



Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Diretrizes em foco

Degeneração macular relacionada à idade

Age-related macular degeneration

Conselho Brasileiro de Oftalmologia*

Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

Participantes

Paranhos FRL, Costa RA, Meirelles R, Simões R

Elaboração final

12 de agosto de 2011

Descrição do método de coleta de evidência

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas em sintaxes. Macular Degeneration OR Age-Related Maculopathies AND Ophthalmoscopy AND Fluorescein Angiography AND Tomography, Optical Coherence AND Antioxidants OR Vitamin E AND Photosensitizing Agents AND Angiogenesis Modulating Agents AND Antibodies, Monoclonal AND Anti-Bacterial Agents.

Grau de recomendação e força de evidência

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos (estudos não controlados).
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo

Avaliar questões pontuais nos métodos de exame, diagnóstico e tratamento da degeneração macular relacionada à idade, decorrentes da prática clínica, baseadas em evidências.

Introdução

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI), ou maculopatia relacionada à idade, é uma doença degenerativa que afeta a porção central da retina (mácula). É a causa mais comum de deficiência visual, podendo levar à perda de visão central ou cegueira, acometendo indivíduos com mais de 50 anos¹(A). Nos estágios iniciais da maculopatia relacionada à idade, os pacientes podem ser assintomáticos, entretanto, nas formas avançadas podem apresentar graves disfunções na visão central.

Embora histologicamente a retina seja uma estrutura complexa, multifacetada, uma abordagem mais simples é considerá-la funcionalmente em duas partes: uma entidade funcional composta por uma camada fotossensível de cones e bastonetes e suas conexões neurais que recolhem a luz e a convertem em impulsos elétricos nervosos, transmitidos por meio do nervo óptico; a outra parte é o epitélio pigmentar da retina subjacente e sua lâmina basal, chamada membrana de Bruch, que, juntos, mantêm a integridade da barreira entre a coróide e a retina. A coróide, que é principalmente uma túnica vascular, é imprensada entre a retina e a esclera e constitui a principal fonte de suprimento sanguíneo para a metade externa da retina.

A patofisiologia da maculopatia relacionada à idade é caracterizada por alterações degenerativas envolvendo a parte externa da retina, epitélio pigmentar e membrana de Bruch²(D). Com o avançar da idade, as células do epitélio pigmentar tornam-se menos eficientes no desempenho de suas funções, sendo assim, a retina não pode mais receber alimentação adequada e acumula resíduos, o que leva a depósitos denominados drusas amorfas. Dessa forma, as células da membrana pigmentar da retina lentamente degeneram,

* Autor para correspondência: Tel.: +55 11 3178 6804.

E-mail: diretrizes@amb.org.br

culminando com a perda da visão central. Essa forma da doença de progressão lenta é chamada de tipo seco de DMRI.

Alternativamente, se a integridade da membrana de Bruch é perdida, complexos neovasculares da coroide crescem nos espaços epiteliais e subretinianos, em um processo chamado neovascularização coroidal³(D). Os novos vasos sanguíneos são frágeis e incompetentes, permitindo vazamentos e hemorragias, levando, por conseguinte, ao edema, que compromete a integridade da retina, mácula e fóvea e que, progressivamente, prejudica a função visual. O resultado final é uma cicatriz fibrovascular densa, que pode envolver toda a área macular⁴(C). Essa forma de doença é chamada exsudativa ou tipo molhado de DMRI, sendo responsável por 90% dos casos de perda visual grave em pessoas idosas.

A DMRI é uma doença multifatorial, de etiologia desconhecida. Inúmeros fatores de risco são reconhecidos, dentre os quais a idade é o mais forte^{5,6}(A). Fatores de risco ocular incluem a presença de drusas moles, alteração pigmentar macular e neovascularização de coroide no outro olho. Fatores de risco sistêmicos incluem hipertensão, tabagismo e história familiar positiva^{7,8}(A)⁹(D).

Os sintomas mais comuns de DMRI são embaçamento da visão central, metamorfopsia (distorção da imagem) e visão reduzida, podendo levar a um escotoma central e importante perda de visão. Exame oftalmoscópico do fundo de olho demonstra atrofia coriorretiniana irregular do tipo seco e edema macular na variedade exsudativa, muitas vezes associada a hemorragia retiniana e exsudato lipídico em torno da mácula.

1. Qual é o exame necessário para o diagnóstico inicial da DMRI?

O exame de fundo de olho com pupilas dilatadas (fundoscopia, mapeamento de retina ou biomicroscopia de fundo de olho) é a abordagem inicial recomendada para o diagnóstico da DMRI. Condição frequente relacionada ao envelhecimento e de causa desconhecida apresenta sintomatologia variável, podendo não produzir sintomas nos estágios iniciais. Eventualmente, apenas um olho pode apresentar redução na acuidade visual, enquanto o outro pode manter boa visão por muitos anos. Quando ambos os olhos são afetados, a perda de visão central é percebida precocemente. Recomenda-se realizá-lo em todos os pacientes com 55 anos ou mais, para determinar o risco de desenvolver as formas mais graves da doença¹⁰(A).

Recomendação

É recomendada, para o diagnóstico inicial da DMRI, a realização do exame de fundo de olho com pupilas dilatadas.

2. Para diagnóstico e seguimento da DMRI exsudativa deve-se realizar apenas a angiografia fluoresceínica, ou também a tomografia de coerência óptica (OCT)?

A angiografia fluoresceínica é um exame que consiste na administração endovenosa de contraste, a fluoresceína (molécula não-tóxica e altamente fluorescente). Permite

estudar as características do fluxo sanguíneo nos vasos da retina e coroideia, registrar detalhes do epitélio pigmentar e da circulação retiniana, bem como proporcionar avaliação de sua integridade funcional. A OCT, das iniciais em inglês de *Optical Coherence Tomography*, é um procedimento diagnóstico que utiliza uma luz para obter e criar uma imagem da retina e do disco óptico. Utilizando uma técnica conhecida como interferometria de baixa coerência para medidas ópticas, o OCT tem princípio de funcionamento semelhante ao do ultrassom, utilizando a luz no lugar do som. A luz do scan é focalizada na retina e o computador analisa a quantidade de luz refletida, criando assim uma imagem do tecido analisado, antes só possível nos estudos histológicos.

Diante da suspeita de DMRI forma exsudativa, recomenda-se realizar, pelo menos, a angiografia fluoresceínica e, sempre que possível, a OCT. A **sensibilidade** de cada um desses exames para detecção de edema de mácula de diferentes etiologias é alta, assim como é boa a **correlação** entre eles (sensibilidade de 96,1% e 98,7% para OCT e angiografia fluoresceínica, respectivamente)¹¹(B). Entretanto, certa discrepância é encontrada entre os métodos, na medida em que edemas mais sutis são identificados apenas pela angiografia fluoresceínica, sem correspondência de alteração detectada na espessura da retina pela OCT (3,86% de casos de doença macular são observados apenas na angiografia fluoresceínica)¹¹(B).

Recomendação

Tanto a angiografia fluoresceínica como a OCT apresentam elevada sensibilidade, com boa correlação na detecção de doenças da mácula. Todavia, pequena chance existe de que, quando utilizadas isoladamente, não detectem casos sutis de doença macular.

3. Todo paciente com mais de 65 anos, presença de drusas e alterações pigmentárias na região macular deve ser tratado com antioxidantes e minerais para evitar a progressão da maculopatia para as formas exsudativas e evitar a perda maior do que 15 letras na tabela de visão ETDRS?

Já foi sugerido que a progressão da doença pode diminuir em pessoas que se alimentam de uma dieta rica em vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina C e E) e minerais (selênio e zinco). O dano oxidativo para a retina pode estar relacionado à patogênese da DMRI, na medida em que a retina, pela sua elevada concentração de oxigênio e intensa exposição à luz, é suscetível a danos pelo estresse oxidativo¹²(D). Os pacientes com maculopatia relacionada à idade do tipo não-exsudativo apresentam diferentes probabilidades de progredirem para as formas exsudativas ou apresentarem perda da acuidade visual relacionada com a maculopatia.

Ensaio clínico randomizado multicêntrico, projetado para avaliar o efeito de altas doses de zinco, vitaminas antioxidantes selecionadas (dentre as quais vitaminas E, C e betacaroteno administradas de 5 a 15 vezes – a dose diária recomendada) e suplementos de zinco no desenvolvimento das formas avançadas de maculopatia relacionada à idade em pacientes idosos (55 aos 80 anos de idade),

demonstrou que pacientes na categoria 2 (drusas pequenas extensas, alterações pigmentárias, drusas intermediárias não-extensas) apresentavam somente 1,3% de probabilidade de progredir para as formas avançadas da doença, após cinco anos de acompanhamento. Em pacientes na categoria 3 (drusas intermediárias extensas, drusas grandes ou atrofia geográfica não-central), tiveram probabilidade estimada de 18% (variando de 6% naqueles pacientes que apresentavam drusas intermediárias extensas, até 27% naqueles com drusas grandes e/ou atrofia geográfica extrafoveal). Já naqueles pacientes na categoria 4 (pacientes com maculopatia relacionada à idade avançada em um olho ou com perda da acuidade visual em um olho relacionada com maculopatia do tipo não-exsudativo), tiveram a probabilidade de progressão em cinco anos em torno de 43%. Portanto, categorizar o paciente dentro os grupos é importante para determinar o risco de progressão da maculopatia e de deterioração da acuidade visual^{10,13}(A).

Nos pacientes classificados nas categorias 3 e 4, o uso de vitaminas e minerais (vitamina C 500 mg, vitamina E 400UI, betacaroteno 15 mg, zinco 80 mg e cobre 2,0 mg) evitou a perda de visão (15 letras da tabela ETDRS), demonstrando RRR = 21% com IC95%: 3% a 38% e NNT = 17 (IC95%: 9 a 17). Observou-se, também, redução no risco de progressão para as formas mais avançadas da maculopatia relacionada à idade (RRR = 29% com IC95%: 11% a 46% e NNT = 12 (IC95%: 8 a 33)¹⁰(A).

Recomendação

Somente pacientes classificados como pertencentes à categoria 3 (drusas intermediárias extensas, drusas grandes ou atrofia geográfica não central), principalmente aqueles que apresentam ao menos três fatores na escala simplificada de gravidade (presença de drusa grande ou alterações pigmentárias ou drusas intermediárias extensas em ambos os olhos), e categoria 4 (pacientes com maculopatia relacionada à idade avançada em um olho ou com perda da acuidade visual em um olho relacionada com maculopatia do tipo não exsudativo) devem ser tratados com antioxidante e zinco. Aqueles pacientes nas categorias inferiores devem ser acompanhados e tratados caso progridam para as escalas superiores.

4. Quais são os efeitos colaterais da utilização de antioxidantes e zinco no tratamento da maculopatia relacionada à idade e quais são as contraindicações?

Os principais efeitos colaterais potenciais são formação de cálculos renais associados a vitamina C, fadiga, fraqueza muscular, diminuição da função tireoideana, aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico relacionado com vitamina E, aumento do risco de desenvolver câncer de pulmão em pacientes tabagistas e coloração amarelada da pele, relacionados com o betacaroteno, anemia, diminuição do HDL, desconforto gástrico pelo zinco dentre pacientes que fizeram uso de antioxidantes. Foram observadas maiores queixas de pele amarelada em comparação ao grupo controle (8,3% versus 6%, respectivamente)¹⁰(A). Houve

aumento significativo das internações hospitalares causadas por doenças do trato genitourinário em pessoas que receberam o zinco com suplemento (11,1% versus 7,6%, com $p = 0,0003$)¹⁴(A).

Recomendação

Ao lidar com os pacientes é da responsabilidade do médico explicar a natureza da suplementação e os potenciais efeitos colaterais pelo uso prolongado e, especialmente, a contraindicação do uso do betacaroteno, nos tabagistas, e vitamina E, nos diabéticos vasculopatas¹⁵(A).

5. Qual é o benefício do uso do ranibizumabe intravítreo no tratamento da DMRI forma neovascular?

Apesar de o mecanismo fisiopatológico não estar completamente estabelecido, evidências sugerem que o fator de crescimento endotelial vascular-VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*) seja um mediador importante envolvido na angiogênese e alteração da permeabilidade vascular na DMRI forma neovascular (exsudativa ou úmida)^{16,17}(C). Inúmeras moléculas anti-VEGF, dentre elas o ranibizumabe, têm sido desenvolvidas com o intuito de limitar os efeitos deletérios da formação neovascular coroídea associada à DMRI, principalmente por meio de redução da permeabilidade dos novos vasos anormais, bem como da taxa de progressão (crescimento) neovascular, que geralmente levam à perda da visão central do olho acometido. O ranibizumabe, um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-fator de crescimento endotelial vascular de uso intravítreo, tem sido extensivamente estudado em diversos ensaios clínicos, sendo a segurança e benefício avaliados, utilizando-se, para tanto, diferentes dosagens e esquemas de tratamento¹⁸⁻²¹(A).

Em outro ensaio clínico, incluindo vários centros com duração de 24 meses, pacientes com DMRI forma neovascular e lesões minimamente clássicas ou com algum componente de neovascularização coroídea (NVC) oculta, sem evidência angiográfica de NVC clássica, foram randomizados para tratamento com ranibizumabe intravítreo, nas doses mensais de 0,3 mg ou 0,5 mg, em comparação a injeções simuladas (sham) mensais. Transcorridos 12 meses de tratamento, os pacientes tratados mensalmente com ranibizumabe intravítreo (0,3 mg e 0,5 mg) apresentaram menor perda da acuidade visual em comparação àqueles submetidos às injeções simuladas (94,5% dos pacientes que receberam 0,3 mg de ranibizumabe e 94,6% dos que receberam 0,5 mg apresentaram perda de até 15 letras, por meio da avaliação da tabela de visão ETDRS, de acuidade visual basal em detrimento a 62,2% daqueles submetidos à injeção simulada ($p < 0,001$)¹⁸(A). Os resultados benéficos observados na acuidade visual aos 12 meses foram mantidos com a continuidade do tratamento aos 24 meses (92% dos pacientes que receberam 0,3 mg de ranibizumabe e 90% dos que receberam 0,5 mg apresentaram perda de até 15 letras (tabela de visão ETDRS) de acuidade visual basal em detrimento a 52,9% daqueles submetidos à injeção simulada ($p < 0,001$)¹⁸(A). Com relação aos eventos adversos oculares dos pacientes submetidos ao ranibizumabe intravítreo mensal no período analisado de 24 meses, uveíte foi relatada em 1,3%,

endoftalmite presumida (cultura negativa em quatro dos cinco casos) em 1,0%, rasgadas retinianas em 0,4%, hemorragia vítrea em 0,4%, hemorragia vítrea foi observada em 0,8% dos pacientes submetidos ao procedimento simulado de injeção intravítrea e descolamento regmatogênico de retina em 0,4%¹⁸(A). Em um ensaio clínico incluindo vários centros com duração de 24 meses, pacientes com DMRI forma neovascular e lesões predominantemente clássicas foram randomizados para tratamento com injeções intravítreas mensais de ranibizumabe, nas doses de 0,3 mg ou 0,5 mg (ambas associadas a procedimento simulado de terapia fotodinâmica com verteporfina), ou tratamento com terapia fotodinâmica com verteporfina ativa (associada a injeções intravítreas simuladas).

Transcorrido período de 12 meses, os pacientes tratados mensalmente com ranibizumabe intravítrea (0,3 mg e 0,5 mg) apresentaram menor perda da acuidade visual em comparação àqueles submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfina (94,3% dos pacientes que receberam 0,3 mg de ranibizumabe e 96,4% dos que receberam 0,5 mg de ranibizumabe apresentaram perda de até 15 letras (tabela de visão ETDRS) de acuidade visual basal em detrimento a 64,3% daqueles submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfina ($p < 0,001$)^{19,20}(A). Com relação aos eventos adversos oculares no mesmo período, foram identificados nos pacientes submetidos à ranibizumabe intravítrea, uveíte em 0,4%, descolamento regmatogênico de retina em 0,4% e hemorragia vítrea em 0,4%. Descolamento regmatogênico de retina foi observado em 0,7% dos pacientes submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfina¹⁹(A). Em ambos os ensaios clínicos^{19,20}(A), todos os participantes completaram o questionário de 25 itens NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function*) no início do estudo, e várias vezes até completar 24 meses. No ensaio clínico incluindo pacientes com DMRI forma neovascular e lesões minimamente clássicas ou com algum componente de NVC oculta, sem evidência angiográfica de NVC clássica, aqueles tratados com as doses de 0,3 mg e 0,5 mg de ranibizumabe intravítrea apresentaram escore médio de melhora no questionário sobre a função visual de + 5,2 (IC 95%: + 3,5 a + 6,9) e + 5,6 (IC 95%: + 3,9 a + 7,4) pontos, respectivamente, ao final do primeiro ano de tratamento. Em contraste, pacientes submetidos ao procedimento simulado de injeção intravítrea apresentaram escore médio de 2,8 (IC 95%: - 4,6 a - 1,1) pontos no mesmo período, sendo essa diferença significativa, favorecendo o ranibizumabe intravítrea²²(A). Em ensaio clínico incluindo pacientes com DMRI forma neovascular e lesões predominantemente clássicas, tratados com as doses de 0,3 mg e 0,5 mg de ranibizumabe intravítrea associadas a procedimento de terapia fotodinâmica com verteporfina, verificou-se escore médio de melhora no questionário sobre a função visual de + 5,9 (IC 95%: + 3,6 a + 8,3) e + 8,1 (IC 95%: + 5,3 a + 10,8) pontos, respectivamente, ao final do primeiro ano de tratamento. Em contraste, pacientes tratados com terapia fotodinâmica com verteporfina apresentaram escore médio de + 2,2 (IC 95%: - 0,3 a + 4,7) pontos no mesmo período, sendo essa diferença significativa, favorecendo o ranibizumabe intravítrea²³(A). Em cada visita até 24 meses, os pacientes tratados com ranibizumabe intravítrea apresentaram maiores chances de melhora na maioria das subescalas, incluindo aquelas

pré-especificadas (atividades de perto, atividades de longe e dependência específica da visão).

Recomendação

Baseado nos resultados obtidos em ensaios clínicos multicêntricos controlados aleatorizados, a farmacomodulação angiogênica (ou terapia antiangiogênica ou terapia antifator de crescimento endotelial vascular) com o medicamento ranibizumabe, por meio de aplicações intravítrea, pelo período de dois anos em pacientes portadores de DMRI, demonstra melhora significativa na acuidade visual, com reduzidas taxas de eventos adversos.

6. Quando iniciar o tratamento da DMRI forma neovascular com ranibizumabe intravítrea?

Objetivando a obtenção de resultados favoráveis concernentes à acuidade visual, esforços devem ser realizados com o intuito de abreviar o intervalo de tempo da confirmação do diagnóstico até a iniciação da farmacomodulação angiogênica com ranibizumabe intravítrea, na medida em que lesões coroideas neovasculares (subfoveal) podem progredir rapidamente, a uma taxa média aproximada de 10 micrômetros por dia^{24,25}(C).

Em ensaio clínico multicêntrico com duração de 24 meses, pacientes com DMRI forma neovascular e lesões minimamente clássicas ou com algum componente de NVC oculta, sem evidência angiográfica de NVC clássica, foram randomizados para tratamento com ranibizumabe intravítrea, nas doses mensais de 0,3 mg ou 0,5 mg, em comparação a injeções simuladas (sham) mensais. Aos 12 e 24 meses, aproximadamente 1/4 dos pacientes tratados com ranibizumabe 0,3 mg e 1/3 dos pacientes tratados com 0,5 mg apresentaram ganho de 15 ou mais letras (tabela do ETDRS) de acuidade visual, comparado com 5% ou menos dos pacientes submetidos ao procedimento de injeção simulada ($p < 0,001$)¹⁸(A). A administração do ranibizumabe (0,3 mg e 0,5 mg) promoveu melhora na acuidade visual já nos primeiros sete dias após a aplicação, enquanto que a acuidade visual média nos pacientes submetidos às injeções simuladas demonstrou declínio ao longo do tempo de acompanhamento¹⁸(A).

Outro ensaio clínico multicêntrico randomizado observou, logo após o primeiro mês de seguimento, piora na acuidade visual nos pacientes submetidos às injeções simuladas em comparação àqueles que receberam o ranibizumabe nas doses de 0,3 mg e 0,5 mg²⁶(A).

Recomendação

Respeitando limitações óbvias inerentes ao processo de tratamento em questão, tais como obtenção do medicamento de relativo alto custo, a farmacomodulação angiogênica com ranibizumabe intravítrea para o tratamento da DMRI neovascular deve ser iniciada assim que possível, preferencialmente dentro de um período de um mês da confirmação do diagnóstico, respeitando limitações óbvias inerentes ao processo de tratamento em questão, tais como obtenção do medicamento de relativo alto custo.

7. O uso de antibióticos tópicos antes de cada sessão de tratamento (aplicação intravítreo) é obrigatório?

Os avanços recentes no tratamento das doenças da retina tornaram as injeções intravítreas uma rota cada vez mais comum de administração de medicamentos. Todavia, tal procedimento não é isento de riscos, dentre os quais a endoftalmite perfaz uma das mais sérias complicações, com incidências relatadas que variam de 0,02% a 1,9% por injeção^{27,28}(C). Outras complicações descritas incluem o descolamento de retina e catarata aguda²⁹(A). Por ser uma complicação devastadora, o preparo da superfície ocular previamente à realização do procedimento permanece assunto controverso, sendo reconhecido em estudo prospectivo que o uso tópico de iodopovidona 5% no pré-operatório reduz o risco de endoftalmite após procedimento intraocular³⁰(B).

Ensaio clínico reportou a incidência de endoftalmite após a aplicação intravítreo de substâncias utilizando um protocolo padronizado que requeria uso tópico de iodopovidona e blefarostato estéril, mas não requeria o uso de luvas ou drape estéreis nem uso de antibiótico tópico (antes, no dia ou após o procedimento de injeção intravítreo). Antibióticos tópicos foram utilizados no dia da aplicação em 9,4% das 3.838 injeções intravítreas, por vários dias após a aplicação em 21,2% e no dia da aplicação, bem como após em 36,2%. Nas 1.276 injeções intravítreas restantes (33,3%), antibióticos tópicos não foram utilizados. Foram observados três casos de endoftalmite confirmados por cultura após aplicação intravítreo de ranibizumabe (0,09%), sendo que em todos havia sido feito uso de antibióticos por vários dias após o procedimento de aplicação intravítreo³¹(A).

Recomendação

Os resultados observados sugerem que uma baixa taxa de endoftalmite pode ser alcançada por meio de um protocolo de aplicação que inclui a utilização tópica de iodopovidona, blefarostato estéril e anestesia tópica, sem a necessidade de antibióticos tópicos, luvas e drape estéreis.

Conflito de interesses

Costa RA recebeu honorários por ministrar palestras em programa de atividade científica patrocinada pela empresa Novartis. Meirelles R recebeu reembolso por comparecimento a Simpósio patrocinado pela empresa Novartis.

REFERÊNCIAS

- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-85.
- Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5:27.
- Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:496-503.
- Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*. 2003;23:741-51.
- Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:264-9.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology*. 1999;106:1056-65.
- Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol*. 1993;137:190-200.
- Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:207-11.
- Montezuma SR, Sobrin L, Seddon JM. Review of genetics in age related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2007;22:229-40.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1439-52.
- Kozak I, Morrison VL, Clark TM, Bartsch DU, Lee BR, Falkenstein I, et al. Discrepancy between fluorescein angiography and optical coherence tomography in detection of macular disease. *Retina*. 2008;28:538-44.
- Christen WG. Antioxidant vitamins and age-related eye disease. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111:16-21.
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1570-4.
- Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol*. 2007;177:639-43.
- The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
- Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:154-62.
- Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1929-34.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al., MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al., ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al., ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular

- age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:315-24.
22. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR, MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1460-9.
23. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:13-21.
24. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1989;96:1416-9.
25. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1989;96:1422-6.
26. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-48.
27. Meyer CH, Mennel S, Eter N. Incidence of endophthalmitis after intravitreal Avastin injection with and without postoperative topical antibiotic application. *Ophthalmologie.* 2007;104:952-7.
28. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:879-82.
29. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Guyer DR, et al., VEGF Inhibition Study in Ocular Neo vascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006;113:992-1001.
30. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidoneiodine. *Ophthalmology.* 1991;98:1769-75.
31. Bhavsar AR, Googe Jr JM, Stockdale CR, Bressler NM, Brucker AJ, Elman MJ, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laserranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmology.* 2009;127:1581-3.