



DIOGO HORODENSKI DE LIMA

**A EFICÁCIA NOS TRATAMENTOS COM ANTI-ANGIOGÊNICOS NA
DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E A
INFLUÊNCIA DAS COMORBIDADES NOS RESULTADOS**

GUARAPUAVA

2021

DIOGO HORODENSKI DE LIMA

**A EFICÁCIA NOS TRATAMENTOS COM ANTI-ANGIOGÊNICOS NA
DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E A
INFLUÊNCIA DAS COMORBIDADES NOS RESULTADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Banca Avaliadora, como critério para
obtenção do grau de bacharel (a) em Medicina.

Orientador(a): Dra. Eliana de Fátima Pires

GUARAPUAVA

2021

**A EFICÁCIA NOS TRATAMENTOS COM ANTI-ANGIOGÊNICOS NA
DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E A
INFLUÊNCIA DAS COMORBIDADES NOS RESULTADOS**

**THE EFFICACY OF THE ANTIANGIOGENIC TREATMENTS IN
AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND THE INFLUENCE
OF COMORBIDITIES ON OUTCOMES**

AUTORES

Diogo Horodenski de Lima

ORCID: orcid.org/0000-0002-0403-8896

Afiliação institucional: Centro Universitário Campo Real - Guarapuava - Paraná, Brasil

Endereço para correspondência: Rua Euclides da Cunha Nº 97, Morro Alto, Guarapuava-PR, Brasil

Telefone: (42) 99822-8073

E-mail: diogohorolima@gmail.com

Eliana de Fátima Pires

ORCID: orcid.org/0000-0002-7326-2744

Afiliação institucional: Centro Universitário Campo Real - Guarapuava - Paraná, Brasil

Endereço para correspondência: Rua Vereador Siqueira Ribas, Santa Cruz, Condomínio Residencial Vale do Jordão, Guarapuava-PR, Brasil

Telefone: (42) 3035-6127

E-mail: prof_elianapires@camporeal.edu.br

Fontes de auxílio à pesquisa: Não há

Número do projeto: 39593420.4.0000.8947

Instituição responsável pelo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa: 8947 - Faculdade Campo Real

Declaração de conflito de interesses de todos os autores: Não há conflito de interesses.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência das comorbidades dos pacientes conforme acuidade visual pré e pós tratamento 13

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

DMRI - Degeneração Macular Relacionada à Idade

OMS - Organização Mundial da Saúde

DLP - Dislipidemia

LDL - Low Density Lipoprotein

HDL -High Density Lipoprotein

ICD-9-CM - International Classification of Diseases Ninth Revision Clinical Modification

VEGF 1 e 2 - Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VEGRF 1 e 2 - Inibidor do Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

PLGF - Placental Growth Factor

OR - Odds Ratio

® - Marca Registrada

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	15
CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da injeção intravítrea de anti-VEGF no tratamento da degeneração macular relacionada à idade e a melhora da acuidade visual dos pacientes tratados, e a influência causada pelas comorbidades.

Métodos: Estudo observacional transversal, realizado a partir do relatório de atendimentos em pacientes acompanhados no tratamento de Degeneração macular relacionada à idade com anti-angiogênicos, o relatório foi preenchido com informações do paciente como idade, sexo, as comorbidades como Diabetes Mellitus, Hipertensão arterial sistêmica, dislipdemia), acuidade visual, tabagismo, histórico familiar, queixa de metamorforpsia e uso de Ozurdex® (dexametasona intravítrea de dispersão lenta).

Resultados: Foi demonstrado que o tratamento com as 3 aplicações de anti-fator de crescimento vascular endotelial mostrou melhora global da acuidade visual, independente da presença de comorbidades associadas aos pacientes, uma alta prevalência de todas as comorbidades pesquisadas foi encontrada onde foi demonstrado a influência da mesma sobre a doença.

Conclusão: O tratamento com anti-angiogênico deve ser feito adjunto ao rastreio e tratamento de comorbidades do paciente de maneira integral a fim de otimizar o prognóstico, visto o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por doença degenerativa relacionada a idade ser um paciente característico de ter a presença de diversas comorbidades que interferem diretamente no curso da doença.

Descritores: Degeneração Macular, Oftalmopatias, Inibidores da Angiogênese, Acuidade Visual, Degeneração Macular Exsudativa.

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the efficacy of intravitreal injection of anti-VEGF in the treatment of age-related macular degeneration and improvement of visual acuity in treated patients, and influenced by comorbidities.

Methods: Cross-sectional observational study, carried out from the report of care in patients followed in the treatment of age-related macular degeneration with anti-angiogenic drugs, the report was filled with patient information such as age, gender, comorbidities such as Diabetes Mellitus, Systemic arterial hypertension, dyslipidemia), visual acuity, smoking, family history, complaints of metamorphopsia and use of dexamethasone (slow-dispersing intravitreal dexamethasone)

Results: It was shown that treatment with 3 applications of anti-vascular endothelial growth factor showed global improvement in visual acuity, regardless of the presence of comorbidities associated with patients, a high prevalence of all comorbidities researched was found where the influence of the same was demonstrated. about the disease.

Conclusions: Anti-angiogenic treatment must be done in conjunction with screening and treatment of the patient's comorbidities in a comprehensive manner in order to optimize the prognosis, since the epidemiological profile of patients affected by age-related degenerative disease is a characteristic patient of having the presence of several comorbidities that directly interfere with the course of the disease.

Keywords: Macular Degeneration, Eye Diseases, Angiogenesis Inhibitors, Visual Acuity, Wet Macular Degeneration.

INTRODUÇÃO

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma doença ocular degenerativa que acomete a mácula e compromete a visão central, sendo ela a principal causa de cegueira irreversível nos pacientes acima de 50 anos, segundo a Organização Mundial de Saúde, com o aumento da expectativa de vida global, vem sendo um problema cada vez mais presente nos consultórios de oftalmologia, espera-se que sua prevalência dobre até 2050⁽¹⁾, Sua prevalência aumenta com a idade afetando cerca de 8,5 a 27,9% da população maior que 75 anos⁽²⁾.

A etiologia da DMRI é bastante variável, sabe-se que sofre influências de condições patológicas e hábitos de vidas indesejáveis que influenciam diretamente no desenvolvimento e no prognóstico, existem dois tipos de degeneração macular: seca e exsudativa (também chamada de neovascularizada), a apresentação exsudativa é a mais grave sendo associada a uma grande causa de cegueira devido a perda rápida da visão central, metamorfopsia (visão distorcida dos objeto) e escotoma paracentral que ocorre pela presença de neovascularização, presença de líquido intraretiniano, subretiniano, hemorragia e fibrose macular central⁽³⁾.

O tratamento da DMRI tem evoluído nos últimos anos proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes em decorrência do início do tratamento com as drogas antiangiogênicas, pois conseguem trazer uma melhora significativa na acuidade visual desses pacientes⁽⁴⁾. A progressão e a melhora da DMRI estão associados a fatores de risco não modificáveis como idade, sexo, histórico familiar

da doença e modificáveis que são as comorbidades associadas sendo elas hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e os hábitos de vida como tabagismo, visto que essas condições trazem um impacto negativo no prognóstico do paciente dificultando a melhora da sua visão⁽⁵⁾.

Nesse cenário, é de fundamental importância o conhecimento de maneira integral de todas as patologias do paciente, pois, essas desempenham papel importante no desenvolvimento e na progressão da DMRI, sendo de grande importância o controle dessas patologias de maneira adjunta ao tratamento da DMRI.

O objetivo deste artigo é avaliar a eficácia da injeção intravítrea de anti-fator de crescimento vascular endotelial (Anti-VEGF) no tratamento da DMRI na forma exsudativa e a melhora da acuidade visual dos pacientes tratados, e a influência causada pelas comorbidades.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional transversal, realizado a partir do relatório de atendimentos prestados em uma clínica oftalmológica, por demanda espontânea, ocorrido em Guarapuava, no estado do Paraná, no ano de 2021, promovido no Centro Universitário Campo Real. O relatório foi preenchido pela médica oftalmologista da clínica, os dados utilizados para este estudo foram coletados dos prontuários.

Tais prontuários foram preenchidos previamente com informações referentes a: sexo do paciente; idade; presença de diabetes mellitus; presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP), hábitos de vida prejudiciais como

tabagismo, histórico familiar, acuidade visual (sem e com correção) prévia ao tratamento e posterior do paciente, metamorfopsias, e se houve uso de dexametasona (injeção Intra-vítrea) concomitante ao tratamento.

Dados de histórico médico, doenças crônicas e de hábitos de vida foram confirmados por autorrelato e pelas medicações em uso. Através do exame oftalmológico, foi possível verificar a acuidade visual de cada paciente através da utilização da tabela de Snellen, a correção do grau do paciente no primeiro momento foi feita através da utilização de um auto refrator e ajustada posteriormente com o refrator de Greens para maior precisão.

Foram incluídos participantes com DMRI na forma exsudativa e com todos os dados preenchidos que fizeram a utilização do tratamento com antiangiogênico aflibercept (Eylia®), nos anos de 2018, 2019 e 2020 que tiveram no mínimo três aplicações. Foram excluídos aqueles que tinham dados insuficientes em relação a comorbidades associadas, indivíduos que apresentaram qualquer opacidade de meios que impeça a coleta de dados precisa na retina e pacientes que não fizeram no mínimo 3 aplicações.

Os dados coletados foram transferidos para uma planilha eletrônica da Microsoft Excel 2019 16.0, para posterior análise bioestatística no IBM® SPSS Statistics 27.0.1.0. Taxas de amostragem pareadas em dois momentos foram comparadas com o teste de T pareado, para as demais associações foi utilizado a razão de prevalência. Valor de $p \leq 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística com intervalo de confiança 95%.

RESULTADOS

Foram considerados 23 pacientes, dos quais 13 (56,52%) eram do sexo feminino, e 10 pacientes do sexo masculino (43,48%), a média de idade foi de 82 anos com um desvio padrão de $\pm 11,32$. Todos tinham realizado ao menos 3 aplicações da droga Eylia® (aflibercepte) apesar de alguns pacientes terem feitos mais aplicações, todos os pacientes apresentavam membrana neovascular ativa caracterizando a forma exsudativa da doença, todos os pacientes apresentavam a DMRI em ambos os olhos.

Dentre os pacientes, 21 (91,30%) pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica e apenas 2 (8,70%) pacientes não eram portadores dessa comorbidade. Em relação à dislipidemia, 21 (91,30%) pacientes tinham níveis elevados de colesterol LDL, níveis baixos de colesterol HDL e níveis de triglicérides aumentados, e somente 2 pacientes tinham níveis dentro dos padrões de referência no momento anterior ao tratamento. 15 (65,21%) pacientes apresentavam algum tipo de diabetes mellitus e 7 (34,79%) pacientes não eram portadores.

No que diz respeito à acuidade visual corrigida do paciente, avaliado de maneira individual em cada olho, em um momento pré tratamento, medida pela tabela de snellen e classificada de acordo com a ICD-9-CM desenvolvida pela OMS, 32 olhos (65,21%) apresentavam baixa acuidade visual do tipo leve (20/30 a 20/60), 6 olhos apresentavam acuidade visual moderada (20/80 a 20/150) e 6 acuidade visual severa (20/200 a 20/400) e 2 acuidade visual profunda (20/500 a 20/1000).

Já no segundo momento de avaliação a acuidade visual corrigida dos pacientes após o tratamento teve a seguinte distribuição utilizando a mesma classificação, cerca 10 olhos apresentavam visão normal (20/20 a 20/25), 23 olhos apresentavam baixa visão leve ou próxima do normal (20/30 a 20/60), 7 olhos apresentavam baixa visão moderada (20/80 a 20/150) e 5 baixa visão severa (20/200 a 20/400) e 1 baixa visão profunda (20/500 a 20/1000), a demonstração da prevalência de comorbidades é feita na Tabela 1 em ambos os períodos.

Situação da acuidade visual (pré tratamento)	Quantidade de olhos (total n=46)	Diabetes Mellitus	Hipertensão arterial Sistêmica	Dislipidemia	Tabagismo	História familiar	Associação com Ozurdex
Normal	-	-	-	-	-	-	-
Perda leve	32	21	28	27	16	4	14
Perda moderada	6	4	6	6	1	2	3
Perda severa	6	2	6	4	4	0	3
Perda profunda	2	2	2	2	1	1	1
Situação da Visão pós tratamento							
Normal	10	6	8	8	5	1	4
Perda leve	23	16	20	21	8	4	8
Perda moderada	7	5	7	6	5	1	3
Perda severa	5	2	5	5	4	-	1
Perda profunda	1	1	1	1	-	-	1

Tabela 1. Prevalência das comorbidades dos pacientes conforme acuidade visual pré e pós tratamento

Em média a acuidade visual após o tratamento teve um ganho significativo de 46 pés em nova avaliação pela tabela de Snellen confirmado por um

$t(45)=-2,948$ com um $P=0,005$ e um intervalo de confiança de 95%, mostrando uma melhora global na qualidade de vida e visão do paciente, apresentando benefícios do uso do tratamento com os Anti-VEGF.

Nesses pacientes foi observado que cerca de 3 (13,04%) pacientes tinham histórico familiar da doença com pelo menos um parente de terceiro grau que teve DMRI, além disso, foi observado que 12 (52,17%) dos pacientes neste estudo eram fumantes ou ex-fumantes.

Uma das queixas mais comuns dos pacientes no pré-tratamento foi a metamorfopsia, onde 12 (52,71%) pacientes referiram ser de impacto negativo com fator limitante para a sua qualidade visual. Também, 11 (47,78%) pacientes utilizaram a injeção intra-vítrea de Ozurdex® além das aplicações de antiangiogênicos (Eylia®).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que apesar de uma prevalência muito grande de comorbidades nesses pacientes grande parte deles tem mais de uma ao mesmo tempo, principalmente devido à idade avançada do público em geral acometido pela DMRI, o uso do antiangiogênico Eylia® mostrou melhora global da acuidade visual comprovada pelo teste de T pareado com significância estatisticamente de $p=0,005$ e melhora da metamorfopsia pelo teste com Tela de Amsler. Isso se deve principalmente ao mecanismo de ação do fármaco que consegue, independentemente da comorbidade, impedir a proliferação de novos vasos na retina⁽³⁾.

O antiangiogênico Aflibercept (Eylia®) é uma proteína de fusão composta por segmentos extracelulares de domínios do receptor VEGF1 (receptor VEGF 1 [VEGFR 1]) e VEGF2 (VEGFR2) fundidos com a porção Fc da IgG1 humana, que geram um potencial antiangiogênico através da ligação mais forte que demonstra com o VEGF, devido a seu grande potencial solúvel, assim evitando que o VEGF se ligue aos receptores celulares da retina, além da redução no fator placentário (PLGF)⁽⁶⁾.

Como já relatado anteriormente na literatura, temos um grande aumento na incidência da DMRI conforme envelhecemos, com um *odds ratio* (OR) de até 32,3 para pacientes na faixa de idade dos 80 anos⁽⁷⁾, validando a nossa média de idade de 82 encontrada em nosso estudo, apesar de um grande desvio padrão os pacientes acima de 70 anos ainda apresentam uma OR de 4,42 - 8,70 em relação a pacientes com idade inferior a 60 anos⁽¹⁾, que tem menos chances de serem acometidos, principalmente pela etiologia exsudativa da doença que tende a ter um início mais tardio. A influência da idade está relacionada diretamente com a exposição ao estresse oxidativo, que pode gerar a longo prazo, danos irreversíveis à fita de DNA; a idade avançada também sofre influência da perda de alguns mecanismos de reparação⁽⁸⁾.

Em nosso estudo a maioria dos pacientes era do sexo feminino, na literatura o genero feminino é considerado um fator de risco fraco para o desenvolvimento de DMRI, porém, uma meta análise recente apontou insconcistencias nesse dado, não relacionando o sexo feminino a um fator de grande impacto para o desenvolvimento

da mesma ⁽¹⁾, onde este achado aconteceu ao acaso, não representando relevância estatística.

A prevalência extremamente alta da hipertensão arterial sistêmica em nosso estudo está relacionada ao potencial dessa doença de afetar a microcirculação da retina ocasionando isquemia, aumento da quantidade de estresse oxidativo e um estado inflamatório persistente, além disso, o aumento da pressão afeta a circulação da coróide e acaba afetando negativamente o epitélio pigmentar da retina⁽⁵⁾.

Comparado a amostra de 91,3% da prevalência da hipertensão sistêmica do nosso estudo com outros estudos realizados no Brasil, um estudo feito em 2018 no Instituto de Olhos Ciências Médicas em Minas Gerais, encontrou uma prevalência de 85,7%⁽⁹⁾, mostrando a importância do rastreio desta condição nos pacientes diagnosticados com DMRI, a fim de otimizar o tratamento e obter um melhor prognóstico com o controle da HAS.

Altos índices de dislipidemia foram encontrados nos pacientes que realizavam o tratamento com anti-angiogênico, em razão de que este é um fator extremamente importante na formação de drusas na retina que são depósitos de lipídios e proteínas, e podem ser importante para entender o curso da doença, justamente em decorrência do aumento de lipoproteínas de baixa densidade visto que auxiliam na ligação de macrófagos no tecido inflamatório pelo aumento das moléculas quimiotáticas de adesão⁽¹⁰⁾.

A dislipidemia teve uma grande incidência em nosso estudo com 91,30% de ocorrência, quando comparado com dados encontrados em artigos brasileiros temos uma grande divergência neste indicador, pois em outro estudo brasileiro de 2015 a

incidência da dislipidemia foi de apenas 28% em pacientes portadores da DMRI do tipo exsudativa⁽⁸⁾, essa discrepância pode estar relacionada que a dislipidemia era informado pelo paciente, e nem todos os serviços de tratamento acabam pedindo o exame de rastreio, o que seria de grande vália para tratamento adjunto com a DMRI visto que a dislipidemia tem influência negativa já descrita em estudos anteriores⁽¹¹⁾.

A diabetes mellitus apresentou uma prevalência consideravelmente alta mostrando 65,21% quando comparada com o estudo de RESENDE et. al 2018 que mostrou uma prevalência de 76,8%⁽⁹⁾, sendo um dos fatores de risco para o desenvolvimento e mau prognóstico da doença. Isso se deve principalmente aos níveis aumentados de fibrinogênio que estão associados diretamente ao desenvolvimento da DMRI. Apesar da prevalência alta nesses pacientes, na literatura a diabetes é apontada como um fator de risco de fraca intensidade⁽¹¹⁾.

A associação a história familiar de DMRI foi encontrada em somente 13,04% dos pacientes, e tem influência principalmente devido a fatores genéticos como o polimorfismo do fator H do complemento⁽¹²⁾, porém, esse número pode estar subestimado, visto que muitas vezes os pacientes com DMRI não são diagnosticados. Como o geral tem uma idade média avançada, esses podem ir a óbito por outras patologias antes da degeneração levar a impactos suficientes para procurarem o oftalmologista ou não terem acesso a serviço médico⁽¹³⁾.

O tabagismo é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento da DMRI e em nosso estudo, cerca de 52,17% dos pacientes tiveram exposição ao tabagismo durante a vida sendo fumantes ou ex-fumantes; em outro estudo de SILVIA 2021⁽¹⁴⁾, a prevalência de pacientes fumantes foi de 62%, mostrando uma

grande prevalência de um fator modificável nessa doença. O aumento do estresse oxidativo ocasionado pelo ato de fumar faz com que a circulação coroideia sofre intensamente com hipóxias e micro-infartos, também o tabaco tem efeito direto na regulação dos mediadores inflamatórios e na regulação do sistema complemento que acaba tendo um efeito de aumentar a angiogênese⁽¹⁵⁾. Mesmo com a cessação do hábito de fumar durante o tratamento ou mesmo anteriormente, uma carga tabágica alta traz enormes malefícios para o paciente, visto que o risco da proliferação da DMRI diminui de forma marcada e não de forma linear⁽¹⁶⁾.

A associação do Ozurdex® é bastante comum no tratamento com Anti-VEGF, visto que tem benefícios em pacientes com presença de líquido intra retiniano com a diminuição do mesmo⁽¹⁷⁾, em nosso estudo foi notado a associação em 47,78% dos pacientes, a utilização de corticoides de dispersão lenta no tratamento da DMRI já é estabelecida na maioria dos protocolos de tratamento da doença.

A prevalência da queixa de metamorfopsia foi de 52,17% nos pacientes que realizavam o tratamento com o anti-angiogênico, essa é uma queixa que indica principalmente quadros de forma moderada de DMRI⁽⁵⁾, e acaba tendo um impacto negativo na qualidade de vida do paciente visto que acaba atrapalhando em atividades diárias como a de leitura, e sendo até incapacitante em casos mais avançados, mesmo com a melhora da acuidade visual nem sempre a queixa de metamorfopsia apresenta melhora.

Apesar de o estudo ter sido realizado apenas em uma clínica de atendimento do serviço particular, até o momento não se tem influência da condição

sócio-econômica no desenvolvimento da DMRI, mostrada efetivamente por estudos na literatura atual⁽¹⁾.

CONCLUSÃO

Considerando o aumento dos diagnósticos de DMRI e o grande papel debilitante que a mesma exerce sobre a qualidade de vida dos pacientes afetados, o tratamento com Anti-VEGF passa a ser cada vez mais presente em nossa realidade. Como o perfil epidemiológico da população afetada por DMRI acaba tendo uma grande prevalência de comorbidades rastreio e da influência que exercem sobre a doença, acaba sendo fundamental para um manejo clínico da patologia.

O presente estudo demonstrou que independente da quantidade de comorbidades o uso do Eylia® (Anti-VEGF) apresentou benefício global na melhora da acuidade visual do paciente, mostrado pelo teste T pareado, assim obtendo significância estatística apontado pelo valor de $P=0,005$.

Mostrando um perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com grande prevalência para as comorbidades listadas, o rastreio e controle das mesmas deve ser feito em todas as pessoas diagnosticadas com DMRI, a fim de otimizar o prognóstico dos mesmos, fazendo um controle imediato ou modificação do hábito de vida, visto a influência negativa que essas comorbidades exercem no curso da doença.

Apesar do estabelecimento de base teórica da influência das comorbidades durante o tratamento, estudos com um número maior de pacientes devem ser feitos a fim de elucidar a relevância e impacto das mesmas com mais detalhes durante as aplicações de Anti-VEGF.

REFERÊNCIAS

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2014 Feb. v. 2, n. 2, p. 16-106.
2. Santos, Laura Patrícia Ferreira et al. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [online]. 2005, v. 68, n. 2 .
3. GARCIA FILHO, Carlos Alexandre de Amorim; PENHA, Fernando Marcondes; GARCIA, Carlos Alexandre de Amorim. Tratamento da DMRI exsudativa: revisão das drogas antiangiogênicas. *Rev. bras. oftalmologia*, Rio de Janeiro , Feb. 2012. v. 71, n. 1, p. 63-69.
4. Nunes RP, Hirai FE, Barroso LF, Badaró E, Novais E, Rodrigues EB, et al. Efetividade de tratamentos anti-VEGF mensais e quinzenais para a degeneração macular relacionada à idade. *Arq. Brasil. Oftalmol.* 2019; v. 82, n. 1, p225-232.
5. RIM, Priscila Hae Hyun. Degeneração macular relacionada à idade estudo dos fatores de risco em uma população brasileira. [Tese doutorado] - Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP; 2012
6. CASTRO, Álvaro Bruno Botentuit Serra de. Aflibercepte versus implante de dexametasona no tratamento do edema macular diabético

persistente: um estudo da vida real. [tese Mestrado] Brasília: Universidade de Brasília; 2019.

- 7. JOACHIM, Nichole; MITCHELL, Paul; BURLUTSKY, George; KIFLEY, Annette; WANG, Jie Jin. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years. Elsevier BV 14 jul. 2015. v. 122, n. 12, p. 2482-2489**
- 8. Cezario, Sabrina Mayara. Fatores genéticos relacionados a lipídios, angiogênese e inflamação na degeneração macular relacionada à idade. [Dissertação] São José do Rio Preto:Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2015**
- 9. RESENDE, Leonardo Santos et al. Perfil de pacientes em terapia intravítrea com antiangiogênicos no instituto de olhos e ciências médicas. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, jun. 2018. v. 28, n. 8, p. 1-8.**
- 10. Torres, Rogil Jose de Almeida et al. Effect of candesartan on the expression of sclera-choroidal intercellular adhesion molecule-1 in hypercholesterolemic models. Clinics [online]. 2014, v. 69, n. 2 , p. 145-149.**
- 11. Torres, Rogil José de Almeida et al. Fatores modificáveis da degeneração macular relacionada à idade. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia [online]. 2009, v. 72, n. 3 , p. 406-412.**
- 12. FERRO, Ana Paula de Costa; HIGUCHI, Daniela de Linhares Garbin, degeneração macular relacionada à idade: prevalência e perfil dos**

pacientes [Monografia] Passo fundo: Universidade federal da Fronteira Sul: 2018.

- 13.SILVA, Alicia Buffoni Roque da. O impacto da degeneração macular relacionada à idade na qualidade de vida de uma amostra de brasileiros [Dissertação Mestrado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2021.**
- 14.Neely DC, Bray KJ, Huisingh CE, Clark ME, McGwin G Jr, Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care. JAMA Ophthalmol. 2017 Jun 1; v. 135, n. 6, p. 570-575.**
- 15.Figueiredo, Ricardo André Montes. Factores de risco ambientais da degenerescência macular relacionada com a idade e influência da dieta na sua prevenção [Dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra, 2014.**
- 16.Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. Eye (Lond). 2005;1 v. 9, n. 9, p. 935-44**
- 17.Mehta H, Gillies M, Fraser-Bell S. Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular oedema. Therapeutic Advances in Chronic Disease SAJE journals . September 2015 p 234-245.**