situada no centro de uma zona de ausência de fluxo nos cortes correspondentes à coriocapilar e restantes camadas da coróide.

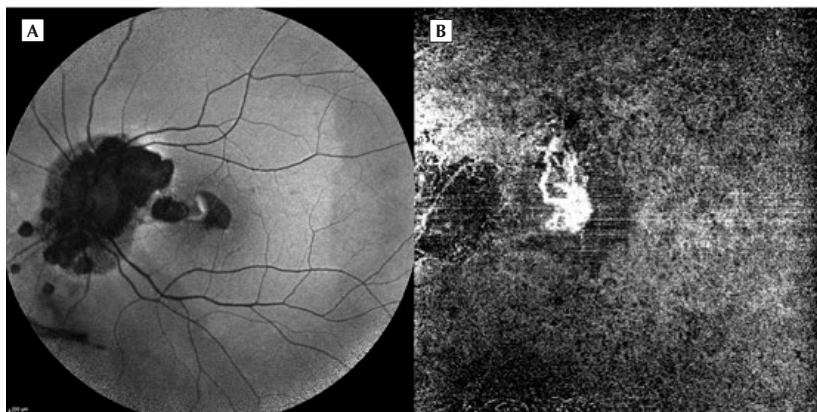


Fig. 2 | Outro caso de PIC, apresentando uma membrana neovascular ao nível da zona avascular da retina (B), justaposta a uma rasgadura de EPR, conforme apresentada na Autofluorescência de Fundo (A).

Um estudo envolvendo doentes com SC demonstrou que o OCT-A pode permitir identificar áreas de ausência de fluxo sanguíneo coriocalilar, subjacente a lesões inflamatórias da retina, podendo desempenhar um papel útil na monitorização da doença e da sua resposta a tratamentos imunossuppressores.⁸

Ainda relativamente às coriocalilarites, o diagnóstico diferencial entre MEWDS e APMPE pode ser realizado com o auxílio do OCT-A. Na MEWDS a perfusão coriocalilar está habitualmente preservada, enquanto que na APMPE o OCT-A revela extensas áreas de hipoperfusão coriocalilar e por isso associada a pior prognóstico.²

LIMITAÇÕES

Apesar dos avanços significativos proporcionados pelo OCT-A, como a visualização da microvasculatura sem a necessidade de contraste, existem diversas limitações comparativamente aos exames contrastados.

Uma das suas principais limitações prende-se com a incapacidade de detetar disrupção da barreira hemato-retiniana, biomarcador essencial no diagnóstico de patologias inflamatórias. Outra limitação importante é a de que o OCT-A não permite distinguir lesões neovasculares ativas de membranas quiescentes. Em exames

dinâmicos como a FA e a VIC, a fuga de contraste pode ser observada em tempo real, permitindo detectar atividade clínica.^{9,10}

Além disso, técnicas como FA e VIC oferecem uma visualização mais ampla da retina e da coróide, permitindo identificar alterações que poderão ocorrer em áreas da retina mais periféricas. O campo de visão de grande parte dos OCT-A encontra-se geralmente restrito aos 12 mm centrais.^{11,12}

PERSPETIVAS DE FUTURO

O OCT-A tem-se revelado uma ferramenta promissora na avaliação de vasculites retinianas oclusivas. Comparativamente à FA, que detecta a exsudação perivascular característica das fases de vasculite ativa, o OCT-A permite uma avaliação objetiva das áreas de não perfusão capilar, o que pode estar associado a uma pior evolução visual. Estudos indicam que a redução da densidade capilar, particularmente nos plexos capilares superficiais e profundos, pode ser um indicador precoce de complicações vasculares como isquemia macular. Essas alterações microvasculares, detectadas pelo OCT-A poderão servir como marcadores de prognóstico.¹³

Assim, o OCT-A deve ser usado no estudo complementar das doenças inflamatórias da retina e coróide, não descartando porém a realização de exames contrastados clássicos.

Referências

1. Hagag A, Gao S, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(3):115. doi:10.4103/tjo.tjo_31_17
2. Pichi F, Sarraf D, Arepalli S, et al. The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2017;59:178-201. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.04.005
3. Wang JC, McKay KM, Sood AB, Láíns I, Sobrin L, Miller JB. Comparison of choroidal neovascularization secondary to white dot syndromes and age-related macular degeneration by using optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:95-105. doi:10.2147/OPTH.S185468
4. Abucham-Neto JZ, Torricelli AAM, Lui ACF, Guimarães SN, Nas-

- cimento H, Regatieri CV. Comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography findings in retinal vasculitis. *Int J Retin Vitre*. 2018;4(1):1-5. doi:10.1186/s40942-018-0117-z
5. Usui Y, Goto H. Granuloma-like formation in deeper retinal plexus in ocular sarcoidosis. *Clin Ophthalmol*. 2019;Volume 13(3):895-896. doi:10.2147/OPTH.S200519
 6. Perente A, Kotsiliti D, Taliantzis S, et al. Serpiginous choroiditis complicated with choroidal neovascular membrane detected using optical coherence tomography angiography: A case series and literature review. *Turkish J Ophthalmol*. 2021;51(5):326-333. doi:10.4274/tjo.galenos.2021.49323
 7. Herbot CP, Takeuchi M, Papasavvas I, et al. Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) in Uveitis: A Literature Review and a Reassessment of Its Real Role. *Diagnostics*. 2023;13(4). doi:10.3390/diagnostics13040601
 8. Pakzad-Vaezi K, Khaksari K, Chu Z, Van Gelder RN, Wang RK, Pepple KL. Swept-Source OCT Angiography of Serpiginous Choroiditis. *Ophthalmol Retin*. 2018;2(7):712-719. doi:10.1016/j.oret.2017.11.001
 9. Moll-Udina A, Dotti-Boada M, Miguel L, et al. Non-invasive biomarkers for close activity monitoring in birdshot chorioretinitis: Optical coherence tomography angiography and beyond. *Acta Ophthalmol*. 2024;102(3):e302-e313. doi:10.1111/aos.15744
 10. Herbot CP, Papasavvas I, Tugal-Tutkun I. Benefits and Limitations of OCT-A in the Diagnosis and Follow-Up of Posterior Intraocular Inflammation in Current Clinical Practice: A Valuable Tool or a Deceiver? *Diagnostics*. 2022;12(10). doi:10.3390/diagnostics12102384
 11. Cerquaglia A, Iaccheri B, Fiore T, et al. New Insights On Ocular Sarcoidosis: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(7):1057-1066. doi:10.1080/09273948.2018.1497665
 12. Pichi F, Salas EC, D De Smet M, Gupta V, Zierhut M, Munk MR. Standardisation of optical coherence tomography angiography nomenclature in uveitis: First survey results. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(7):941-947. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316881
 13. Dhirachakulpanich D, Chanthongdee K, Zheng Y, Beare NA V. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2023;13(1):1. doi:10.1186/s12348-023-00327-4

14

Qual o papel da autofluorescência do fundo ocular na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?

Nuno Cruz, Cristina Fonseca, Maria Luz Cachulo

1. INTRODUÇÃO

A autofluorescência do fundo ocular (FAF) é uma técnica de imagem crucial na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide, especialmente em casos de uveíte posterior e panuveíte. A FAF permite a análise da integridade do epitélio pigmentar da retina (EPR) através da deteção da densidade de lipofuscina e melanolipofuscina, subprodutos da degradação dos fotorreceptores e fluoróforos predominantes no EPR.^{1,2,3}

Os padrões de hiper-autofluorescência (hiper-AF) devem-se geralmente a um aumento da produção de lipofuscina pelo EPR, a acumulação de material autofluorescente sub-retiniano, ou a perda de rodopsina nos fotorreceptores (mecanismo de hiper-AF mais frequente nas uveítes). Em condições normais a rodopsina absorve o comprimento de onda de excitação e provoca uma redução da AF. Por sua vez, em estados patológicos que levam à degeneração dos fotorreceptores e perda de rodopsina, cria-se um defeito de janela que resulta em hiper-AF. A hipo-AF nas uveítes resulta da redução de fluoróforos no EPR ou do bloqueio dos fluoróforos do EPR por material anterior ao EPR.³

2. PAPEL DA FAF NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DA RETINA E DA COROIDE

2.1 Uveítes Não-Infeciosas

A FAF tem vindo a demonstrar a sua utilidade em várias uveítes não infecciosas, algumas delas referidas como síndromes de pontos brancos (2.1.1 a 2.1.5).⁴

2.1.1 Epiteliopatia Pigmentada Placoide Posterior Multifocal Aguda (APMPPE)

Na APMPPE, ao contrário da maioria das condições inflamató-

rias, a hipo-AF representa o início da doença devido ao bloqueio do sinal causado pelo edema das células do EPR.^{5,6,7} As lesões caracterizam-se por uma mistura irregular de hiper/hipo-AF, frequentemente sob a forma de placas ligeiramente hiper-AF com margens indefinidas (Fig. 1.A). Com a progressão da doença algumas lesões desaparecem completamente, enquanto outras evoluem para cicatrizes hipo-AF bem definidas (Fig 1.B).⁸

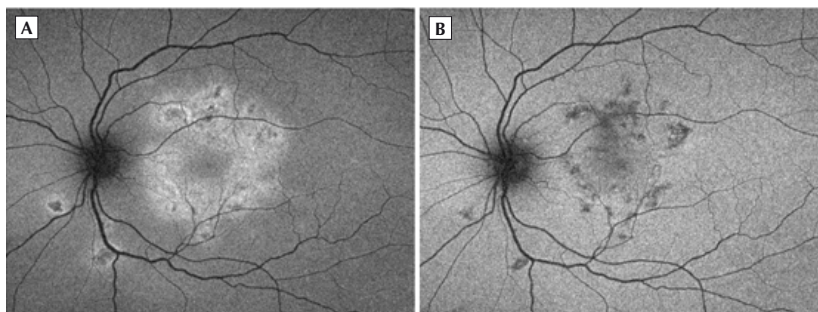


Fig. 1 | Caso de doente com APMPPE na fase aguda (A) com o padrão típico de FAF com lesões hipo-AF com bordos hiper-AF, seguidas de lesões hipo-AF durante a fase de recuperação (B).

2.1.2 Síndrome dos Pontos Brancos Evanescentes Múltiplos (MEWDS)

Na MEWDS, durante a fase aguda da doença, a FAF tipicamente mostra múltiplas lesões hiper-AF nas lesões multifocais devido ao dano de fotorreceptores, que desmascara a AF do EPR.^{6,8,9} Geralmente, à medida que os pontos resolvem, as áreas de hiper-AF assumem os níveis de AF basais.³ A FAF permite confirmar o diagnóstico de MEWDS, mesmo na fase subaguda.

2.1.3 Coroidite Multifocal e Panuveíte (MCP) e Coroidopatia Punctata Interna (PIC)

Na MCP e PIC a FAF apresenta tipicamente lesões hipo-AF de forma arredondada com halos hiper-AF.¹⁰ As lesões ativas manifestam-se como nódulos coriorretinianos sub-EPR, apresentando hiper-AF mínima, ou hipo-AF à medida que os nódulos rompem o EPR. As áreas hipo-AF, frequentemente com bordos hiper-AF, refletem a

perda de fotorreceptores adjacentes e defeitos de janela. À medida que a doença se resolve, as lesões tornam-se hipo-AF devido à atrofia do EPR.^{3,5,9}

2.1.4 Coroidite Serpiginosa (SC)

Na SC, a FAF ajuda a avaliar a atividade da doença, mostrando hiper-AF nas fases ativas (bordos hiper-AF indicam progressão ativa da doença) e uma diminuição progressiva da AF durante a fase de cicatrização.⁵ Na fase aguda as lesões apresentam uma aparência amorfa com um halo mal definido de hiper-AF (Fig. 2.A). Na fase de resolução completa as lesões são uniformemente hipo-AF, com bordos bem definidos, devido à perda completa de fluoróforos (Fig. 2.B).^{5,6,7,8}

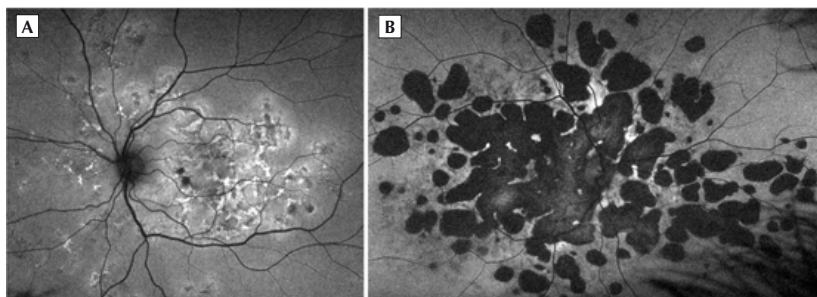


Fig. 2 | Imagens de FAF de SC. Na fase aguda, as lesões apresentam uma aparência amorfa com um halo mal definido de hiper-AF (A). Na fase de resolução completa, as lesões são uniformemente hipo-AF com bordos bem definidos (B).

2.1.5 Corioretinopatia *Birdshot* (BSCR)

Na BSCR, a FAF apresenta lesões inicialmente hiper-AF que se convertem em hipo-AF generalizada, refletindo o efeito da doença no EPR.¹⁰ Os padrões de AF mais confluentes comuns são hipo-AF peripapilar, hipo-AF granular extramacular e hipo-AF granular macular (Fig. 3).^{3,5,6} São também comuns áreas de hipo-AF perivascular que se pensa serem secundárias a fenómenos de vasculite de longa duração.⁸

2.1.6 Retinopatia Oculta Externa Aguda Zonal (AZOOR)

Na AZOOR, a FAF geralmente revela áreas expandidas de hipo-

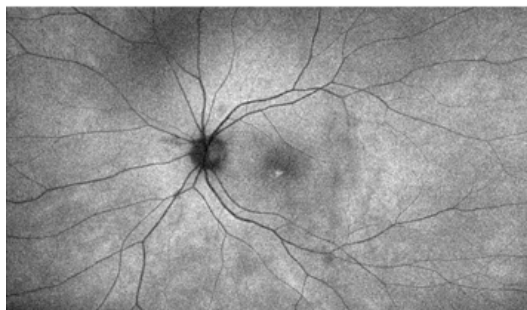


Fig. 3 | FAF na BSCR demonstrando um padrão de hipo-AF granular centrípeto em redor da fóvea.

-AF granular em redor do disco ótico e na periferia, frequentemente com bordos hiper-AF em forma de escamas, criando um padrão trizonal.^{1,5} Isto inclui uma área de AF normal (zona 1) fora da área afetada, uma área de hiper-AF pontilhada no bordo da inflamação (zona 2) e uma área de hipo-AF no centro da área envolvida, correspondendo a regiões de atrofia coriorretiniana (zona 3).³

2.1.7 Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Na fase ativa da doença de VKH, a FAF mostra hiper-AF na mácula (Fig. 4), com hipo-AF nas áreas de descolamento seroso. Durante a fase crônica podem ocorrer vários padrões diferen-

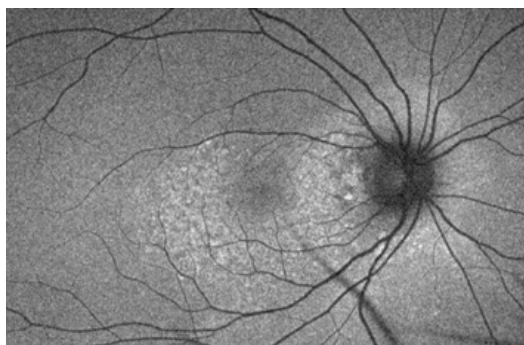


Fig. 4 | Na fase ativa da doença de VKH, a FAF mostra hiper-AF na área macular.

tes: diminuição da AF (devido à atrofia peripapilar e múltiplas cicatrizes atróficas e pigmentadas), aumento da AF (manchas ou áreas irregulares de pigmentação e edema macular cistóide) e AF normal.^{1,5,6}

2.2 Uveítes Infeciosas

2.2.1 Retinite por Citomegalovírus (CMV)

Na retinite por CMV, a FAF mostra um bordo de hiper-AF na fase ativa, correspondendo à margem de avanço da lesão ativa (Fig. 5).^{3,5} Durante a inativação surge um padrão misto de hiper e hipo-AF, com lesões extensas com cura central e atrofia num padrão mosqueado, correspondendo a regiões de atrofia do EPR e retinite em vários estadios de cura. A FAF é útil para detetar reativações da doença, com bordos hiper-AF a indicar inflamação ativa.³



Fig. 5 | Lesões granulares hiper-AF na fase ativa de uma retinite por CMV.

2.2.2 Sífilis

Existem 2 formas principais de retinocoroidite sífilítica: confluyente e placóide. A coriorretinite placóide posterior sífilítica aguda (ASPPC) geralmente apresenta hiper-AF na área correspondente aos bordos amarelados e um aumento generalizado da AF dentro da lesão (Fig. 6), podendo haver áreas pontilhadas de hipo-

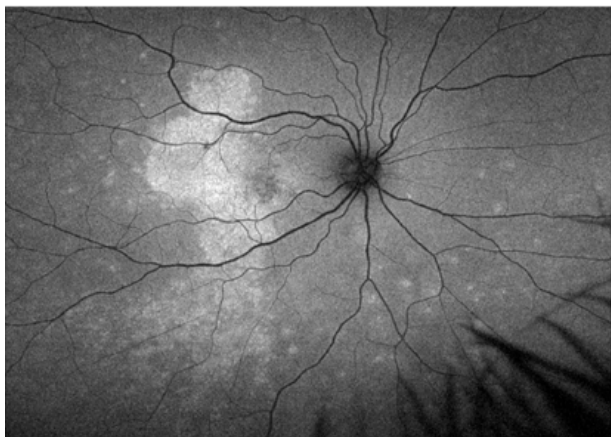


Fig. 6 | FAF na ASPPC em fase ativa apresentando hiper-AF generalizada nos bordos e centro da lesão.

-AF sugestivas de dano do EPR.⁸ A sífilis placóide é uma exceção à FAF das uveítes placóides, apresentando lesões ativas hiper-AF, correspondendo a áreas de dano/disfunção retiniana externa, que retornam aos níveis basais de AF após terapia antibiótica.³

2.2.3 Necrose retiniana aguda (ARN)

As imagens de FAF permitem uma delimitação mais precisa das lesões na ARN do que as fotografias do fundo de cores, pois proporcionam uma visualização de maior contraste dos bordos das lesões. As áreas de atrofia retiniana apresentam uma hipo-AF persistente. As margens de atividade da doença apresentam-se como hiper-AF, o que pode ser usado para monitorizar a progressão da doença.⁵

3. CONCLUSÃO

Em entidades selecionadas de uveítes, a FAF pode ajudar a monitorizar o curso das lesões coriorretinianas e ser usada como marcador de atividade da doença, auxiliar no diagnóstico e na previsão do prognóstico, assim como ajudar a determinar abordagens terapêuticas adequadas.

Referências

1. Schmitz-Valckenberg S, Pfau M, Fleckenstein M, Staurengli G, Sparrow JR, Bindewald-Wittich A, Spaide RF, Wolf S, Sadda SR, Holz FG. Fundus autofluorescence imaging. *Prog Retin Eye Res.* 2021 Mar;81:100893.
2. Calvo-Maroto AM, Cerviño A. Spotlight on fundus autofluorescence. *Clin Optom (Auckl).* 2018 Mar 27;10:25-32.
3. Thomas AS, Lin P. Multimodal imaging in infectious and noninfectious intermediate, posterior and panuveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021 May 1;32(3):169-182.
4. Crawford CM, Igboeli O. A review of the inflammatory chorioretinopathies: the white dot syndromes. *ISRN Inflamm.* 2013 Oct 31;2013:783190.
5. Mauschitz MM, Zeller M, Sagar P, Biswal S, Guzman G, Terheyden JH, Meyer CH, Holz FG, Heinz C, Pleyer U, Finger RP, Wintergerst MWM. Fundus Autofluorescence in Posterior and Panuveitis-An Under-Estimated Imaging Technique: A Review and Case Series. *Biomolecules.* 2024 Apr 25;14(5):515.
6. Samy A, Lightman S, Ismetova F, Talat L, Tomkins-Netzer O. Role of autofluorescence in inflammatory/infective diseases of the retina and choroid. *J Ophthalmol.* 2014;2014:418193.
7. Malamos P, Masaoutis P, Georgalas I, Maselos S, Andrianopoulos K, Koutsandrea C, Markomichelakis NN. The role of fundus autofluorescence imaging in the study of the course of posterior uveitis disorders. *Biomed Res Int.* 2015;2015:247469.
8. Agarwal A, Pichi F, Invernizzi A, Grewal DS, Singh RB, Upadhyay A. Stepwise approach for fundus imaging in the diagnosis and management of posterior uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2023 May-Jun;68(3):446-480.
9. Yung M, Klufas MA, Sarraf D. Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *Int J Retina Vitreous.* 2016 Apr 8;2:12.
10. Marchese A, Agarwal A, Moretti AG, Handa S, Modorati G, Querques G, Bandello F, Gupta V, Miserocchi E. Advances in imaging of uveitis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020 May 18;12:2515841420917781.

15

Qual o papel das imagens de campo ultra amplo na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coroide?

Rafael Whitfield, Sofia Mano, Inês Leal

INTRODUÇÃO

A retina periférica desempenha um papel fundamental na função visual, sendo também uma área frequentemente afetada em diversas patologias da retina e coroide. A retinografia tradicional permite capturar apenas entre 30° e 50° do campo visual, limitando a visualização e documentação de alterações que possam ocorrer na retina periférica. Esta limitação constitui uma barreira significativa para o diagnóstico, abordagem terapêutica e acompanhamento de várias doenças inflamatórias da retina e corioideia. A documentação da retina periférica é crucial não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para a monitorização contínua da progressão da doença e resposta ao tratamento. Com o avanço dos sistemas de imagem de campo ultra amplo (UWF), tornou-se possível capturar até 200° da retina, abrangendo tanto a região central quanto a periférica. Esta tecnologia oferece uma cobertura significativamente mais ampla, sendo, por isso, uma ferramenta valiosa no diagnóstico diferencial e na caracterização de processos inflamatórios que afetam a retina e a corioideia.¹

DIAGNÓSTICO INICIAL E DOCUMENTAÇÃO DE LESÕES

A capacidade de visualizar a retina periférica com este grau de detalhe permite a deteção precoce de patologias inflamatórias que afetam predominantemente esta área, como a retinite por citomegalovírus (CMV). Um estudo comparativo demonstrou que a imagem UWF foi capaz de detetar 40% mais área de retinite por CMV do que as técnicas de imagem convencionais.² Estas doenças, que frequentemente se manifestam inicialmente na periferia da retina, podem ser diagnosticadas antes do aparecimento de sintomas clínicos evidentes. Além disso, a UWF facilita a identificação de lesões coriorretinianas dispersas, como os granulomas típicos da sarcoidose ou as lesões focais da coroidite multifocal, proporcionando uma base mais sólida para avaliação da evolução entre consultas.³

AValiação de VASCULITE

Uma das principais vantagens da UWF reside na sua capacidade de oferecer uma visualização abrangente da vasculatura retiniana, permitindo a identificação precoce de sinais de vasculite, como o *sheathing* vascular, o extravasamento e a oclusão. Esta capacidade é particularmente relevante em patologias onde o envolvimento vascular está associado a um pior prognóstico. Por exemplo, na uveíte intermédia, o extravasamento vascular difuso, sobretudo se precoce, correlaciona-se com uma maior atividade de doença, comparativamente ao extravasamento limitado ou à ausência de alterações vasculares.⁴

Estudos comparativos entre a angiografia UWF e a angiografia convencional de nove campos demonstraram que a UWF é mais eficaz na deteção de patologia vascular retiniana, tanto na periferia como no polo posterior. Estes estudos sugerem que as técnicas de imagem convencionais podem falhar na identificação de até 30% das lesões, reforçando assim a superioridade da UWF.⁵ Noutro estudo, verificou-se que a UWF identificou uma maior atividade da doença em 68% dos casos, em comparação com 45% utilizando a técnica convencional, alterando a abordagem terapêutica em 51% dos doentes.⁶

MONITORIZAÇÃO DA PROGRESSÃO E RESPOSTA AO TRATAMENTO

A UWF não só tem um papel crucial no diagnóstico inicial, mas também é uma ferramenta útil na monitorização da evolução da doença ao longo do tempo. Patologias inflamatórias crónicas do segmento posterior, como a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uveíte intermédia com vasculite da retina, e múltiplos síndromes inflamatórias da retina e coroideia exigem um acompanhamento contínuo e detalhado da retina na sua totalidade.⁷ A UWF permite documentar as alterações inflamatórias e avaliar a resposta ao tratamento de forma abrangente, facilitando o ajuste terapêutico conforme a evolução da doença.

DETEÇÃO DE COMPLICAÇÕES E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Além do diagnóstico e monitorização, a UWF desempenha um papel essencial na deteção precoce de complicações associadas a patologias inflamatórias da retina e coroideia. É importante destacar que o exame oftalmológico continua a ser indispensável para a

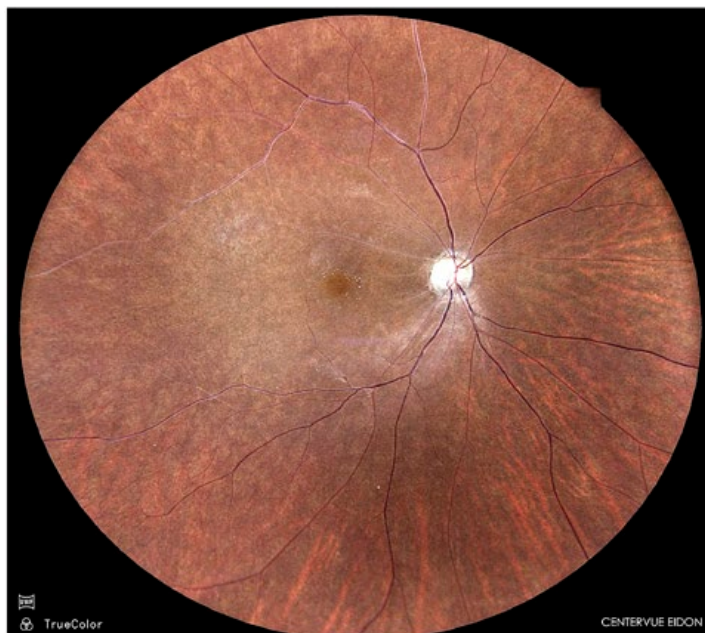


Fig. 1A Retinografia *widefield* de doente com vasculopatia oclusiva grave e atrofia óptica secundária em contexto de lúpus eritematoso sistémico (olho direito).

avaliação global do doente, sendo a imagiologia um complemento valioso nestas situações. Rasgaduras e descolamentos de retina, frequentemente localizados em áreas periféricas, podem passar despercebidos durante o exame clínico ou com técnicas de imagem tradicionais. Adicionalmente, a UWF permite identificar áreas de isquemia periférica ou neovascularização, ambas associadas a inflamação crónica, que requerem tratamento com laser e/ou terapias anti-VEGF e/ou majoração da terapêutica sistémica para evitar a progressão da doença e preservar a função visual.⁴

CONCLUSÃO

Em suma, a utilização da imagem de campo ultra amplo (UWF) tem vindo a complementar a abordagem às patologias inflamatórias da retina e corioideia. A sua capacidade de docu-

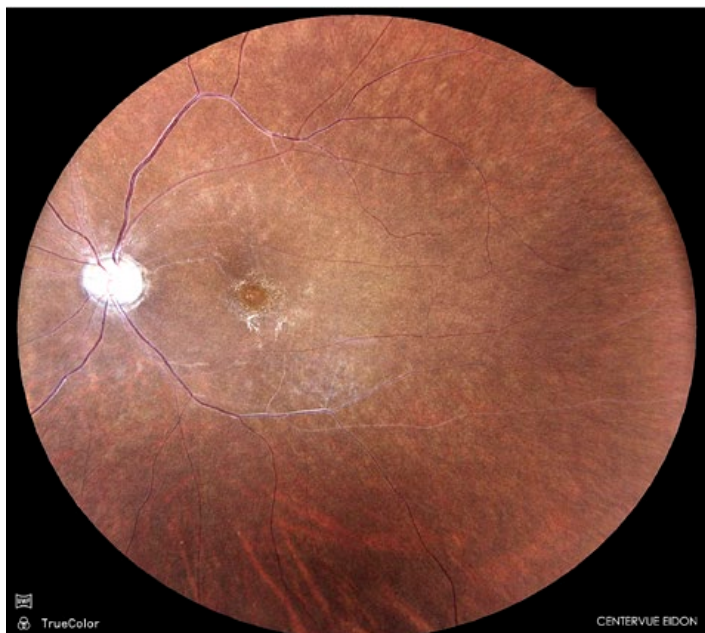


Fig. 1B Retinografia *widefield* de doente com vasculopatia oclusiva grave e atrofia óptica secundária em contexto de lúpus eritematoso sistêmico (olho esquerdo).

mentar a retina periférica, avaliar detalhadamente a vascularização retiniana e detetar lesões na coroide torna-a uma ferramenta útil no diagnóstico precoce, monitorização da progressão da doença e avaliação da resposta ao tratamento. Para além disso, a UWF auxilia no diagnóstico diferencial com condições não inflamatórias e permite identificar complicações, como a isquemia periférica e a neovascularização, sendo uma ferramenta valiosa na tomada de decisão.

Referências

1. Singh RP. Widefield Imaging: A Review of Current Technology. Applications of Ultra-Widefield Imaging Are Likely to Expand

- in the Future and Significantly Alter Patient Care. *Retina Today*. 2014;71-74.
2. Mudvari SS, Virasch VV, Singa RM, MacCumber MW. Ultra-wide-field imaging for cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* [Internet]. 2010 May [cited 2024 Sep 15];41(3):311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507014/>
 3. Aggarwal K, Agarwal A, Deokar A, Singh R, Bansal R, Sharma A, et al. Ultra-Wide Field Imaging in Paradoxical Worsening of Tubercular Multifocal Serpiginoid Choroiditis after the Initiation of Anti-Tubercular Therapy. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2024 Sep 15];27(3):365–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020501/>
 4. Kumar V, Surve A, Kumawat D, Takkar B, Azad S, Chawla R, et al. Ultra-wide field retinal imaging: A wider clinical perspective. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Sep 15];69(4):824. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012972/>
 5. Nicholson BP, Nigam D, Miller D, Agrón E, Dalal M, Jacobs-El N, et al. Comparison of Wide-Field Fluorescein Angiography and Nine-Field Montage Angiography in Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):673–7.
 6. Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatf E, et al. Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis. 2013 [cited 2024 Sep 15];3:1. Available from: <http://www.joi-journal.com/content/3/1/30>
 7. Ding X, Shu Q, Bai X, Chang Q, Xu G, Chen L. The Role of Wide-field Optical Coherence Tomography Angiography in the Diagnosis and Management of Acute Vogt–Koyanagi–Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2024 Apr 20 [cited 2024 Sep 15];32(4):391–401. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09273948.2023.2181186>

16 Qual o papel da ecografia na caracterização e diagnóstico diferencial da inflamação da retina e da coróide?

Filomena Pinto, Vasco Lobo, José Henriques

A inflamação ocular acompanha-se frequentemente de hipotransparência dos meios, o que dificulta a observação do fundo ocular.¹ Nesse contexto, a ecografia do segmento posterior e órbita e a biomicroscopia ultrassónica (UBM) impõem-se como métodos de estudo indispensáveis. Além da caracterização morfológica dos achados patológicos, a ecografia auxilia no diagnóstico diferencial com patologia tumoral coróideia, nomeadamente o melanoma, a metástase, o hemangioma e o osteoma.² Entre as várias patologias inflamatórias que afetam o globo ocular e a órbita, destacamos, pela sua frequência, a esclerite posterior, a endoftalmite/panofalmitite, a vitrite, a panuveíte e a doença inflamatória orbitária.

A **esclerite posterior** afeta o segmento posterior de uma forma difusa ou nodular.³ Provoca, numa fase inicial, espessamento da esclera e acompanha-se de dor, sinais inflamatórios e limitação da motilidade ocular.¹ O diagnóstico clínico nas formas anteriores é geralmente evidente, mas nas esclerites posteriores a informação obtida com o exame ecográfico é extremamente valiosa.³ A fundoscopia pode revelar a presença de descolamento de retina exsudativo (DRe), edema do disco ótico (DO) e pregas da coróideia, sendo necessário excluir sempre a presença de tumor intra ou extraocular.^{1,3}

Na **esclerite posterior difusa**, o achado ecográfico mais importante é o espessamento difuso da parede ocular acompanhado de aumento do espaço sub-tenoniano, espaço virtual que em condições normais não é identificável.² Este assume a forma de um crescente de baixa refletividade que divide a parede ocular da gordura orbitária (Fig.1A).⁴ Quando envolve a região peripapilar, obtém-se uma imagem ecográfica muito típica – sinal do T (Fig.1B).³ Pode ainda identificar-se proclividade do DO e descolamento da coróideia (DC) e/ou Dre.²

A **esclerite posterior nodular** pode apresentar-se como uma massa cupuliforme com refletividade interna alta e estrutura homogênea, por vezes acompanhada de espessamento dos músculos

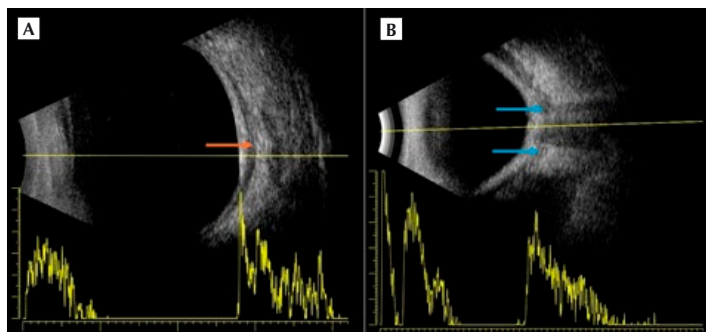


Fig. 1 | Esclerite posterior difusa: (A) aumento do espaço sub-tenoniano (seta laranja); (B) sinal do T (setas azuis).

extraoculares adjacentes (miosite) e/ou DRe (Fig.2A).^{3,4} O diagnóstico diferencial com tumores intraoculares é fundamental, em especial o hemangioma coroideu e o carcinoma metastático.^{1,2} No entanto, estes localizam-se preferencialmente no polo posterior e as metástases apresentam estrutura interna mais irregular. A monitorização por ecografia possibilita objetivar a boa resposta ao tratamento direcionado à inflamação e assim excluir um tumor (Fig.2B).⁵

O diagnóstico de **endoftalmite** e de **panoftalmite** é clínico. No entanto, o exame ecográfico permite avaliar rapidamente a gravidade e extensão da infeção assim como detetar alterações associadas.⁴ Achados comuns são opacidades de baixa refletividade loca-

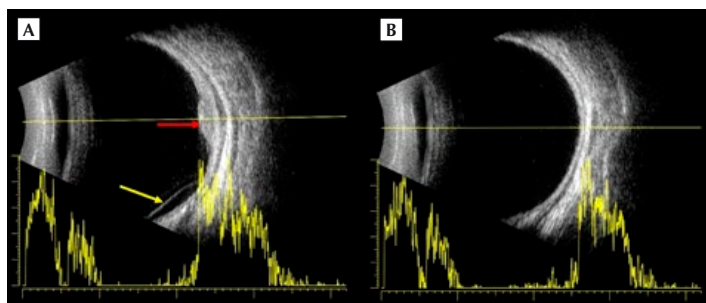


Fig. 2 | Esclerite posterior nodular (seta vermelha): (A) antes do tratamento, associada a DR (seta amarela); (B) resolução após tratamento.

lizadas ou dispersas na cavidade vítrea e vacúolos intravítreos com paredes espessadas com aparência de “teias de aranha” (Fig.3A); quando existe descolamento posterior do vítreo (DPV), a presença de opacidades no espaço sub-hialoideu é sinal de atividade (Fig.3B) e a presença de espessamento da área macular é geralmente sinal de edema macular (Fig.3C).^{1,2,3} Outras alterações identificáveis incluem o edema do disco ótico assim como o abscesso ou granuloma coroideu cujas características podem simular patologia tumoral (Fig.4).¹ Na panofalmite, o processo envolve também a episclera, esclera e órbita e é caracterizado por espessamento da parede ocular, espaço subtenoniano e por vezes dos músculos extra-oculares.⁴

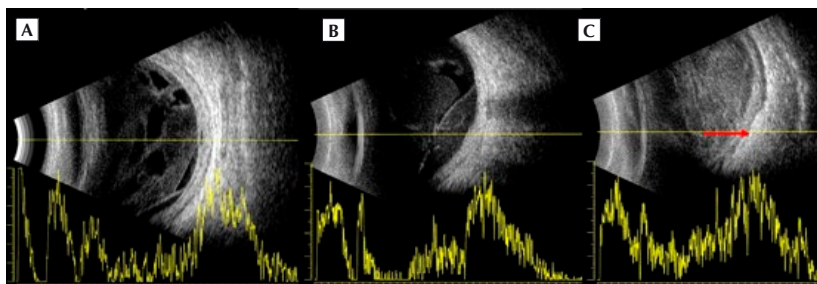


Fig. 3 | Endoftalmite: (A) vítreo opacificado com vacuolização e DPV incompleto com focos de adesão VR; (B) opacidades no espaço sub-hialoideu; (C) endoftalmite com edema macular.

A **vitrite** associada à uveíte intermédia e/ou posterior apresenta algumas características ecográficas sobreponíveis às da endoftalmite

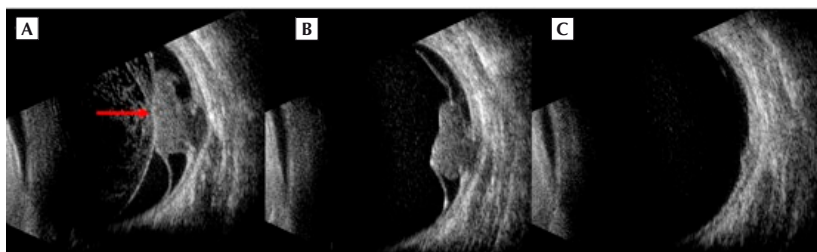


Fig. 4 | Granuloma coroideu (seta) em doente com tuberculose disseminada (A) com resolução progressiva apos tratamento (B, C).

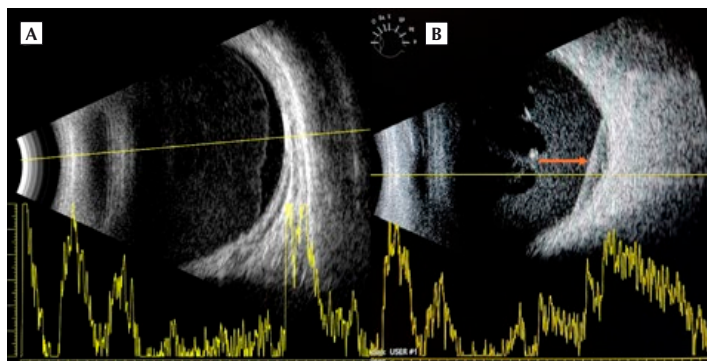


Fig. 5 Vitrite (A) opacidades vítreas de baixa refletividade com DPV e (B) hemovitreo com hifema posterior (seta laranja).

e hemovítreo (HV): DPV, opacidades vítreas difusas e sub-hialoideia posterior, de baixa refletividade, mas com menor formação de membranas (Fig.5A).^{1,3} Por oposição, no HV, o DPV é mais aparente, pode surgir um nível hemático (hifema posterior) e o vítreo tende a organizar inferiormente (Fig.5B).¹ De notar que o edema macular que acompanha frequentemente o processo inflamatório pode permanecer após a resolução da uveíte, pelo que deve ser sempre pesquisado em todos os exames de controlo. Na *pars planitis*, podemos identificar opacidades vítreas periféricas de maiores dimensões, membranas pré-maculares e edema macular.^{1,3} Algumas infeções como a toxoplasmose provocam, além da vitrite, uma retinocoroidite focal, que se manifesta com espessamento da parede ocular, mais facilmente identificado se diminuirmos o ganho, diminuindo assim a refletividade do vítreo (Fig.6A).³ Na cirurgia de catarata complicada com rotura de cápsula posterior, a ecografia demonstra a presença de vitrite, localiza os fragmentos de cristalino luxados na cavidade vítreo e exclui ou confirma a presença de tração VR ou DR. Os fragmentos de cristalino surgem como massas hiperrefletivas de dimensões e localização variáveis. Quando existe um DPV, situam-se junto à hialoideia posterior e acompanham os seus movimentos.¹

A **panuveíte** caracteriza-se pelo envolvimento do segmento anterior e posterior do globo ocular. As principais causas são a sífilis, toxoplasmose, tuberculose (Fig.4A), sarcoidose, doença de

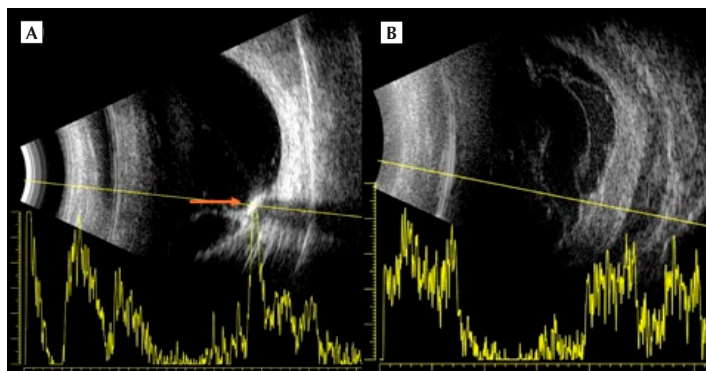


Fig. 6 Vitrite e retinocoroidite(A) por toxoplasmose; panuveite (B) com opacidades vítreas, espessamento da parede e envolvimento da órbita.

Behçet, síndrome de VKH e oftalmia simpática.^{1,3} Na ecografia, identifica-se a combinação de várias alterações descritas previamente, como opacificação do vítreo, DRe, espessamento da coróide ou DC e edema do DO (Fig.6B).⁴

Referências

1. Pinto, F. (2013) Atlas de Ecografia Oftálmica: Ecografia do Segmento Posterior Vol 1. Loures, Lisboa: Théa Portugal.
2. Abbas, R. (2021) Ophthalmic ultrasonography and ultrasound biomicroscopy: A clinical guide. Cham, Cham: Springer International Publishing Springer.
3. Hayden, B.C. and Singh, A.D. (2012) Ophthalmic ultrasonography. Edinburgh: Elsevier/Saunders.
4. DiBernardo, C.W. and Greenberg, E.F. (2011) Ophthalmic Ultrasound: A Diagnostic atlas. New York: Thieme.
5. Cennamo, G. and Rosa, N. (2013) Ultrasonography in ophthalmology XV: Proceedings of the 15th SIDUO congress, Cortina, Italy 1994. Dordrecht: Springer Netherlands.
6. Byrne, S.F. and Green, R.L. (2002) Ultrasound of the eye and orbit. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers.

17 Quais são as principais complicações da inflamação da retina e da coroide?

Filipa Gomes Rodrigues, Marco Liverani

A uveíte é responsável por 10-15% dos casos de cegueira nos adultos em idade ativa nos EUA,¹⁻³ sendo considerada a quarta causa mais comum de cegueira entre os 20 e 60 anos nos países desenvolvidos.⁴ O tratamento da uveíte tem como objetivo controlar a inflamação ocular e, desta forma, prevenir complicações que possam levar à perda visual. Estas complicações incluem a queratopatia em banda, hipotonia, glaucoma, catarata, opacificação vítrea, complicações secundárias à inflamação do nervo óptico e ainda complicações secundárias à inflamação da retina e coroide,⁵ sendo estas descritas seguidamente.

EDEMA MACULAR UVEÍTICO

O edema macular uveítico (EMU) é a causa mais comum de perda visual na uveíte.^{5,6} Pode complicar todos os tipos anatómicos, sendo a prevalência de 19-34% na uveíte posterior e de 18-66% na panuveíte. O EMU ocorre pela quebra da barreira hematorretiniana interna e/ou externa, como consequência da inflamação.⁶ O fluido extracelular pode acumular-se no espaço intra ou subretiniano, com padrões de edema macular difuso, cistóide (o mais frequente) e/ou descolamento neurossensorial (Fig.1).⁶ Este edema pode persistir

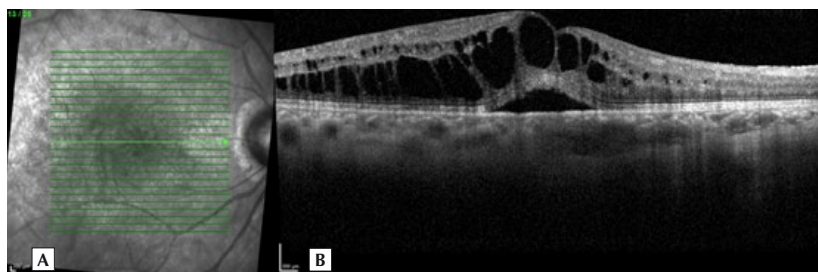


Fig. 1 | *Infrared (A) com a localização do B-scan horizontal correspondente na tomografia de coerência óptica (B) de um doente com retinocoroidite de Birdshot. Observa-se edema macular uveítico cistóide com descolamento neurossensorial associado (B).*

mesmo após os outros sinais de inflamação terem resolvido.⁷ É mais comum em adultos, na uveíte crónica e na uveíte intermédia. Nos casos de uveíte posterior ou panuveíte, a prevalência de EMU é mais elevada na retinocoroidite de *Birdshot* (BRC), sarcoidose e doença de Behçet (DB). A uveíte não infecciosa acarreta um risco sete vezes superior de EMU com perda visual comparativamente com a uveíte infecciosa.⁸

MEMBRANA EPIRETINIANA (MER) E BURACO MACULAR

As MER e buracos maculares podem desenvolver-se em doentes com uveíte ativa e inativa, sendo frequentemente associados a perda visual significativa.⁵ Os buracos maculares inflamatórios, muito mais raros que os buracos maculares idiopáticos, consistem em buracos de espessura total (*full thickness*), sendo a DB a causa mais comum. Podem ocorrer por necrose tecidual localizada secundária a foco inflamatório ou como consequência de edema macular uveítico crónico, tração hialoideia persistente ou tração por MER.^{9,10}

DESCOLAMENTO DE RETINA

O descolamento de retina regmatogénico (DRR) ocorre em cerca de 3% dos doentes com uveíte e tem mau prognóstico.¹¹ Está significativamente associado a panuveíte e uveíte infecciosa, nomeadamente retinite por Citomegalovírus e pelo vírus Varicella-Zoster. Devido à atrofia e necrose retiniana extensa, nestas duas etiologias infecciosas as rasgaduras retinianas são frequentemente múltiplas, posteriores e ocultas, constituindo assim um descolamento de difícil tratamento. O DR tracional pode também surgir no contexto de vitrite e de cicatrização coriorretiniana com tração secundária. Já o descolamento de retina exsudativo surge mais frequentemente associado à doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).¹¹

NEOVASCULARIZAÇÃO RETINIANA

A neovascularização (NV) retiniana no contexto de uveíte resulta de inflamação crónica e/ou mecanismos isquémicos (não perfusão capilar), sendo o controlo inflamatório a primeira linha de tratamento.⁵ Apesar do contributo inflamatório para o desenvolvimento da NV retiniana, esta é relativamente rara nos doentes com uveíte, desenvolvendo-se numa pequena proporção. É mais frequente em doentes mais jovens, fumadores, com uveíte intermédia, posterior ou panuveíte e em doentes com vasculopatia sistémica ou doença vas-

cular retiniana associada.¹² Estão descritos na literatura casos de NV retiniana no contexto de DB, sarcoidose, doença de Eales, Lúpus Eritematoso Sistémico, vasculite retiniana idiopática e vasculite de causa infecciosa como a toxoplasmose (Fig.2), entre outras etiologias.^{12,13}

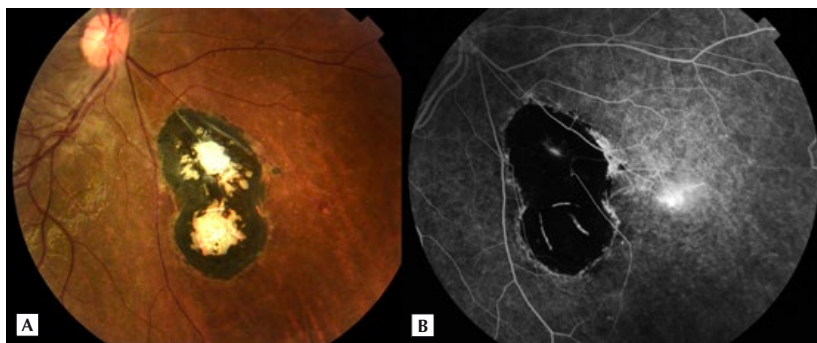


Fig. 2 Retinografia do olho direito de uma doente com antecedentes de retinocoroidite por Toxoplasmose (A). É possível observar uma lesão cicatricial coriorretiniana nasal inferior com oclusão da arteríola e vénula que atravessam a lesão, assim como neovascularização retiniana associada. Na angiografia fluoresceínica (B) (tempo angiográfico 1min12s), torna-se evidente a não perfusão capilar e a difusão associada aos neovasos retinianos.

NEOVASCULARIZAÇÃO COROIDEIA

A neovascularização coroideia inflamatória (iNVC) pode resultar de um estímulo angiogénico mediado por inflamação local, pelo envolvimento direto do complexo EPR-Bruch por inflamação ou infecção ou por ambos os mecanismos. A presença e progressão da iNVC pode comprometer significativamente a função visual. A causa mais comum de iNVC é a coroidite multifocal/coroidopatia punctata interna, desenvolvendo-se na maioria dos casos NVC clássicas/ tipo 2. O material subretiniano hiperreflectivo visível na tomografia de coerência óptica (OCT) pode conter, para além dos neovasos, fibrina, hemorragia e/ou fibrose, podendo estar associado a líquido intra e/ou subretiniano.¹⁴ Outras causas menos comuns de iNVC incluem a coroidite serpiginosa e patologias no espetro serpiginosa-like, a síndrome de múltiplos pontos brancos evanescentes (MEWDS), a epi-MEWDS (Fig.3), a doença de VKH, a BRC e a retinocoroidite por toxoplasmose.^{14,16}

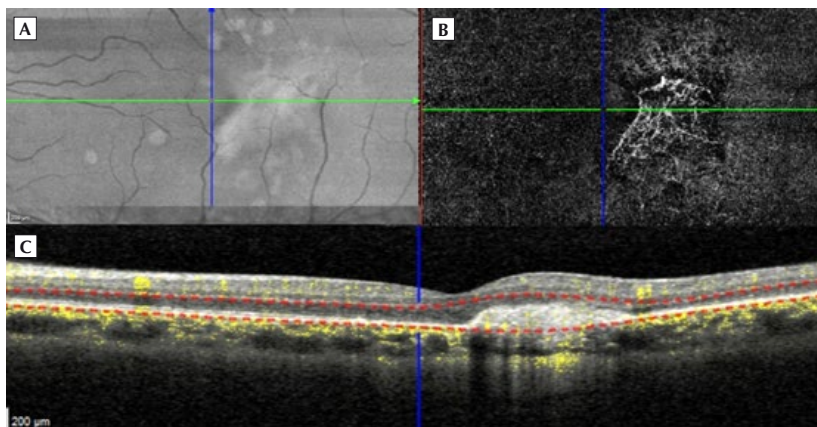


Fig. 3 | OCT-A estrutural (A), Angio-OCT *en face* (B) e Angio-OCT, B-scan horizontal (C) do olho esquerdo de uma doente com epi-MEWS pós vacinação simultânea contra a gripe e a COVID-19. O OCT-A *en face* (B) revela uma rede neovascular extensa subretiniana, correspondente a neovascularização coroideia tipo 2 (C).

OUTRAS COMPLICAÇÕES

A uveíte posterior ou panuveíte não tratada, como é o caso da BRC, pode evoluir para atrofia coriorretiniana difusa e severa com perda marcada do campo visual. O diagnóstico diferencial com a retinopatia pigmentar pode ser difícil em estádios terminais.⁵

A doença de VKH e a Oftalmia Simpática, quando não tratadas, podem também progredir para atrofia coriorretiniana. Ocorre lesão e obliteração da coriocapilar e diminuição do número de melanócitos coroideus, originando um fundo em pôr-do-sol (*sunset-glow fundus*).⁵

Referências

1. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996 Sep; 80(9):844–8.
2. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004 Jul-Aug;218(4):223–36.
3. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, et al. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2014 Dec; 121(12): 2387–92.

4. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis: incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol* 1962;68:502–514.
5. Smith WM, Armbrust KR, Dahr SS, et al. 2024-2025 Basic and Clinical Science Course, Section 9: Uveitis and Ocular Inflammation. American Academy of Ophthalmology 2024.
6. Massa H, Pipis SY, Adewoyin T, et al. Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ). 2019;13:1761-77.
7. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group; Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):1916-26.
8. Accorinti M, Okada AA, Smith JR, et al. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(2):169-180.
9. Callaway NF, Gonzalez MA, Yonekawa Y, et al. Outcomes of pars plana vitrectomy for macular hole in patients with uveitis. *Retina*. 2018 Sep 1;38:S41–8.
10. Bonnin N, Cornut PL, Chaise F, et al. Spontaneous closure of macular holes secondary to posterior uveitis: case series and a literature review. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013 Feb 11;3(1):34. doi: 10.1186/1869-5760-3-34. PMID: 23514634; PMCID: PMC3605119.
11. De Hoog J, Ten Berge JC, Groen F, et al. Rhegmatogenous retinal detachment in uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2017;7(1):22.
12. Patel AK, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Research Group. Risk of Retinal Neovascularization in Cases of Uveitis. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):646-54.
13. Gaynon MW, Boldrey EE, Strahlman ER, et al. Retinal neovascularization and ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1984 Nov;98(5):585-9.
14. Agarwal A, Invernizzi A, Singh RB, et al. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018 Sep 12;8(1):13.

15. Cunningham ET Jr, Pichi F, Dolz-Marco R, et al. Inflammatory Choroidal Neovascularization. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(1):2-6.
16. Feo A, De Simone L, Cimino L, et al. Differential diagnosis of myopic choroidal neovascularization (mCNV): insights from multimodal imaging and treatment implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Jul;262(7):2005-2026.

18 Quais os biomarcadores com valor prognóstico na inflamação da retina e da coroide?

Bruno Dias, Sara Vaz-Pereira

Os biomarcadores apresentam características definidas que podem ser avaliadas como indicadores de um processo biológico normal, patológico, ou resposta a uma exposição ou intervenção.¹ Um bom biomarcador deve: 1) ser quantificável, 2) ter relevância biológica e 3) ter boa especificidade e sensibilidade. Existem vários tipos de biomarcadores consoante o seu papel no processo da doença – de diagnóstico, de monitorização, farmacodinâmicos, de segurança, risco, preditivos e prognósticos.² Os biomarcadores de prognóstico são úteis na predição da gravidade, progressão e resultados funcionais de uma determinada doença. São importantes para personalização de tratamento e otimização de resultados. Neste capítulo vamos abordar alguns biomarcadores moleculares, imunogenéticos e imagiológicos com valor prognóstico na inflamação da retina e da coroide (Tabela 1).

Os **biomarcadores moleculares** são moléculas encontradas no sangue ou outro líquido biológico, como o humor aquoso (HA) ou vítreo, que estão envolvidas em processos patológicos. Importante destacar a **interleucina 6 (IL-6)**, o **fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α)** e o **fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)**, cujo papel na patologia inflamatória da retina e coroide está bem estabelecido. O TNF- α é uma citocina que promove a adesão irreversível dos leucócitos ao endotélio, aumenta a produção de espécies reativas de oxigénio e está implicado na quebra da barreira hemato-retiniana. Os valores basais de TNF- α circulante são preditores da incidência de retinopatia diabética (RD) proliferativa,³ assim como de progressão da doença.⁴ O TNF- α tem também um papel chave em casos de uveíte não infecciosa, como, por exemplo, na doença de Behçet, onde os seus valores estão correlacionados com a atividade e gravidade da doença. Uma meta análise mostrou que a sua inibição obtinha melhores resultados visuais, menor espessura macular central e remissão da inflamação.⁵ A **IL-6** é outro biomarcador importante no contexto de edema macular uveítico e diabético. Níveis elevados de IL-6 no vítreo estão associados a

Tabela 1 | Biomarcadores com valor clínico na inflamação da retina e coroide

Biomarcadores	Valor clínico
Moleculares	
Interleucina 6 (IL-6)	<ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados estão associados a quadros mais graves de inflamação ocular O Ratio IL-6/IL-10 é útil no diagnóstico diferencial de uveíte e linfoma vitreoretiniano. Na uveíte há maior produção de IL-6, enquanto no Linfoma predomina IL-10
Fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α)	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de TNF-α estão associados à incidência e progressão de Retinopatia diabética Os níveis de TNF-α estão correlacionados com a atividade e gravidade da doença de Behçet.
Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados estão associados a neovascularização coroideia e edema macular A sua avaliação poderá ser útil para a decisão do benefício das injeções intravítreas de anti-VEGF
Imunogenéticos	
Antigénio leucocitário humano (HLA)	<ul style="list-style-type: none"> HLA-B27: A sua positividade está associada a uveítes recorrentes ou crônicas e maior risco de complicações como o edema macular cistoide HLA-A29: Elevada sensibilidade e especificidade para a Retinocoroidite de <i>Birdshot</i> HLA-B51: Fortemente associado à doença de Behçet, mas não faz parte dos critérios de diagnóstico por não ser reprodutível em todas as populações
Imagiológicos	
Tomografia de Coerência Ótica (OCT)	<ul style="list-style-type: none"> O aumento da espessura foveal central correlaciona-se negativamente com a acuidade visual A disrupção da zona elipsoide e desorganização das camadas internas da retina (DRIL) estão associadas a pior prognóstico visual As membranas neovasculares coroideias (NVC) associadas a coroidite multifocal apresentam um aumento da espessura coroideia durante a fase ativa, com retorno a valores basais após terapêutica (<i>sponge sign</i>). Nas NVC miópicas não há variação significativa durante as fases da doença
OCT-A e angiografia fluoresceínica e com verde indocianina	<ul style="list-style-type: none"> Densidade vascular coroideia: A sua diminuição está associada a piores resultados visuais Zona avascular da fóvea: O seu aumento está associado a piores resultados visuais Difusão vascular: Está associada a inflamação ativa e piores resultados visuais Áreas de isquemia capilar: O seu aumento está associado a pior prognóstico

formas mais graves destas patologias.⁶ Os valores de IL-6 têm sido correlacionados com a presença de inflamação ocular e sistêmica e com o aumento da recorrência de episódios de inflamação aguda.^{7,8} De facto, o *ratio* IL-10/IL-6 pode ser usado para diagnóstico diferencial entre linfoma vitreoretiniano e uveíte, uma vez que o linfoma pode mimetizar uveíte, mas há maior produção de IL-10, o que ajuda no diagnóstico diferencial.⁹ Relativamente ao **VEGF**, este é um regulador chave da angiogénese e os valores elevados estão associados a complicações como a neovascularização coroideia e edema macular em casos de uveítes crónicas, degenerescência macular da idade e RD.¹⁰ A sua avaliação pode ser utilizada para personalização do tratamento, por exemplo, na decisão da terapêutica com anti-VEGF. Um estudo de Aiello *et al*,¹¹ mostrou que 36% dos doentes com RD proliferativa tinham níveis indetetáveis de VEGF no vítreo, o que pode explicar porque existem respostas parciais ou não respondedores à terapêutica com anti-VEGF com resposta à corticoterapia intravítrea. Uma estratégia proposta para otimização terapêutica passa pela “biópsia líquida” de HA e análise de citocinas inflamatórias.⁶

Os biomarcadores **imunogenéticos** são marcadores moleculares que relacionam alterações genéticas a respostas imunes. São importantes para compreender como certos perfis genéticos influenciam a gravidade e progressão de doenças coriorretinianas imuno-mediadas. O biomarcador imunogenético mais notável nas patologias inflamatórias oculares é o **antigénio leucocitário humano (HLA)**. Genótipos HLA específicos, como o **HLA-B27** ou **HLA-A29**, estão associados a determinadas etiologias de uveíte e têm valor prognóstico na progressão e gravidade do quadro inflamatório. O HLA-B27 está sobretudo associado a uveíte anterior, podendo, no entanto, afetar também a retina e coroide. Doentes com HLA-B27 positivo têm maior probabilidade de desenvolver uveítes recorrentes ou crónicas e maior risco de complicações como o edema macular cistoide.¹² A maior associação conhecida entre HLA e doença é entre o HLA-A29 e a retinocoroidite de *Birdshot*, com uma sensibilidade de 96% e especificidade de 93%. Este é um biomarcador diagnóstico, mas também com valor prognóstico. A sua deteção precoce é essencial para o início de terapêutica anti-inflamatória e prevenção da progressão da doença.¹³ Por sua vez, o **HLA-B51**, apesar de ser fortemente associado à Doença de Behçet, não faz parte dos critérios diagnósticos da doença, uma vez que

não é reprodutível em todas as populações e não tem suficiente especificidade e sensibilidade para ser usado rotineiramente.¹⁴

Os biomarcadores **imagiológicos** são fundamentais na prática clínica atual. A facilidade na sua aquisição, muitas vezes por meios não invasivos, torna-os altamente valiosos. O **OCT** é crucial para avaliação de patologias da retina e coroide. Existem inúmeros biomarcadores descritos como a **espessura retiniana e da coroide**, a **disrupção da zona elipsoide (DZE)** e a **desorganização das camadas internas da retina (DRIL)**.^{15,16} A presença de DZE e DRIL está associada a pior prognóstico visual. Em alguns casos desafiante, como nas membranas neovasculares coroideais (NVC) miópicas (mNVC) e associadas a coroidite multifocal, o diagnóstico etiológico não é fácil e alguns biomarcadores imagiológicos ajudam quer no diagnóstico, quer no prognóstico. A espessura coroideia basal, durante a fase ativa da NVC e após tratamento permite perceber se estamos perante uma NVC inflamatória ou miópica. Nas NVC inflamatórias a espessura coroideia aumenta durante a fase ativa e diminui para valores pré-clínicos após o tratamento (*sponge sign*), enquanto nas mNVC não se verificam alterações na espessura coroideia, estando esta habitualmente diminuída pela miopia.¹⁷ Relativamente a biomarcadores angiográficos, a avaliação multimodal com **OCT-A**, **angiografia fluoresceínica** e **com verde indocianina** é fundamental. Alguns biomarcadores prognósticos importantes são a **densidade vascular coroideia** - a sua diminuição tem sido associada a piores resultados funcionais; a **zona avascular da fóvea** - o seu aumento também está associado a piores resultados visuais; a difusão **vascular** e **áreas de isquemia capilar** estão associados a inflamação ativa e piores resultados funcionais.^{15,16}

O futuro dos biomarcadores passa pela integração de **inteligência artificial** e utilização de algoritmos para a análise e integração de múltiplos biomarcadores. Tal irá permitir uma deteção precoce, personalização do tratamento e melhores resultados visuais finais.

Referências

1. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, End-pointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/

2. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* 2018;243(3):213–21.
3. Roy MS, Janal MN, Crosby J, Donnelly R. Inflammatory Biomarkers and Progression of Diabetic Retinopathy in African Americans With Type 1 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5471.
4. Preciado-Puga M, Malacara J, Fajardo-Araujo M, Wröbel K, Wröbel K, Kornhauser-Araujo C, et al. Markers of the Progression of Complications in Patients with Type 2 Diabetes: A One-year Longitudinal Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(08):484–90.
5. Hu Y, Huang Z, Yang S, Chen X, Su W, Liang D. Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behcets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front in Pharmacol.* 2020;24;11.
6. Vujosevic S, Simó R. Local and Systemic Inflammatory Biomarkers of Diabetic Retinopathy: An Integrative Approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO68.
7. Lopalco G, Fabiani C, Sota J, Lucherini OM, Tosi GM, Frediani B, et al. IL-6 blockade in the management of non-infectious uveitis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1459–69.
8. Maleki A, Gomez S, Asgari S, Bosenberg Z, Manhapra A, Walsh M, et al. Diagnostic and Prognostic Roles of Serum Interleukin-6 Levels in Patients with Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(2):457–62.
9. Chen K, Li X, Wang D, Ma Y, Chen B, Wang Q, et al. The diagnostic value of IL-10 and IL-6 level in vitreous fluid and aqueous humor for vitreoretinal lymphoma. *Clin Chim Acta.* 202;515:21–6.
10. Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, Neves A, Passarinha LA, Tomaz CT. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:102–15.
11. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480–7.
12. Pineda-Sierra JS, Cifuentes-González C, Rojas-Carabali W, Muñoz-Vargas PT, Henao-Posada A, de-la-Torre A. Clinical characterization of patients with HLA-B27-associated uveitis and evaluation of the impact of systemic treatment on the recurrence rate: a cross-sectional study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):38.
13. Papasavvas I, Kuiper JJW, Herbolt Jr CP. Some practical issues about HLA-A29 in birdshot retinochoroiditis. *J Ophthalmic*

- Inflamm Infect. 2023;13(1):10.
14. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
 15. Guerreiro N, Tappeiner C. OCT biomarkers in uveitic macular edema. *Retina Today*. 2022 Jul-Aug [citado em 23/09/2024]; Disponível em: <https://retinatoday.com/articles/2022-july-aug/oct-biomarkers-in-uveitic-macular-edema>.
 16. Davenport R, Rosenfeld PJ. Retinal OCT biomarkers for clinicians and clinical researchers. *Retinal Physician*. 2021 Apr [citado em 23/09/2024]; Disponível em: <https://retinalphysician.com/issues/2021/april/retinal-oct-biomarkers-for-clinicians-and-clinical-researchers>.
 17. Giuffrè C, Marchese A, Fogliato G, Miserocchi E, Modorati GM, Sacconi R, et al. The "Sponge sign": A novel feature of inflammatory choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*;31(3):1240-7.

19 Qual o papel da corticoterapia intravítrea e periocular no tratamento da inflamação da retina e da coroide?

Afonso Murta, Rita Flores

A utilização da corticoterapia em Oftalmologia iniciou-se em 1950 com Gordon e McLean e, desde então, têm surgido várias formulações farmacológicas, dosagens, métodos de administração e novas indicações terapêuticas. A utilização da corticoterapia constitui uma ferramenta importante no tratamento da patologia inflamatória da retina e coroide, principalmente de etiologia não infecciosa, no entanto pode ser útil em patologias infecciosas, desde que seja utilizada de forma criteriosa.^{1,2}

MECANISMO DE AÇÃO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A maioria dos corticóides utilizados em oftalmologia atuam nos recetores de glicocorticóides e têm atividade anti-inflamatória e imunossupressora. Estes vão bloquear a cascata do ácido araquidónico, inibindo a produção de mediadores como as prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos e tromboxanos. Por conseguinte, ocorre uma redução na proliferação fibroblástica, deposição de fibrina, exsudação capilar, edema retiniano, migração intrarretiniana de mediadores inflamatórios e nos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Na administração intravítrea (IV), os fármacos mais utilizados são a triamcinolona (IVT), a dexametasona como implante (IDex) e o implante de fluocinolona (IFlu). Na administração periocular destaca-se a via peribulbar, retrobulbar, subconjuntival e subtenoniana, sendo que os fármacos mais administrados por estas vias são a triamcinolona e a dexametasona.^{1,2}

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Edema macular diabético

Embora a terapêutica IV com anti-VEGF seja a primeira linha no edema macular diabético (EMD), a corticoterapia pode ser primariamente considerada em doentes pseudofáquicos, com cirurgia de catarata planeada ou com resposta insuficiente a anti-VEGF.

O Protocolo I do DRCR.Net mostrou que, em pacientes pseu-

dofáquicos com EMD central, tanto o ranibizumab mensal quanto a triamcinolona IV 4/4 meses proporcionaram ganhos semelhantes na acuidade visual (AV) e redução da espessura macular central (EMC) após 1 ano de estudo. No entanto, ao final de 5 anos, a triamcinolona demonstrou resultados inferiores.^{1,2}

No estudo BEVORDEX, o IDex (0.7 mg) e o bevacizumab apresentaram eficácia semelhante, com 41% vs. 40% dos doentes alcançando melhoria da AV de 10 ou mais letras logMAR em 12 meses. O grupo IDex precisou de menos injeções (2.7 vs. 8.6), com redução da EMC em 187 µm vs. 122 µm, não sendo clinicamente significativa, apresentando, no entanto, maior progressão de cataratas.^{1,2}

O IFlu (0.18 – 0.59 mg) tem demonstrando resultados comparáveis ao IDex quanto à melhoria da AV e diminuição da EMC, podendo apresentar aos 3 anos pós injeção um ganho de 8 letras ETDRS e uma redução da EMC em 36%. Comparativamente a IV de anti-VEGF permite uma redução da frequência de injeções, previne a recorrência de EMD e permite reduzir as flutuações anatômicas retinianas. No entanto pode conduzir a hipertensão ocular mantida durante um longo período e a uma taxa elevada de progressão de catarata.³

Edema macular pós-operatório

O edema macular é uma complicação conhecida da cirurgia intraocular, que pode ter resolução espontânea. No tratamento de primeira linha estão recomendados os AINES tópicos e/ou os corticóides tópicos. No entanto, o edema pode persistir, e nestes casos pode ser utilizada a corticoterapia periocular ou IV. Comparando a utilização da IVT (4mg) em regime pro re nata com o IDex (0.7mg), no edema macular pós-operatório persistente (>3 meses) de cirurgia de catarata e cirurgia vitreoretiniana, podemos concluir que a melhoria da AV aos 3 e 6 meses é significativa, sendo semelhante a eficácia dos fármacos. A EMC também diminui significativamente, com uma redução superior com a IVT ao 1º e 6º mês de tratamentos.^{1,2,4}

Edema macular secundário a uveíte não infecciosa

O edema macular secundário a uveíte é mais comum na uveíte posterior, intermédia e panuveíte, mas também pode ocorrer na uveíte anterior. Este pode persistir mesmo após a remissão clínica da uveíte. A corticoterapia IV ou periocular surge como método de tratamento ou como adjuvante à terapêutica sistêmica.^{1,2,5}

O estudo POINT comparou a injeção periocular de triamcinolona (40 mg), IVT (4 mg) e IDex (0,7 mg). Todos os tratamentos

foram eficazes, mas as abordagens IV mostraram maior eficácia, embora com maior risco de elevação da pressão intraocular (PIO). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à elevação da PIO acima de 30 mmHg ou na necessidade de colírios antihipertensores. Após 8 semanas, a redução da EMC foi de 23% no grupo de triamcinolona periocular, 39% no grupo da IVT e 46% no grupo de IDex, demonstrando-se superioridade estatisticamente significativa das terapêuticas IV. Em relação à AV, às 24 semanas, houve uma melhoria de 4,07 letras no grupo da triamcinolona periocular, 9,60 letras no grupo IVT e 9,21 letras no grupo de IDex, demonstrando a superioridade das terapêuticas IV. Às 24 semanas, as terapêuticas IV comprovaram não-inferioridade entre si, sem evidências de superioridade de uma em relação à outra.⁶

Outros estudos comparativos entre o IDex (0.7 mg) e o IFlu (0.18-0.59mg), aos 6 meses, não demonstraram diferença estatisticamente significativa quando à melhoria da AV e EMC, demonstrando, no entanto, uma tendência para a superioridade do IFlu. O IFlu foi associado a um risco significativamente maior de necessidade de cirurgia de glaucoma e um risco maior até 4,7 vezes de progressão de catarata.^{1,2,5}

Uveíte infecciosa

A utilização da corticoterapia IV e periocular nas uveítes infecciosas não está amplamente recomendada, no entanto existem casos descritos da sua utilização, como por exemplo em casos graves de tuberculose ocular e uveíte após recuperação imunológica de retinite a citomegalovírus. O objetivo da utilização desta terapêutica como adjuvante prende-se com a supressão da reação inflamatória exagerada da retina e coróide ao patogéneo.^{1,2,7}

Endoftalmite bacteriana

Na endoftalmite bacteriana a inflamação é desencadeada pela proliferação de microrganismos intraoculares e pela libertação de componentes celulares destes microrganismos induzida pelos antibióticos. A evidência sobre a eficácia da corticoterapia em conjunto com antibioterapia IV é insuficiente para apoiar ou contrariar o seu uso. Não há diferença estatisticamente significativa na resolução da endoftalmite, embora haja uma melhoria mais rápida da acuidade visual aos 3 meses com o uso de corticoterapia IV, um efeito que se dissipa aos 12 meses.^{1,2,8}

Referências

1. Fung AT, Tran T, Lim LL, Samarawickrama C, et al. Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Apr;48(3):366-401. doi: 10.1111/ceo.13702. Epub 2020 Jan 22
2. Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res*. 2021 Jun;11(3):866-893. doi: 10.1007/s13346-020-00843-z
3. Sejourne L, Mathis T, Vermot-Desroches V, et al. Efficacy and Safety of Fluocinolone Acetonide Implant in Diabetic Macular Edema: Practical Guidelines from Reference Center. *Pharmaceutics*. 2024 Sep 7;16(9):1183. doi: 10.3390/pharmaceutics16091183
4. Mylonas G, Georgopoulos M, Malamos P, et al; Macula Study Group Vienna. Comparison of Dexamethasone Intravitreal Implant with Conventional Triamcinolone in Patients with Postoperative Cystoid Macular Edema. *Curr Eye Res*. 2017 Apr;42(4):648-652. doi: 10.1080/02713683.2016.1214968. Epub 2016 Sep 9
5. Smith JR, Thorne JE, Flaxel CJ, et al. Treatment of Noninfectious Uveitic Macular Edema with Periocular and Intraocular Corticosteroid Therapies: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2024 Sep;131(9):1107-1120. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.02.019. Epub 2024 Apr 20.
6. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, et al; Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. *Ophthalmology*. 2019 Feb;126(2):283-295. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.021. Epub 2018 Sep 27
7. Akhavanrezayat A, Uludag Kirimli G, Matsumiya W, et al. The Role of Corticosteroids and Immunomodulatory Therapy in the Management of Infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 Oct;32(8):1832-1843. doi: 10.1080/09273948.2023.2296032. Epub 2024 Feb 8
8. Emami S, Kitayama K, Coleman AL. Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 6;6(6):CD012131. doi: 10.1002/14651858.CD012131.pub3

20 Qual o papel dos anti-VEGFs intravítreos no tratamento da inflamação da retina e da coroide?

Pedro Mota-Moreira, António Ferrão-Mendes, Ângela Carneiro

As doenças coriorretinianas inflamatórias envolvem um leque abrangente de patologias em que as citocinas inflamatórias têm um papel preponderante. Contudo, a produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) a nível intraocular pode ser desencadeada, não só por estímulos hipóxicos, mas também por mediadores inflamatórios.

Existem vários artigos que comprovam que a inflamação e a angiogénese são processos interdependentes. Citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 e IL-6, induzem a expressão de VEGF em vários tipos de células.^{1,2} Por sua vez, a ativação do VEGF promove não só a angiogénese, mas também a alteração da permeabilidade da barreira hemato-retiniana.¹⁻³

Deste modo, o VEGF está implicado em diversas patologias inflamatórias que afetam a retina e a coroide, mais concretamente no desenvolvimento de complicações comuns a várias etiologias, como a neovascularização macular, a neovascularização retiniana e o edema macular (EM), associados, potencialmente, a perda visual significativa.

NEOVASCULARIZAÇÃO MACULAR INFLAMATÓRIA

A neovascularização macular inflamatória (NVMi) é uma complicação relativamente rara das doenças inflamatórias coriorretinianas, com uma prevalência estimada de 1,9% em todos os tipos de uveítes e de 2,0-4,8% nas uveítes posteriores.⁴ Contudo, esta condição constitui a terceira causa mais frequente de neovascularização macular, sendo apenas superada pela degenerescência macular da idade (DMI) e pela miopia patológica.⁵

A NVMi resulta de um estímulo angiogénico desencadeado pelo processo inflamatório local, que por sua vez, conduz a uma solução de continuidade no complexo formado pela membrana de Bruch e pelo epitélio pigmentado da retina (EPR).⁶ Alguns estudos demonstram que as doenças com maior risco de NVMi



Fig. 1 | Solução de continuidade da barreira EPR-membrana de Bruch numa doença inflamatória (seta)

são a Coroidite Punctata Interna, seguida da doença de Vogt-Koyanagi-Harada e da Coroidite Multifocal (com incidências de 10,1%, 6,4% e 3,6%, respetivamente).⁴ Em todas estas doenças, há uma solução de continuidade na barreira EPR-membrana de Bruch (Fig.1), geralmente associada a cicatrizes da doença inflamatória previamente existente, que favorece o desenvolvimento e progressão da neovascularização macular.

As NVMi apresentam-se, caracteristicamente, como lesões adjacentes a uma lesão cicatricial, localizando-se os neovasos acima do EPR, sendo, portanto, classificadas como neovascularização macular de tipo 2. São, tipicamente, de pequenas dimensões, mas com tendência para uma progressão rápida. A tomografia de coerência óptica (OCT), a angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) e a angiografia fluoresceínica (AF) têm um papel importante na sua identificação precoce e auxiliam na diferenciação entre lesão inflamatória e lesão neovascular (Tabela 1). Alguns dos achados sugestivos de NVMi são a presença de material hiperrefletivo heterogêneo subretiniano,

Tabela 1

Características diferenciadores entre lesões inflamatórias agudas e neovascularização macular nos meios complementares diagnósticos.

	OCT	Autofluorescência	Angiografia Fluoresceínica
Lesões Inflamatórias Agudas	Elevações sub-EPR cónicas ou em formato de cúpula; deiscência do EPR; infiltração subretiniana; atenuação ou ausência da zona elipsoide Sinal de <i>pitchfork</i>	Níveis elevados estão associados a quadros mais graves de inflamação ocular	Níveis elevados estão associados a quadros mais graves de inflamação ocular
Neovascularização Macular Aguda	Infiltração subretiniana/ sub-EPR de material heterogéneo hiperrefletivo; fluído subretiniano ou intrarretiniano e hemorragia	Ligeiramente diminuída a aumentada rodeada por área de hiperautofluorescência	Precoce: hiperfluorescência

ou mais raramente sub-EPR, no OCT. Quando associado a projeções em forma de dedo e verticais de material hiperrefletivo para a retina externa, dá origem ao sinal de *pitchfork* (Fig.2), muito sugestivo de NVMi. Na AF é visível um padrão de hiperfluorescência com difusão precoce.⁷ Os anti-VEGF são os fármacos de primeira linha usados para o seu tratamento e são bastante efi-

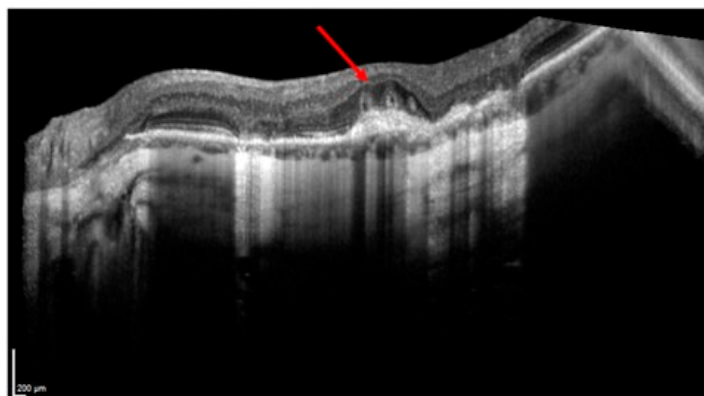


Fig. 2 | *Pitchfork Sign* em paciente com Coroidite Multifocal (seta)

cazes no controlo da neovascularização. Não existe consenso quanto ao regime de tratamento a realizar, podendo ser *Pro Re Nata* ou *Treat and Extend*. Existe uma grande heterogeneidade de apresentações e uma alta taxa de reativação ou recorrência das lesões neovasculares (com alguns estudos a apresentar taxas tão altas como 40%⁸), pelo que é necessária uma vigilância apertada destes doentes. Frequentemente, esta abordagem terapêutica é complementada com a administração de corticosteroides e/ou imunossuppressores, com o objetivo de controlar mais eficazmente a doença inflamatória subjacente.^{9,10}

NEOVASCULARIZAÇÃO RETINIANA

Dos doentes com uveíte, 6-15% apresentam vasculite.^{11,12} As doenças coriorretinianas inflamatórias podem cursar com vasculite obliterante e originar áreas de isquemia, que, se forem suficientemente extensas, podem complicar-se com o desenvolvimento de neovascularização retiniana ou neovasos no disco. Um dos exemplos paradigmáticos desta condição é a Doença de Eales, que afeta a retina na média periferia, com periflebite, oclusão vascular e subsequente neovascularização retiniana.¹³

A neovascularização originada pela isquemia no contexto de vasculite tem como primeira linha de tratamento a fotocoagulação laser. Existem, contudo, estudos que demonstram uma excelente resposta da mesma aos anti-VEGF na doença de Eales e noutras doenças inflamatórias coriorretinianas.¹⁴

EDEMA MACULAR

O EM é uma complicação inespecífica, embora típica, de algumas doenças inflamatórias e que apresenta um enorme impacto negativo na qualidade visual do doente.^{15,16}

O edema surge por vários mecanismos sinérgicos, sendo preponderante uma componente vasogénica em que são secretados, por exemplo, VEGF, fator de necrose tumoral (TNF) α , Interleucinas e Prostaglandinas, que levam à perda da integridade da barreira hemato-retiniana.^{4,10,16,17} Está, inclusive, descrito que os níveis intravítreos de VEGF e IL-6 estão correlacionados com a gravidade do EM.¹⁶

Enquanto, por exemplo, na diabetes mellitus, estão presentes lesões irreversíveis dos capilares, com uma diminuição dos pericitos

capilares, nas doenças inflamatórias a exsudação vascular na região macular resulta, na maioria das vezes, de um aumento transitório da permeabilidade vascular.¹⁰ Essa perda de integridade da barreira hemato-retiniana leva à acumulação de fluido predominantemente nas camadas neurosensoriais externas.¹⁵

Existem duas condições principais responsáveis pelo EM na inflamação ocular: trauma/stress cirúrgico e uveíte endógena. Ao contrário do trauma cirúrgico, a uveíte endógena resulta numa libertação constante de mediadores inflamatórios, o que faz com que, nestes casos, o EM não seja uma doença autolimitada com resolução espontânea.¹⁰ Sem terapia, torna-se crónico, conduzindo a uma atrofia progressiva das camadas da retina e levando a um ponto, após o qual, nenhum tratamento é capaz de restaurar uma boa acuidade visual.¹⁵

Ainda que a melhor terapêutica do EM inflamatório (EMi) dependa do tratamento da entidade causal subjacente, assim como do controlo da inflamação através da utilização de anti-inflamatórios esteroides e não esteroides, existe lugar para o uso dos fármacos anti-VEGF (Fig. 3). É reconhecida e aceite a relevância dos anti-VEGFs no tratamento da EMi, estando associados a uma diminuição de vários parâmetros inflamatórios, entre os quais, *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) e *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1).¹

Os anti-VEGF são sobretudo usados nos casos de edema macular refratários ao tratamento com anti-inflamatórios, ou em doentes em que o uso de corticosteroides esteja contraindicado.

Como demonstrado em modelos animais, o Fator de Crescimento Placentário (PLGF), desempenha um papel importante no processo de permeabilidade, neovascularização e inflamação,^{18,19} assim como a Angiopietina 2 (Ang2) que atua como um importante modelador vascular.^{20,21} Deste modo, perspetiva-se que os inibidores de PLGF e Ang2 possam vir a funcionar como novas ferramentas terapêuticas, em combinação com os anti-VEGF, otimizando os resultados terapêuticos, em especial em doentes que não respondam adequadamente à monoterapia anti-VEGF.^{18,19,21}

De todo modo, no caso do EM associado a uveíte não infecciosa, os corticosteroides continuam a ser a primeira linha de tratamento.

CONCLUSÃO

Os anti-VEGF intravítreos desempenham um papel essencial no tratamento das complicações da inflamação da retina e da

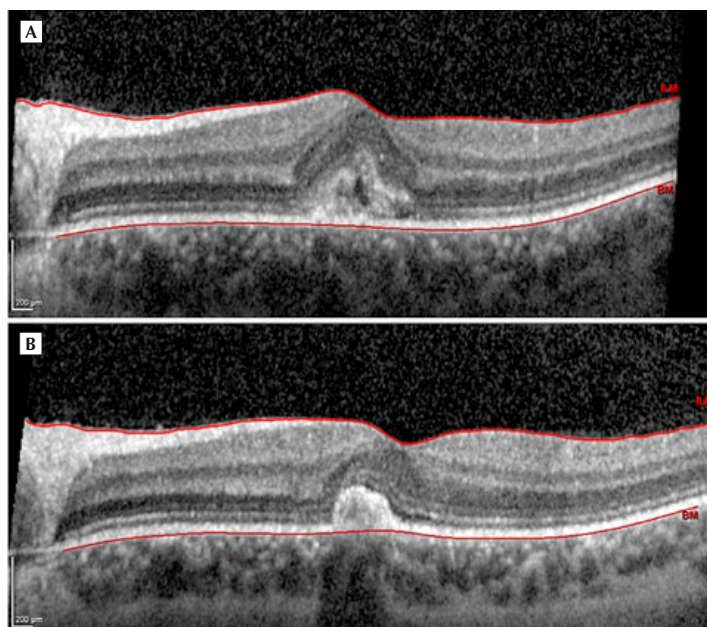


Fig. 3 | OCT de paciente com Coroidite Multifocal antes (A) e depois (B) de tratamento com injeções intravítreas de Bevacizumab.

coroide, sendo que a evidência atual sugere que é seguro o seu uso nestas situações.¹⁶

Ao controlar as complicações da doença, estes agentes permitem melhorar a acuidade visual e evitar a progressão da perda visual.

A sua eficácia está bem documentada em diversas condições inflamatórias, requerendo, no entanto, uma abordagem combinada com outras terapias, como corticosteroides ou outros imunossuppressores, com o intuito de maximizar os seus benefícios.^{16,17}

Referências

1. Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010-20.

2. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669-76.
3. Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, Marginean M, Miha C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-67.
4. Baxter SL, Pistilli M, Pujari SS, Liesegang TL, Suhler EB, Thorne JE, et al. Risk of choroidal neovascularization among the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):468-77.e2.
5. Agarwal A, Invernizzi A, Singh RB, Foulsham W, Aggarwal K, Handa S, et al. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2018;8(1):13.
6. Muniyandi A, Hartman GD, Song Y, Mijit M, Kelley MR, Corson TW. Beyond VEGF: Targeting Inflammation and Other Pathways for Treatment of Retinal Disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023;386(1):15-25.
7. Spaide RF, Goldberg N, Freund KB. Redefining multifocal choroiditis and panuveitis and punctate inner choroidopathy through multimodal imaging. *Retina.* 2013;33(7):1315-24.
8. Kim M, Lee J, Park YG, Park YH. Long-Term Analysis of Clinical Features and Treatment Outcomes of Inflammatory Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2022;233:18-29.
9. Cunningham ET, Jr., Pichi F, Dolz-Marco R, Freund KB, Zierhut M. Inflammatory Choroidal Neovascularization. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(1):2-6.
10. Karti O, Ipek SC, Ates Y, Saatci AO. Inflammatory Choroidal Neovascular Membranes in Patients With Noninfectious Uveitis: The Place of Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2020;9(2):118-26.
11. Paovic J, Paovic P, Vukosavljevic M. Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(12):961-5.
12. Sharief L, Lightman S, Blum-Hareuveni T, Bar A, Tomkins-Netzer O. Clinical Outcome of Retinal Vasculitis and Predictors for Prognosis of Ischemic Retinal Vasculitis. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:206-12.
13. Biswas J, Ravi RK, Naryanasamy A, Kulandai LT, Madhavan HN. Eales' disease - current concepts in diagnosis and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3(1):11.

14. Kumar A, Sinha S. Rapid regression of disc and retinal neovascularization in a case of Eales disease after intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(2):335-6.
15. Mitkova-Hristova VT, Konareva-Kostianeva MI. Macular edema in uveitis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012;54(3):14-21.
16. Haydinger CD, Ferreira LB, Williams KA, Smith JR. Mechanisms of macular edema. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1128811.
17. Carrola G, Lima-Fontes M, Falcão-Reis F, Figueira L, Carneiro Â. Inflammatory Choroidal Neovascular Membranes: Clinical Profile, Treatment Effectiveness, and Visual Prognosis. *J Ophthalmol*. 2021;2021:9982883.
18. Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, Lam WC, Li X, Reichhart N, et al. Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):e1-e9.
19. Tarallo V, Magliacane Trotta S, Panico S, D'Orsi L, Mercadante G, Cicatiello V, et al. PlGF and VEGF-A/PlGF Heterodimer are Crucial for Recruitment and Activation of Immune Cells During Choroid Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(8):12.
20. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5).
21. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells*. 2020;9(8).

21 Qual o papel da vitrectomia na inflamação da retina e da coróide?

Nuno Gouveia, João Nascimento, João Figueira

Na abordagem das uveítes o tratamento é essencialmente médico, devendo ser dirigido à sua etiologia quer seja infecciosa ou não-infecciosa.^{1,2} No entanto, por vezes a intervenção cirúrgica está indicada pelo desenvolvimento de complicações secundárias à uveíte ou inflamação refratária à terapêutica médica. Para além disso, a vitrectomia via *pars plana* (VPP) pode ainda ser realizada com intuito diagnóstico quando é necessário realizar colheita de material por biópsia para esclarecimento etiológico.^{3,4}

VPP DIAGNÓSTICA

A vitrectomia diagnóstica desempenha um papel crucial na avaliação e gestão das uveítes, particularmente quando a etiologia permanece desconhecida após uma avaliação clínica exaustiva.¹ Este procedimento permite a colheita de biópsias vítreas ou coriorretinianas, que podem ser analisadas para a presença de agentes infecciosos, neoplasias, citocinas ou outros indicadores patológicos que muitas vezes não são detetáveis por meios menos invasivos. As indicações para a vitrectomia diagnóstica incluem casos de uveíte inexplicada, não responsiva à terapêutica médica, bem como suspeitas de infeções intraoculares ou neoplasias, como o linfoma intraocular primário ou doença metastática.¹

Não obstante os avanços na técnica cirúrgica, o sucesso da vitrectomia diagnóstica é influenciado por vários fatores, como o tamanho da amostra e os métodos de processamento laboratorial utilizados.¹ A eficiência diagnóstica é significativamente maior quando se obtém uma amostra adequada de vítreo não diluído, permitindo assim análises citológicas, microbiológicas e moleculares. A análise *polymerase chain reaction* (PCR) tornou-se mais recentemente uma ferramenta essencial em casos de suspeita de infeções virais, bacterianas, fúngicas ou parasitárias, proporcionando melhores resultados que os métodos clássicos de cultura.^{1,2,4}

VPP TERAPÊUTICA

A vitrectomia terapêutica está indicada quando o tratamento médico falha em controlar a inflamação, ou nos casos de complicações estruturais associadas às uveítes.⁵

VPP NO CONTROLO DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA

A vitrectomia tem demonstrado resultados positivos na redução da inflamação tanto em casos de uveíte infecciosa como não infecciosa.^{1,5} Alguma evidência defende que a remoção do vítreo, um reservatório de células inflamatórias, citocinas e complexos imunológicos, pode ajudar no controlo da inflamação intraocular.¹ Estudos sugerem que a VPP pode melhorar a acuidade visual, reduzir a necessidade de medicamentos imunossupressores, ajudar na resolução da inflamação intraocular e do edema macular cistóide em casos de uveítes intermédias e posteriores.^{1,6}

No entanto, o papel da vitrectomia como tratamento anti-inflamatório isolado continua a ser controverso. Alguns argumentam que os benefícios se limitam à remoção de opacidades vítreas, sem tratar o processo inflamatório subjacente.⁵ Apesar disto, a VPP poderá ser utilizada quando outros tratamentos falham, especialmente em doentes com vitrite densa ou que não respondem à terapêutica imunossupressora.¹

VPP NAS COMPLICAÇÕES ESTRUTURAIS ASSOCIADAS ÀS UVEÍTES

A vitrectomia continua a ser fundamental na abordagem de complicações associadas às uveítes como opacidades vítreas persistentes, edema macular cistóide (EMC), membrana epirretiniana (MER), buracos maculares e descolamento de retina tracional ou regmatogénico.^{1,5}

O EMC é uma complicação frequente na uveíte, levando a perda de visão em 50% dos casos. A vitrectomia pode reduzir o EMC melhorando a oxigenação da retina, removendo mediadores inflamatórios e aliviando a tração vítreomacular. Algumas séries indicam que a VPP poderá resolver o EMC numa proporção significativa de doentes refratários à terapêutica médica, reduzindo a sua dependência de medicamentos sistémicos.^{1,5}

O desenvolvimento de MER está muitas vezes associado à inflamação crónica, levando a alteração da estrutura retiniana com consequente impacto na função visual. Apesar da grande variabilidade nos resultados, a vitrectomia é recomendada para pelagem da MER, com o objetivo de melhorar a arquitetura retiniana e a qualidade da visão.^{1,2}

Nos buracos maculares, têm sido descritas taxas elevadas de encerramento após vitrectomia pelo melhor controlo inflamatório e remoção da tração vítreomacular. Contudo, dada a imprevisibilidade dos resultados nestes casos, a VPP só deve ser opção após comprovada a ineficácia da terapêutica médica.^{1,2}

O descolamento de retina associado a uveíte acarreta um mau prognóstico visual e a vitrectomia representa normalmente um desafio do ponto de vista técnico, tendo como objetivo principal prevenir a perda adicional da visão.^{1,3}

Em conclusão, a vitrectomia, embora não seja a primeira opção terapêutica na abordagem da inflamação da retina e coróide, é algumas vezes indispensável para o seu correto diagnóstico e controlo.

Referências

1. Mazzeo TJMM, Freire RCM, Guimarães Machado C, Gomes AMV, Curi ALL. Vitreoretinal Surgery in Uveitis: From Old to New Concepts - A Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 Jul;32(5):740-753. doi: 10.1080/09273948.2023.2193842. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37093650.
2. Hung JH, Rao NA, Chiu WC, Sheu SJ. Vitreoretinal surgery in the management of infectious and non-infectious uveitis - a narrative review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Apr;261(4):913-923. doi: 10.1007/s00417-022-05862-9. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36220982.
3. El Faouri M, Ally N, Lippera M, Subramani S, Moussa G, Ivanova T, Patton N, Dhawahir-Scala F, Rocha-de-Lossada C, Ferrara M, Jalil A. Long-Term Safety and Efficacy of Pars Plana Vitrectomy for Uveitis: Experience of a Tertiary Referral Centre in the United Kingdom. *J Clin Med*. 2023 May 2;12(9):3252. doi: 10.3390/jcm12093252. PMID: 37176692; PMCID: PMC10179292.
4. Zhao XY, Xia S, Chen YX. Role of Diagnostic Pars Plana Vitrec-

tomy in Determining the of Uveitis Initially Unknown. *Retina*. 2020 Feb;40(2):359-369. doi: 10.1097/IAE.0000000000002372. PMID: 31972807.

5. Vithalani NM, Basu S. Therapeutic Vitrectomy in the Management of Uveitis: Opportunities and Challenges. *Semin Ophthalmol*. 2022 Oct-Nov;37(7-8):820-829. doi: 10.1080/08820538.2022.2078166. Epub 2022 May 24. PMID: 35608546.
6. Kim KW, Kusuhara S, Imai H, Sotani N, Nishisho R, Matsumiya W, Nakamura M. Outcomes of Primary 27-Gauge Vitrectomy for 73 Consecutive Cases with Uveitis-Associated Vitreoretinal Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 27;8:755816. doi: 10.3389/fmed.2021.755816. PMID: 34778318; PMCID: PMC8578237.

22 Qual o papel do LASER no tratamento da inflamação da retina e da coróide?

Bruno Barbosa Ribeiro, Angelina Meireles

O tratamento das uveítes consiste não só no controlo da doença de base (corticosteróides e/ou imunossuppressores) mas também na abordagem cirúrgica incluindo injeções intra-vítreas, vitrectomia, LASER e crioterapia.¹ Estes são úteis não só na redução da inflamação intra-ocular, mas também na gestão das suas complicações, nomeadamente edema macular, vasculite retiniana periférica, edema do disco óptico, ou neovascularização coroideia.

O conceito de uveíte intermédia diz respeito a um processo inflamatório principalmente limitado ao vítreo anterior, *pars plana*, e retina periférica. É cunhado de *pars planitis* quando não existe associação com patologia sistémica.¹ Quando descontrolado, poderão surgir complicações ameaçadoras de visão, como queratopatia em banda, membrana epirretiniana, neovascularização retiniana, e descolamento de retina.² Postula-se que a presença de células inflamatórias no vítreo anterior promova tração vítreo-retiniana, acelerando o descolamento posterior do vítreo e promovendo a formação de bolsas de retinosquias.²

Assim, existe evidência que suporta a utilização de fotocoagulação profilática LASER não só como prevenção de lesões regmatogénicas, mas também no controlo inflamatório através da redução da libertação de mediadores pró-angiogénicos.²⁻⁴

O tratamento cirúrgico (LASER, crioterapia e vitrectomia) tem também um papel importante na gestão de patologia retiniana associada a patologia sistémica.

A sarcoidose sistémica traduz uma entidade granulomatosa que atinge preferencialmente mulheres em idade adulta. Apresenta manifestações oculares em até 50% dos doentes, e o envolvimento do segmento posterior (presente em 20%) caracteriza-se pela presença de agregados celulares vítreos (*snowballs*) em distribuição linear, formando um “colar de pérolas”. O embainhamento vascular é característico, apresentando-se como periflebite segmentar ou linear com exsudados amarelados perivasculares (*candle wax drippings*) (Fig.1).^{5,6}



Fig. 1 | Vasculite por Sarcoidose (Imagem originalmente publicada no website Retina Image Bank®. Jeffrey G. Gross, MD, FASRS. Sarcoid Vasculitis. Retina Image Bank. 2012; Image Number 1263. © the American Society of Retina Specialists).

O seu tropismo para oclusões venosas retinianas e hipoperfusão capilar retiniana poderá gerar neovascularização retiniana e hemorragia vítrea. Assim, a fotocoagulação retiniana profilática está indicada na presença de neovascularização e/ou hemorragia vítrea.⁷

Também o Lúpus Eritematoso Sistêmico está associado a grande comorbidade ocular. A retinopatia lúpica é o seu paradigma e um marcador de atividade de doença.⁸ As suas manifestações incluem manchas algodinosas; hemorragias retinianas; fenômenos vaso-oclusivos; e coroidopatia lúpica - vasculopatia corioideia imune com elevações da retina/epitélio pigmentado, enfartes

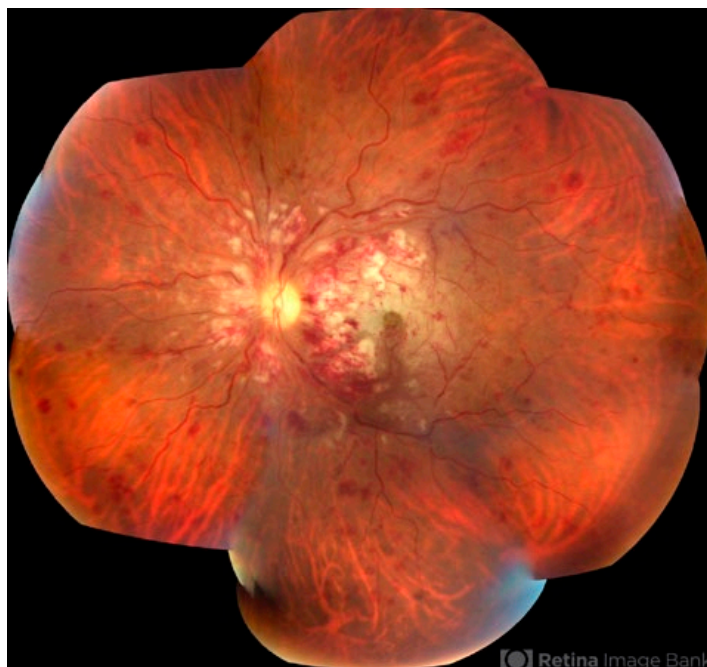


Fig. 2 Retinopatia Lúpica (Imagem originalmente publicada no website Retina Image Bank®. Adriano Ferreira, Lucas Valadão, UNIFESP. Acute Necrotizing Retinal Vasculitis as Onset of Systemic Lupus Erythematosus. Retina Image Bank. 2016; Image Number 26719. © the American Society of Retina Specialists).

coroideus e neovascularização coroideia (Fig.2). Tal como noutras patologias oclusivas retinianas, a fotocoagulação panretiniana e/ou vitrectomia *pars plana* poderão estar indicadas na presença de isquemia, neovascularização, ou descolamento de retina (DR) tracional, com benefício prognóstico.⁸⁻¹⁰

Relativamente às doenças infecciosas, é de salientar a Necrose Retiniana Aguda - secundária a infeção pelo vírus Varicella Zoster ou, menos frequentemente, vírus Herpes Simplex 1 e 2.^{11,12} As suas manifestações clínicas incluem perda visual unilateral aguda, miodesópsias e fotofobia. A inflamação do segmento anterior domina o quadro agudo. Num período de 2 semanas, surgem manifestações no segmento posterior, nomeadamente a tríade clássica de

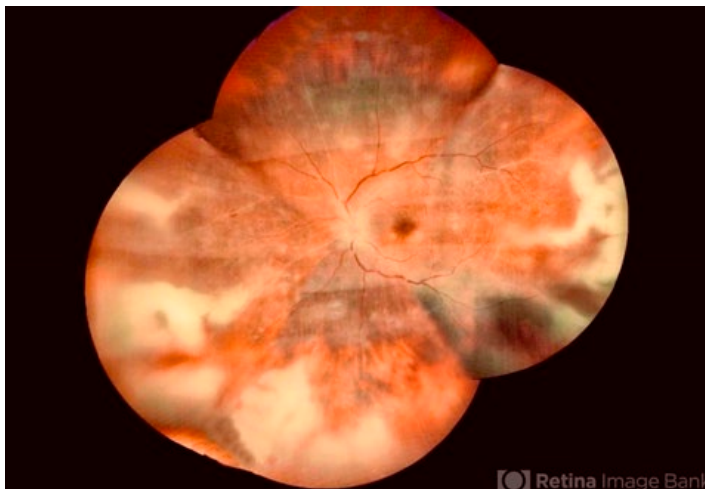


Fig. 3 | Necrose Retiniana Aguda (Imagem originalmente publicada no website Retina Image Bank®. Aditya S Kelkar, MD, FRCS, FASRS, FRCOphth, National Institute of Ophthalmology. Acute Retinal Necrosis. Retina Image Bank. 2021; Image Number 75828. © the American Society of Retina Specialists).

arteriolite oclusiva retiniana, vitrite, e retinite multifocal amarela-da/esbranquiçada periférica (Fig.3).¹¹ Estas coalescem perifericamente a 360° com progressão posterior, culminando em descolamentos de retina tracionais/regmatogêneos em 75% dos doentes. Existe alguma controvérsia relativamente ao papel da fotocoagulação laser profilática.¹¹⁻¹⁴ Contudo, parece ser eficaz na redução do risco de DR, especialmente quando aplicada precocemente e no bordo posterior da retina saudável, como terapêutica ajudante aos antivíricos e corticosteróides.¹³

O Edema Macular Cistóide uveítico é também uma causa importante de perda de visão que pode beneficiar de tratamento cirúrgico - a vitrectomia poderá ter indicação, especialmente na presença de concomitante patologia da interface macular.^{15,16}

Em conclusão, o tratamento LASER constitui uma solução segura e eficaz no tratamento da inflamação da retina e da coróide, quando aplicada a casos selecionados. Deverá ser equacionada não só no controlo da inflamação intra-ocular, mas também na prevenção e resolução de complicações.

Referências

1. Trusko B, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S, et al. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. *Methods Inf Med.* 2013;52(3):259-S6.
2. Pollack AL, McDonald HR, Johnson RN, Ai E, Irvine AR, Lahey JM, et al. Peripheral retinoschisis and exudative retinal detachment in pars planitis. *Retina.* 2002 Dec;22(6):719–24.
3. Sızmaç S, Güngör SG, Bayar SA, Yılmaz G, Akkoyun I. Laser photocoagulation in intermediate uveitis associated with retinoschisis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012 Oct;20(5):372–4.
4. Pulido JS, Mieler WF, Walton D, Kuhn E, Postel E, Hartz A, et al. Results of peripheral laser photocoagulation in pars planitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:127–37; discussion 137–141.
5. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015 Dec;36(4):669–83.
6. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2000 Jan;84(1):110–6.
7. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye (Lond).* 2015 Dec;29(12):1633–8.
8. Seth G, Chengappa KG, Misra DP, Babu R, Belani P, Shanoj KC, et al. Lupus retinopathy: a marker of active systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2018 Aug;38(8):1495–501.
9. Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol.* 1986 Apr;104(4):558–63.
10. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, et al. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000 Sep;59(9):705–8.
11. Kalogeropoulos D, Afshar F, Kalogeropoulos C, Vartholomatos G, Lotery AJ. Diagnostic and therapeutic challenges in acute retinal necrosis; an update. *Eye.* 2024 Jul;38(10):1816–26.
12. Tibbets MD, Shah CP, Young LH, Duker JS, Maguire JJ, Morley MG. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 2010 Apr;117(4):818–24.
13. Chen M, Zhang M, Cl in hen H. Efficiency of LASER photocoagulation on the prevention of retinal detachment in acute retinal necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2022

Sep 1;42(9):1702–8.

14. Risseeuw S, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, van Leeuwen R. Risk of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Acute Retinal Necrosis With and Without Prophylactic Intervention. *Am J Ophthalmol*. 2019 Oct;206:140–8.
15. El Faouri M, Ally N, Lippera M, Subramani S, Moussa G, Ivanova T, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Pars Plana Vitrectomy for Uveitis: Experience of a Tertiary Referral Centre in the United Kingdom. *J Clin Med*. 2023 May 2;12(9):3252.
16. Heiligenhaus A, Bornfeld N, Foerster MH, Wessing A. Long-term results of pars plana vitrectomy in the management of complicated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1994 Jul;78(7):549–54.

23 Quais os doentes com inflamação da retina e da coróide candidatos a terapêutica imunomoduladora sistémica?

Catarina Barão, Sofia Pinheiro, Rita Proença, Rita Anjos

O objetivo do tratamento de doentes com inflamação da retina e da coróide é prevenir complicações estruturais que levem a sequelas visuais permanentes.¹

Para atingir este objetivo, na maioria das situações não infecciosas, é necessária uma imunossupressão sistémica prolongada à custa de corticoterapia e/ou terapêutica imunomoduladora.¹

A corticoterapia assume um papel fundamental no controlo rápido da inflamação, mas a sua utilização prolongada pode condicionar efeitos secundários importantes. Os efeitos adversos sistémicos mais comuns são o ganho de peso, insulinoresistência, osteoporose, doença ulcerosa péptica, labilidade emocional e hipertensão arterial. Relativamente aos efeitos secundários oftalmológicos há a destacar o aumento do risco de glaucoma, formação de catarata, coriorretinopatia serosa central e atraso na cicatrização do epitélio corneano.^{1,2}

A terapêutica imunomoduladora é uma arma terapêutica essencial em doentes com uveíte não infecciosa crónica, grave ou corticodependente, pela modificação da resposta imune e controlo da inflamação. É também relevante como primeira linha em patologias específicas. Estes fármacos suprimem a inflamação atuando em pontos distintos do processo inflamatório, classificando-se como convencionais/não biológicos e agentes biológicos.¹

Os agentes convencionais habitualmente utilizados são: anti-metabolitos (Micofenolato de Mofetil, Metotrexato, Azatriopina), inibidores da calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus) e fármacos alquilantes (Ciclofosfamida). Esta última classe terapêutica raramente é utilizada dado o seu perfil de segurança. Existem vários agentes biológicos com interesse oftalmológico, sendo os mais relevantes atualmente o Adalimumab, o Infliximab e o Rituximab.^{2,3}

A escolha do fármaco imunomodulador a instituir depende de diversos fatores, incluindo a etiologia da doença, a idade e sexo do doente, a sua preferência, comorbilidades associadas e a expe-

riência individual do médico. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados que comparem as várias alternativas farmacológicas nas diferentes causas de inflamação da retina e da coróide.²

A terapêutica imunomoduladora deve ser considerada, de forma geral, em diferentes cenários⁴:

- Dependência a longo prazo da corticoterapia: caso a dose de manutenção seja superior a 7.5 - 10 mg/dia por um período expectável superior a 3 meses.
- Efeitos secundários da corticoterapia inaceitáveis
- Ausência de resposta adequada à corticoterapia
- Contraindicação para corticoterapia

Existem algumas patologias específicas que beneficiam da utilização de terapêutica imunomoduladora precoce, por melhorarem o prognóstico visual a longo prazo^{1,2,4}:

- Doença de Behçet
- Coriorretinopatia de *Birdshot*
- Vogt-Koyanagi-Harada
- Coroidite serpiginosa
- Oftalmia simpática
- Uveíte associada a Artrite Idiopática Juvenil
- Esclerite necrotizante associada a vasculite sistêmica

Antes do início de terapêutica imunomoduladora devem ser verificados alguns requisitos¹:

- Exclusão de infecção ativa, incluindo tuberculose
- Exclusão de malignidade
- Ausência de vacinação recente com vacinas vivas
- Ausência de contra-indicação (renal, hematológica, etc.)
- Contraceção adequada com utilização de dois métodos contraceptivos simultaneamente, no caso dos agentes com risco teratogénico (Tabela 1).
- Discussão detalhada dos riscos e benefícios da terapêutica (discussão do aumento do risco de malignidade e infecções oportunistas)
- Garantia de um seguimento adequado, com avaliação clínica e analítica regulares. Este seguimento deve, idealmente, ser realizado com o apoio da Medicina Interna/ Reumatologia ou por um clínico com experiência em imunossupressão.

Tabela 1

Perfil de segurança farmacológico (TPMT - Tiopurina metiltransferase, NYHA - New York Heart Association)

FÁRMACO	TOXICIDADE HEMATOLÓGICA	TOXICIDADE HEPÁTICA	TOXICIDADE RENAL	OUTROS EFEITOS ADVERSOS	CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS
Micofenolato de Mofetil	X	X	X	Distúrbios gastrointestinais	Gravidez/ amamentação
Metotrexato	X	X	X	Distúrbios gastrointestinais	Gravidez/ amamentação Insuficiência renal ou hepática graves
Azatioprina	X	X		Distúrbios gastrointestinais	Défice de atividade de TPMT
Ciclosporina		X	X	Hipertensão Neurotoxicidade Hipertricose	Gravidez/ amamentação Hipertensão não controlada
Tacrolimus		X	X	Hipertensão Hiperplasia gengival	Gravidez/ amamentação
Infliximab	X			Exacerbação de doenças desmielinizantes	Infeção ativa Insuficiência cardíaca NYHA III/IV
Adalimumab		X	X	Distúrbios gastrointestinais Alterações do humor	Infeção ativa Insuficiência cardíaca NYHA III/IV
Rituximab		X	X	Agravamento de patologia cardiovascular pré-existente (angina, arritmia)	Infeção ativa Insuficiência cardíaca NYHA III/IV

Após o início da terapêutica os doentes devem ser monitorizados de forma regular, de forma adaptada a cada fármaco. Ainda assim, e de forma geral, todos os doentes são submetidos a um painel analítico: hemograma com fórmula leucocitária, enzimologia hepática, ureia e creatinina, ionograma com magnésio, glicémia e painel lipídico.^{1,2}

A resposta terapêutica dos agentes não biológicos pode ser diferida de semanas a meses após início do fármaco^{2,4} (Tabela 2); os agentes biológicos têm, salvas exceções, um início de ação mais rápido.^{2,3,4} Assim, a maioria dos doentes necessita de manutenção de corticoterapia sistêmica até se verificar o efeito imunossupressor pretendido. De forma geral, a terapêutica imunomoduladora deve ser continuada durante dois anos.^{1,3,4} O início da redução terapêutica pode ser considerado após este período na ausência de inflamação intraocular.¹

Tabela 2 | Tempo de início de ação de fármacos imunomodeladores

FÁRMACO	TEMPO ATÉ INÍCIO DE AÇÃO	FÁRMACO	TEMPO ATÉ INÍCIO DE AÇÃO
Micofenolato de Mofetil	1 mês	Azatioprina	1 mês
Metotrexato	3 meses	Infliximab	1 - 2 semanas
Ciclosporina	3 semanas	Adalimumab	2 - 4 semanas
Tacrolimus	2 semanas	Rituximab	4 - 8 semanas

Referências

1. Basic and Clinical Science Course, section 09: Uveitis and Ocular Inflammation, 2023, Ed AAO
2. Westcott M, Williams GS. Practical Uveitis: Understanding the Grape. CRC Press; 2018.
3. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, Cerón O. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jan-Feb;61(1):1-17. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.07.001. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26164736.
4. Mehta NS, Emami-Naeini P. A Review of Systemic Biologics and Local Immunosuppressive Medications in Uveitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2022;17:276–289, doi: 10.18502/jovr.v17i2.1080

24 Como classificar e diagnosticar uma endoftalmite?

Teresa Quintão, Madalena Sousa Gonçalves,
Susana Morais Pina

A endoftalmite é uma situação clínica, caracterizada por um processo inflamatório, que pode ser particularmente devastador e que pode ser classificada de acordo com a sua etiologia, a sua origem e a sua evolução, como:

- Etiologia infecciosa:
 - Evolução: Aguda, subaguda ou crónica;
 - Origem: Exógena ou endógena.
- Etiologia não infecciosa.

O diagnóstico é clínico, baseando-se na história clínica e observação do doente e apoiado com recurso à ecografia ocular e a exames microbiológicos.

1. ENDOFTALMITE INFECCIOSA

A endoftalmite infecciosa é uma infecção intraocular grave e potencialmente causadora de perda da função visual e pode surgir por via exógena ou endógena.

As causas de infecção exógena podem subclassificar-se em pós-operatória, pós-traumática e associada a úlcera querática. A endoftalmite infecciosa pode cursar com uma evolução aguda (geralmente em 24-48 horas), subaguda ou crónica (ou indolente, mais de 6 semanas).

A endoftalmite de origem endógena ocorre por disseminação hematogénica, em doentes com infeções sistémicas ou fatores de risco para virem a desenvolver infeções sistémicas.

1.1. Endoftalmite pós-operatória

A endoftalmite pós-operatória pode surgir na sequência de cirurgia de catarata, injeção intra-vítrea, cirurgias filtrantes ou vitrectomia via *pars plana*.

O relatório da ESCRS (2013)¹ refere a diminuição do reporte da

sua incidência após a introdução da antibióterapia intracamerular. O seguimento das *guidelines*,^{2,3} a evolução da técnica cirúrgica, necessitando de menor tempo operatório e com menor taxa de complicações, e o reforço dos cuidados de assépsia (com particular importância do uso de iodopovidona 0,25% para desinfecção da superfície ocular) podem contribuir para um menor risco de endoftalmite.

A endoftalmite pós-operatória, e de causa exógena, pode ter uma etiologia proveniente do próprio doente ou das condições da cirurgia (material cirúrgico e fatores humanos).

A possibilidade de sucesso no tratamento da endoftalmite pós-operatória beneficia muito de um diagnóstico célere e capaz de identificar o agente etiológico, sendo muito importante não atrasar o diagnóstico clínico para permitir um bom resultado. Sendo assim, é necessário ter em conta os sinais e sintomas do doente e intervir com urgência e de imediato.

No pós-operatório de cirurgia intraocular o surgimento de queixas de dor ocular, hiperémia conjuntival e visão turva, ou diminuição da visão, devem alertar-nos para o risco de endoftalmite, em particular quando ocorrem entre as 24 e as 72 horas após a cirurgia.

A observação do doente à biomicroscopia pode mostrar a presença de edema querático, células e *flare* na câmara anterior, hipópion, fibrina intracamerular, associando-se a hipo ou a hipertensão ocular. O vítreo pode apresentar sinais de vitrite ou turvação que impossibilite a observação do fundo ocular. Nestes casos a ecografia ocular pode revelar-se bastante útil.

Os agentes etiológicos mais comuns são o *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, e Gram-negativos, podendo ser muito agressivos e causando uma infecção de evolução muito rápida.³ A evolução crónica está relacionada com microorganismos com menos agressividade como *Cutibacterium acnes* (*Propionium bacterium acnes*) que pode causar infecção capsular. Podem surgir placas esbranquiçadas visíveis na biomicroscopia entre a lente intraocular e a cápsula ou decorrer clinicamente como uma uveíte.

1.2. Endoftalmite pós-traumática

Sempre que existe trauma perfurante ou penetrante do globo ocular há um risco de infecção exógena, dependente das condições e características do acidente.

A etiologia e risco destas endoftalmites estão relacionados com o ambiente em que ocorreu o trauma, nomeadamente em contexto rural, presença de corpo estranho intraocular, tempo de espera na reparação de feridas, devendo ser considerada a antibioterapia profiláctica. Esta profilaxia pode ser feita com a associação de cef-tazidima e vancomicina tópicas.⁴

1.3. Endoftalmite associada a úlcera querática

As úlceras queráticas de natureza infecciosa têm um risco de extensão ao interior do globo ocular, pelo que devem ser tratadas agressivamente de forma a controlar precocemente a doença. Antes de iniciar tratamento deve ser feita a recolha de material do leito da úlcera para exame microbiológico.

1.4. Endoftalmite endógena

A endoftalmite endógena está associada a doença sistémica como a endocardite infecciosa, abscessos hepáticos e doenças associadas a imunossupressão, ou fatores de risco como uso de cateteres ou drogas endovenosas ou internamento hospitalar recente, sendo menos frequente do que a exógena. A etiologia pode ser bacteriana ou a fungos, mais frequentemente a *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Candida* e *Aspergillus*.⁵

Relativamente à etiologia por *Candida*, Breazzano MP *et al.* (2022)⁶ publicaram uma recomendação da *American Academy of Ophthalmology* (AAO) de que os doentes com candidémia diagnosticada não beneficiam de ser submetidos a uma observação oftalmológica de despiste, pois esta não altera a decisão terapêutica, devendo ser efetuada apenas quando surgem sinais ou sintomas de doença ocular. No entanto, uma meta-análise de Phongkhun K *et al.* (2023)⁷ alerta para prevalências de endoftalmite por *Candida*, em países asiáticos, superiores 2 a 4 vezes às descritas pela AAO, sugerindo a revisão das recomendações.

IDENTIFICAÇÃO DO AGENTE INFECCIOSO

A tentativa de identificação do agente infeccioso não deve levar-nos a protelar o tratamento que deve ser iniciado sob suspeita clínica.

Os exames culturais a partir da recolha de amostras de humor aquoso ou vítreo e a hemocultura (no caso de suspeita de endof-

talmite endógena) podem permitir isolar o agente e efectuar um antibiograma. A recolha de amostras deve ser idealmente efectuada antes de iniciar a terapêutica.

A PCR (*Polimerase chain reaction*) é uma técnica que nos permite uma identificação precisa do agente, mas tem de basear-se na história clínica, uma vez que além de dispendiosa é uma técnica que só identifica o que procuramos.

As PCR panbacterianas e panfúngicas, nomeadamente através de painéis de PCR multiplex, podem ser de utilidade quando os exames culturais e a PCR convencional são negativos ou o tratamento não estiver a ser bem sucedido. A técnica de sequenciação de nova geração pode vir a ter interesse no futuro para a identificação do agente etiológico.⁸

2. ENDOFTALMITE NÃO INFECCIOSA

A endoftalmite não infecciosa está descrita na sequência de injeções intravítreas de triamcinolona e anti-VEGFs⁹ e reportada em casos após cirurgia de catarata¹⁰ e vitrectomia via *pars plana*.¹¹ O diagnóstico é clínico, apresentando sinais de vitrite e sinais de inflamação na câmara anterior de gravidade variável, com resolução clínica sem antibióterapia.

Em suma, apesar da diminuição da incidência de endoftalmítes e dos melhores resultados funcionais com as práticas atuais, o prognóstico visual depende em parte do diagnóstico clínico atempado e início de tratamento imediato. Das *et al.* em 2023 publicaram um interessante artigo de revisão onde alertam para a questão controversa de, tradicionalmente, a inflamação não ser avaliada sistematicamente e de como pode ter impacto no diagnóstico e monitorização das endoftalmítes.¹²

Referências

1. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions 2013.
2. Peck TJ, Patel SN, Ho AC. Endophthalmitis after cataract surgery: an update on recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021 Jan;32(1):62-68. doi: 10.1097/ICU.0000000000000727.

PMID: 33196543.

3. Fabiani C, Agarwal M, Dogra M, Tosi GM, Davis JL. Exogenous Endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023 Sep;31(7):1386-1395. doi: 10.1080/09273948.2022.2152699. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36534597.
4. Van Swol JM, Myers WK, Beall JA, Atteya MM, Blice JP. Post-traumatic endophthalmitis prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022 Nov 18;12(1):39. doi: 10.1186/s12348-022-00317-y. PMID: 36396863; PMCID: PMC9672185.
5. Cunningham ET, Flynn HW, Relhan N, Zierhut M. Endogenous Endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):491-495. doi: 10.1080/09273948.2018.1466561. PMID: 29768116; PMCID: PMC6448583.
6. Breazzano MP, Bond JB 3rd, Bearely S, Kim DH, Donahue SP, Lum F, Olsen TW; American Academy of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous Candida Endophthalmitis. *Ophthalmology.* 2022 Jan;129(1):73-76. doi: 10.1016/j.optha.2021.07.015. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34293405.
7. Phongkhun K, Pothikamjorn T, Srisurapanont K, Manothumetha K, Sanguankeo A, Thongkam A, Chuleerarux N, Leksuwankun S, Meejun T, Thanakitcharu J, Walker M, Gopinath S, Torvorapanit P, Langsiri N, Worasilchai N, Moonla C, Plongla R, Kates OS, Nematollahi S, Permpalung N. Prevalence of Ocular Candidiasis and Candida Endophthalmitis in Patients With Candidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2023 May 24;76(10):1738-1749. doi: 10.1093/cid/ciad064. PMID: 36750934; PMCID: PMC10411939.
8. Ercanbrack CW, Rahal DA, Chauhan MZ, Jabbehdari S, Uwaydat SH. Utility of pan-bacterial and pan-fungal PCR in endophthalmitis: case report and review of the literature. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2024 Aug 1;14(1):37. doi: 10.1186/s12348-024-00419-9. PMID: 39088113; PMCID: PMC11294505.
9. Marticorena J, Romano V, Gómez-Ulla F. Sterile endophthalmitis after intravitreal injections. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:928123. doi: 10.1155/2012/928123. Epub 2012 Aug 29. Erratum in: *Mediators Inflamm.* 2013;2013:529659. PMID: 22973075; PMCID: PMC3437690.

10. Nelson DB, Donnenfeld ED, Perry HD. Sterile endophthalmitis after sutureless cataract surgery. *Ophthalmology*. 1992 Nov;99(11):1655-7. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31748-8. PMID: 1454339.
11. Patnaik, Bijayananda MD, MS; Biswas, Champakali MS; Patnaik, Rajinder Kalsi MS. Sterile Endophthalmitis in Vitrectomised Eyes due to Suspected Heat Resistant Endotoxins in the Infusion Fluid. *Indian Journal of Ophthalmology* 52(2):p 127-31, Apr-Jun 2004.
12. Das T, Joseph J, Simunovic MP, Grzybowski A, Chen KJ, Dave VP, Sharma S, Staropoli P, Flynn H Jr. Consensus and controversies in the science of endophthalmitis management: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res*. 2023 Nov;97:101218. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101218. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37838286

25 Como tratar uma endoftalmite?

Rita Rodrigues, Ana Gama-Castro, Manuel Falcão

A endoftalmite é uma condição clínica urgente com um potencial devastador para a visão, sendo uma das complicações mais importantes dos procedimentos intraoculares e, em casos raros, resultante de trauma ocular aberto ou de um processo infeccioso endógeno. O reconhecimento precoce e a implementação rápida de um tratamento adequado são determinantes para o prognóstico visual. Assim, e dada a facilidade de execução de injeções intravítreas no contexto atual, o tratamento com antibioterapia intravítrea com vancomicina 1.0 mg/0.1 mL e ceftazidima 2.25 mg/0.1 mL deve ser instituído imediatamente.

A outra opção terapêutica mais importante é a vitrectomia via *pars plana* (VPP) que, muitas vezes, por motivos logísticos, não consegue ser realizada nas primeiras horas após o diagnóstico. Este facto aumenta a importância do tratamento imediato com antibióticos intravítreos. A utilização de antibioterapia sistémica e corticoterapia permanece controversa. Do estudo *Endophthalmitis Vitrectomy Study* (EVS), realizado em 1995, resultaram recomendações com nível de evidência I para o tratamento de doentes com endoftalmite nas 6 semanas após cirurgia de catarata ou implante secundário de lente intraocular. Este estudo mostrou que a VPP está associada a uma melhoria dos resultados visuais em doentes com percepção luminosa à apresentação, no entanto, não apresenta benefício adicional ao procedimento de colheita de humor vítreo e injeção intravítrea de antibióticos (*tap and inject*) em doentes com acuidade visual de movimentos de mão ou superior. Os antibióticos intravítreos utilizados no estudo foram a vancomicina 1mg e amicacina 0.4mg. Este estudo não demonstrou benefício na utilização de antibioterapia sistémica endovenosa. Atualmente a amicacina intravítrea foi substituída por ceftazidima por esta última apresentar menos toxicidade. É importante notar que no EVS, o prognóstico visual foi proporcional à acuidade visual à apresentação, independentemente do tratamento o que reforça a relevância de um tratamento atempado.^{1,2} O EVS apresenta limitações importantes decorrentes da época em que foi conduzido, nomeadamente o uso de equipamento de vitrectomia da época e sistemas de

visualização, ambos inferiores aos existentes atualmente. O estudo excluiu também outras causas de endoftalmite exógena, como as injeções intravítreas ou outras cirurgias intraoculares, que estão frequentemente associadas a agentes patogênicos de maior virulência e que poderiam beneficiar de VPP precoce.^{3,4} A evolução das técnicas e dos equipamentos cirúrgicos, incluindo o desenvolvimento de sistemas de vitrectomia de 23 a 27 gauge, tem contribuído para uma crescente tendência para o uso de VPP completa e precoce em doentes com endoftalmite.⁵⁻⁷ As recomendações da *European Society of Cataract and Refractive Surgeons* (ESCRS) de 2013 apontam a VPP precoce como o *gold-standard* no tratamento da endoftalmite pós-cirúrgica. A realização de uma vitrectomia central ou completa é deixada ao critério do cirurgião: a primeira está associada a um menor controlo do foco infeccioso mas a segunda apresenta maior risco de descolamento da retina iatrogénico.⁷ Estudos recentes têm igualmente favorecido a indicação para uma VPP precoce e completa em detrimento de *tap and inject* isoladamente, em doentes com endoftalmite pós-cirúrgica e acuidade visual de movimentos de mão ou superior.⁸ Assim a recomendação atual para o tratamento são os tratamentos intravítreos imediatos seguidos de VPP o mais rapidamente possível. Em casos em que a VPP é diferida por motivos não médicos e em que ocorra uma boa recuperação só com a antibioterapia intravítrea, a VPP pode ser dispensada.

A vancomicina e a ceftazidima são escolhas de primeira linha pois apresentam uma cobertura próxima dos 100% para agentes Gram-positivos e Gram-negativos respetivamente. A amicacina deve ser considerada em doentes com alergias a beta-lactâmicos. A anfotericina B (5-10 µg/0.1 ml) e o voriconazol (50-100 µg/0.1 ml) são os antifúngicos de eleição para administração intravítrea nos casos de endoftalmite fúngica. Devido à possível incompatibilidade física e química entre os agentes antibióticos, que pode resultar na sua precipitação, a administração deve ser realizada em seringas separadas.⁷ A colheita de humor vítreo e sua análise microbiológica incluindo PCR são essenciais para a deteção do microrganismo patogénico. Este procedimento deve ser tentado sob anestesia local utilizando uma agulha de 25 gauge conectada a uma seringa de 2 ml, introduzida a 3.5-4.0 mm do limbo, aspirando uma amostra de 0.2-0.3 ml. No entanto, em muitos casos não se consegue obter amostras de vítreo devido às características viscosas do mesmo. Deve associar-se a colheita de humor aquoso,

uma vez que contribui para aumentar a capacidade diagnóstica.⁹ A remoção de humor aquoso evita a hipertensão ocular secundária ao volume intra-ocular injetado. Apesar do EVS não ter demonstrado benefício no uso de terapêutica endovenosa com ceftazidima e amicacina, o uso da antibioterapia sistémica com outros novos antibióticos pode ser justificado pela gravidade do quadro clínico. A administração sistémica (oral ou endovenosa) da associação de linezolid com meropenem ou moxifloxacina parece ser uma boa opção terapêutica. Estes fármacos atingem concentrações terapêuticas no vítreo e garantem uma cobertura antibiótica alargada aos agentes mais comuns.¹⁰ No tratamento das endoftalmítes de causa endógena, o uso de antibióticos ou antifúngicos sistémicos dirigidos ao foco infeccioso é fundamental. Os corticosteroides tópicos e sistémicos podem ser importantes adjuvantes do tratamento ao permitirem reduzir a reação inflamatória associada ao processo infeccioso. O tratamento tópico deve incluir corticóides e cicloplégicos. A antibioterapia tópica deve ser realizada em casos com ponto de partida em úlceras de córnea infetadas através da associação de dois fármacos que permitam uma cobertura para agentes Gram-positivos e Gram-negativos e deve ser revista assim que possível, de acordo com os resultados microbiológicos.

Referências

1. Forster RK. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Arch Ophthalmol. 1995;113(12):1555–7.
2. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Arch Ophthalmol. 1995;113(12):1479–96.
3. Song A, Scott IU, Flynn MPH et al. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. Ophthalmology. 2002;109(5):985–91.
4. Shah CP, Garg SJ, Vander JF et al. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. Ophthalmology. 2013;120(10):2028–34.
5. Kuhn F, Gini G. Complete and Early Vitrectomy for Endophthal-

- mitis (CEVE) as Today's Alternative to the Endophthalmitis Vitrectomy Study. Vitreo-retinal Surgery. 2007;53–68.
6. Soliman MK, Gini G, Kuhn F, et al. International Practice Patterns for the Management of Acute Postsurgical and Postintra-vitreous Injection Endophthalmitis: European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study Report 1. Ophthalmol Retina. 2019;3(6):461–7.
 7. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Prevention & Treatment Endophthalmitis.
 8. Tabatabaei SA, Aminzade S, Ahmadraji A, et al. Early and complete vitrectomy versus tap and inject in acute post cataract surgery endophthalmitis presenting with hand motion vision; a quasi-experimental study. BMC Ophthalmol. 2022;22(1).
 9. Albloushi AF, Ajamil-Rodanes S, Testi I, et al. Diagnostic value of culture results from aqueous tap versus vitreous tap in cases of bacterial endophthalmitis. Br J Ophthalmol [Internet]. 2022; 106(6):815–9.
 10. Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, et al. Narrative review Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2019;25:1364.

AUTORES E AFILIAÇÕES

Afonso Murta

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Ana Catarina Pedrosa

Unidade Local de Saúde de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Ana Faria Pereira

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de São João, Porto

Ana Gama-Castro

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São João

Ana Luísa Basílio

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Ângela Carneiro

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto
Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

Angelina Meireles

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santo António, Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

António Ferrão-Mendes

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto

Beatriz Costa Vieira

Unidade Local de Saúde Santo António, Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

Bruno Barbosa Ribeiro

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santo António, Porto

Bruno Dias

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Hospital de Santa Maria, Lisboa
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Catarina Barão

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Cláudia Farinha

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra
AIBILI - Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image, Coimbra
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Cláudia Oliveira Ferreira

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de São João, Porto
Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Cristina Fonseca

Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Filipa Gomes Rodrigues

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Hospital de Vila Franca de Xira

Filomena Pinto

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Guilherme Almeida

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Inês Figueiredo

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra
AIBILI - Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image, Coimbra

Inês Leal

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa
Centro de Estudos das Ciências da Visão, Faculdade de Medicina,
Universidade de Lisboa

João Alves Ambrósio

Unidade Local de Saúde Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira

João Figueira

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra,
Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC
Faculdade Medicina Universidade de Coimbra

João Nascimento

Hospital Beatriz Ângelo, Unidade Local de Saúde Loures/Odivelas
Instituto de Retina de Lisboa, IRL

João Pedro Marques

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra,
Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

José Henriques

Instituto de Retina de Lisboa, IRL

Júlio Brissos

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Madalena Sousa Gonçalves

Hospital Beatriz Ângelo, Unidade Local de Saúde Loures/Odivelas

Manuel Falcão

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São João
Departamento de Cirurgia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

Marco Liverani

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Hospital
de Vila Franca de Xira

Margarida Queirós Dias

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Maria Filipa Madeira

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, Hospital de Egas Moniz

Maria Franca

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Maria João Furtado

Unidade Local de Saúde Santo António, Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

Maria Luz Cachulo

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Maria Picoto

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, Hospital de Egas Moniz

Miguel Ruão

Unidade Local de Saúde Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira

Nuno Cruz

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Nuno Gouveia

Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC
Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra

Patrícia Barros da Silva

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Pedro Cardoso Teixeira

Unidade Local de Saúde Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira

Pedro Moreira Martins

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho

Pedro Mota-Moreira

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São João, Porto

Pedro Nuno Pereira

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Rafael Whitfield

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa

Centro de Estudos das Ciências da Visão, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Rita Anjos

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

Rita Flores

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas de Lisboa

Rita Pinto Proença

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Rita Rodrigues

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde São João

Rufino Silva

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Sandra Barrão

Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Sara Geda

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Centro Académico Clínico de Coimbra, CACC

Sara Vaz-Pereira

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Hospital de Santa Maria, Lisboa
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Sofia Fonseca

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho

Sofia Mano

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde Santa Maria, Lisboa
Centro de Estudos das Ciências da Visão, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Sofia Pinheiro

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa

Susana Morais Pina

Hospital Beatriz Ângelo, Unidade Local de Saúde Loures/Odivelas

Susana Penas

Unidade Local de Saúde de São João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular, UnIC

Teresa Quintão

Santa Casa da Misericórdia de Lisboa
Instituto de Retina de Lisboa, IRL
MYClínica/Instituto Português de Retina, IPR

Telma Machado

Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Hospitais da Universidade de Coimbra

Vanda Nogueira

ALM Primum
Hospital da Luz Setúbal

Vasco Lobo

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

VERSO CONTRA-CAPA



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

Com o apoio de:



www.corporate.roche.pt

