

Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas

Age-related macular degeneration: new perspectives

Marcio Bittar Nehemy

RESUMO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira legal em indivíduos acima de 50 anos de idade. Embora estudos recentes tenham mostrado que o fator genético é significativo, a patogênese da degeneração macular relacionada à idade permanece obscura, e os fatores de risco não estão ainda completamente estabelecidos. Estudos multicêntricos randomizados, publicados nos últimos anos, demonstraram que uma combinação de vitaminas e minerais é eficaz na redução do risco de desenvolvimento de neovascularização e de progressão para os estágios mais avançados da degeneração macular relacionada à idade. De maneira análoga, a terapia fotodinâmica (PDT) e a terapia antiangiogênica também tiveram sua eficácia comprovada no tratamento de membrana neovascular coroideana subfoveal associada à degeneração macular relacionada à idade. Ambas reduzem o risco de perda de visão e, eventualmente, permitem melhora temporária da acuidade visual. Outras modalidades de tratamento, tais como fotocoagulação a laser, remoção cirúrgica da membrana e termoterapia transpupilar (TTT), podem beneficiar apenas um pequeno subgrupo de pacientes. Uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e dos eventos moleculares nas diversas fases da doença deverão propiciar, em futuro próximo, melhores estratégias para o controle e tratamento da degeneração macular relacionada à idade.

Descritores: Degeneração macular/tratamento; Neovascularização coroideana; Fototerapia; Mácula lútea/cirurgia; Micronutrientes

INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira legal, em indivíduos acima de 50 anos de idade⁽¹⁾. Das quatro principais causas de cegueira, é a única em que a profilaxia e/ou o tratamento não foram ainda bem equacionados. A catarata, em geral, não pode ser prevenida, mas a cirurgia da catarata recupera a visão da grande maioria dos pacientes operados. O glaucoma também não pode ser prevenido, mas a cegueira causada pelo glaucoma pode ser evitada com os recursos atuais. A retinopatia diabética pode ser, em grande parte, prevenida e tratada. Para a DMRI, entretanto, tanto a prevenção como o tratamento, não atingiram níveis satisfatórios, permanecendo ainda como um desafio a ser vencido pela oftalmologia no início deste século. A dificuldade de se estabelecer a prevenção e o tratamento da DMRI reside, em grande parte, no desconhecimento da sua etiologia e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas diferentes fases da doença.

A DMRI apresenta-se de duas formas: uma forma “não exsudativa”, ou seca, e uma forma exsudativa, ou neovascular. Inicialmente, a DMRI carac-

Professor Adjunto da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

Endereço para correspondência: Universidade Federal de Minas Gerais - Hospital São Geraldo. Av. Alfredo Balena, 190 - Belo Horizonte (MG) CEP 30130-100

Recebido para publicação em 15.03.2006

Última versão revisada recebida em 15.05.2006

Aprovação em 18.05.2006

Nota Editorial: Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência dos Drs. André Correia Maia de Carvalho e Arnaldo Furman Bordon sobre a divulgação de seus nomes como revisores, agradecemos sua participação neste processo.

teriza-se pela presença de drusas e alterações do epitélio pigmentar da retina (EPR). Na forma seca há uma lesão progressiva do EPR, membrana de Bruch e coriocalilar, o que leva à atrofia secundária dos fotorreceptores e perda gradativa da visão⁽²⁾. Na forma exsudativa há o aparecimento de uma membrana neovascular sub-retiniana (MNSR), que altera a anatomia macular, incluindo a interface fotorreceptor-EPR, permitindo o extravasamento de soro e/ou sangue, e levando à perda irreversível dos fotorreceptores adjacentes, com conseqüente baixa de visão, geralmente mais rápida e acentuada do que a observada na forma seca.

A DMRI é uma doença multifatorial. Estudos recentes têm mostrado que o fator genético provavelmente desempenha um papel fundamental para a sua ocorrência⁽³⁻⁵⁾. Há alguns anos se sabe que existe um grande grau de concordância na incidência de DMRI em gêmeos, particularmente em univitelinos, o que demonstra a importância do genótipo para a ocorrência da doença. Vários estudos têm identificado regiões cromossômicas que albergariam genes associados com a DMRI. A sua real importância na manifestação fenotípica da doença, entretanto, ainda não foi estabelecida. Estudos recentemente publicados, no entanto, mostraram que uma alteração tirosina-histidina no aminoácido 402 em fator de complemento H (CFH), no cromossoma 1 está fortemente associada com a DMRI⁽⁶⁻⁸⁾.

Indivíduos portadores de alteração na seqüência do gene CFH teriam, assim, um risco significativamente aumentado de apresentar DMRI. Estudos epidemiológicos têm também sido realizados com a finalidade de se identificar eventuais fatores de risco associados à DMRI, incluindo fatores demográficos, comportamentais, médicos e fatores oculares não retinianos. Alguns desses estudos sugerem um maior risco de incidência de DMRI em indivíduos da raça branca, fumantes e indivíduos com maior índice de massa corporal, além de outros fatores, aparentemente menos importantes⁽⁹⁾. Essas associações, entretanto, não estão completamente estabelecidas, e estudos adicionais são necessários para conclusões mais definitivas.

Nos últimos anos alguns avanços têm sido obtidos na prevenção da DMRI e no tratamento da sua forma exsudativa. Um importante estudo multicêntrico, denominado Age-Related Eye Disease Study (AREDS), demonstrou que a ingestão de uma combinação de vitamina C (500 mg), beta-caroteno (15 mg), vitamina E (400 UI), zinco (80 mg) e cobre (2 mg), é benéfica para alguns portadores de DMRI. Pacientes que apresentem drusas de tamanho intermediário (≥ 63 , < 125 μ), pelo menos uma drusa grande (≥ 125 μ), atrofia geográfica não central em um ou ambos os olhos (categoria 3 classificação do AREDS) e pacientes que apresentem DMRI avançada ou perda de visão devido à DMRI em um olho (categoria 4 do AREDS) podem se beneficiar com esse tratamento. Esses pacientes apresentam redução de 25% no risco de progressão para DMRI avançada (considera-se que a DMRI é avançada quando há MNSR ou atrofia geográfica no centro da mácula)⁽¹⁰⁾.

A fotocoagulação a laser reduz o risco de baixa de visão acentuada em pacientes portadores de MNSR, de localização extrafoveal ou subfoveal, associada à DMRI. O laser oclui os

neovasos por efeito fototérmico e, por não ser seletivo, lesa também os fotorreceptores sobrejacentes, causando, assim, uma baixa de visão imediatamente após a sua implementação, nos casos de membranas subfoveais⁽¹¹⁾. Por esta razão o laser não é mais utilizado para o tratamento das membranas subfoveais. A termoterapia transpupilar (TTT) é um tipo de fotocoagulação a laser considerada de pulso longo, que difere da fotocoagulação retiniana a laser convencional de pulso curto, por usar maior tempo de exposição e miras de maior tamanho, para produzir baixa irradiação retiniana⁽¹²⁾. A TTT utiliza o laser de diodo com comprimento de onda de 810 nm, no espectro do infravermelho. Por causar apenas um discreto aumento da temperatura nos tecidos adjacentes, essa terapêutica possibilitaria a oclusão dos neovasos sem lesar a retina sobrejacente⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Embora os resultados iniciais da TTT se mostrassem promissores⁽¹³⁻¹⁴⁾, um importante estudo multicêntrico (TTT-CNV) sugeriu que o seu benefício está limitado a um pequeno subgrupo de membranas (dados não publicados, apresentados no American Academy of Ophthalmology Meeting - 2004). A TTT adjuvada pela indocianina verde (ICV), na dose de 25 mg proporciona resultados um pouco superiores à TTT não adjuvada⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. A TTT adjuvada por doses de 100 a 150 mg de ICV mostrou resultados promissores em séries não comparativas de casos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, mas a sua eficácia necessita ser comprovada por estudos clínicos aleatórios, com maior tempo de seguimento.

Estudos multicêntricos randomizados, realizados no final da década passada, demonstraram que para membranas subfoveais a terapia fotodinâmica (PDT), utilizando a verteporfirina (Visudyne[®]), pode ser muito útil⁽²⁰⁻²¹⁾. Pacientes tratados pela PDT devem ser reavaliados a cada três meses e, dependendo da resposta à terapia, podem ou não necessitar de tratamentos adicionais. Embora seja extremamente valiosa, a PDT tem algumas limitações, tais como a necessidade de retratamento e o custo relativamente elevado da verteporfirina. Ademais, os resultados desta terapia são também limitados, na medida em que apenas reduzem o risco de perda da visão, sendo raros os casos em que há melhora de acuidade visual⁽²⁰⁻²²⁾. O uso da triancinolona, por via intravítrea, associada à PDT tem possibilitado melhores resultados e menor necessidade de retratamento⁽²³⁾.

Novos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da membrana neovascular sub-retiniana criaram um novo paradigma no tratamento da DMRI, qual seja, a intervenção no processo de formação da membrana. Trata-se de um grande avanço, na medida em que permite não apenas a ablação da membrana já formada, com suas inevitáveis seqüelas, mas também a inibição da sua formação. Neste contexto, o uso de drogas antiangiogênicas surge como uma das mais promissoras opções terapêuticas no presente. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é um dos mais importantes mediadores das fases iniciais da angiogênese. Uma nova droga denominada pegaptanib (Macugen[®]) é um aptâmero que, administrado por via intravítrea, liga-se ao VEGF impedindo, assim, a sua ligação ao seu receptor celular, o que resulta na inibição do seu efeito vasoproliferativo⁽²⁴⁻²⁵⁾. O VEGF tem também o efeito de aumentar a per-

meabilidade vascular e, conseqüentemente, a sua inibição resulta também na redução do extravasamento líquido da membrana, o que pode melhorar parcialmente a acuidade visual. Estudos recentes têm mostrado que essa droga reduz o risco de perda de visão moderada e acentuada⁽²⁴⁻²⁵⁾. Esse novo tratamento, já liberado para uso clínico, tem, entretanto, algumas limitações, tais como o custo, relativamente elevado, e a necessidade de injeções repetidas, com intervalos de seis semanas. Um outro agente anti-VEGF, denominado ranibizumab (Lucentis®), vem sendo testado em estudos multicêntricos com resultados igualmente promissores. Trata-se de um fragmento de anticorpo humanizado, contra o VEGF. Diferentemente do pegaptanib, que inibe apenas a isoforma VEGF 165, o ranibizumab inibe todas as isoformas do VEGF e é administrado a cada quatro semanas⁽²⁶⁻²⁷⁾. O bevacizumab foi a primeira droga anti-VEGF aprovada pelo FDA – agência que controla o uso de medicamentos nos Estados Unidos. Este medicamento foi aprovado para o tratamento de câncer colorretal metastático⁽²⁸⁾. Os bons resultados observados com o uso do ranibizumab despertou o interesse pelo uso do bevacizumab, já que ambas as moléculas provêm do anti-VEGF-A murino. Embora as indicações desse medicamento não previssem o seu uso para essa finalidade, ele foi utilizado para o tratamento da DMRI-E, inicialmente por via sistêmica⁽²⁹⁾ e posteriormente por via intravítrea⁽³⁰⁾, com resultados semelhantes aos observados para o ranibizumab. Esses resultados, associados ao seu baixo custo, têm ensejado um grande interesse no bevacizumab, que entretanto necessita de estudos adicionais para uma melhor avaliação dos seus efeitos terapêuticos e eventuais efeitos indesejáveis.

Uma outra droga antiangiogênica, o acetato de anecortave (Retaane®) encontra-se em fase final de avaliação e os seus resultados terapêuticos parecem também promissores⁽³¹⁻³²⁾. Trata-se de um cortiseno angiostático estruturalmente análogo ao cortisol, mas sem atividade glicocorticóide. Esse medicamento atua em fases mais tardias da cadeia formadora dos neovasos, inibindo a proteólise, proliferação e migração da célula endotelial, tendo assim um efeito angiostático independente do estímulo gerador inicial. O anecortave tem a vantagem de ser administrado por via subtenoniana com intervalos de seis meses.

O tratamento cirúrgico da DMRI apresenta, também, resultados limitados. A translocação macular continua sendo realizada em alguns centros, principalmente europeus⁽³³⁻³⁴⁾. Embora possa, de fato, proporcionar a melhora de acuidade visual em alguns pacientes, apresenta um índice de complicações considerado inaceitável pela maioria dos especialistas. A remoção cirúrgica da membrana, recentemente avaliada por estudo multicêntrico randomizado, mostrou-se útil apenas para um pequeno subgrupo de pacientes. Nesse estudo, olhos com lesões neovasculares coroideanas subfoveais, maiores do que 3,5 áreas de disco, com hemorragia associada correspondendo a pelo menos 50% da lesão, e acuidade visual entre 20/100 e 20/160 inclusive, apresentaram menor risco de perda de acuidade visual de 6 linhas ou mais quando submetidos à cirurgia, do que quando observados⁽³⁵⁾.

Paralelamente, por meio de estudos específicos, tem-se avaliado também, o impacto que a DMRI causa na vida dos pacientes⁽³⁶⁾, e é impressionante a redução da qualidade de vida relatada por eles. Embora todos os tratamentos atualmente disponíveis sejam limitados em seus resultados, eles causam impacto favorável significativo, na qualidade de vida dos pacientes⁽³⁷⁻³⁸⁾.

Embora notáveis progressos tenham sido alcançados nos últimos anos, ainda não há, no presente, um tratamento ideal para DMRI. A combinação dos tratamentos disponíveis tem possibilitado melhores resultados terapêuticos do que a monoterapia. Outras modalidades de tratamento encontram-se em avaliação, e esperamos que possam ser adicionadas ao nosso arsenal terapêutico nos próximos anos. Nós realmente esperamos que, em um futuro próximo, estejamos avaliando o tratamento da DMRI não apenas em termos de redução do risco ou da velocidade de perda da visão, mas também, e principalmente, pela melhora da acuidade visual e da qualidade de vida dos nossos pacientes.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (ARMD) is a major source of legal blindness in individuals older than 50 years. Even though recent reports suggest that genetics plays an important role, its pathogenesis remains puzzling and the risk factors for its occurrence are not completely established. Vitamin and mineral supplementation reduced the risk of development of choroidal neovascularization (CNV) or progression to the most advanced stages of age-related macular degeneration. Photodynamic therapy (PDT) and antiangiogenic therapy have proved to be very useful for the treatment of choroidal neovascularization associated to age-related macular degeneration, by reducing the risk of vision loss and, occasionally, by a temporary improvement of vision. Only a small subset of patients may benefit from other treatment modalities, such as laser photocoagulation, surgical removal of choroidal neovascularization and transpupillary thermotherapy (TTT). Strategies to control and treat age-related macular degeneration may progress quickly as more is learned about its pathophysiology and the molecular events that contribute to the disease expression.

Keywords: Macular degeneration/therapy; Choroidal neovascularization; Photochemotherapy; Macula lutea/surgery; Micronutrients

REFERÊNCIAS

1. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(1):182-91.
2. Dunaief JL, Dentchev T, Ying GS, Milam AH. The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120(11):1435-42.

3. Traboulsi EI. The challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):908-11. Comment on: *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):820-5.
4. Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghiasvand NM, Zarepari S, Branham KE, et al. Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet.* 2004;74(3):482-94.
5. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA, et al. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):174-89.
6. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):385-9. Comment in: *Science.* 2005;308(5720):362-4.
7. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):421-4. Comment in: *Science.* 2005;308(5720):362-4.
8. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):419-21. Comment in: *Science.* 2005;308(5720):362-4.
9. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005;112(4):533-9.
10. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-36. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1533-4. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(1):100-1. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(7):997; author reply 997-9. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(11):1602. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(3):416-7. *J Fam Pract.* 2002;51(2):105. *JAMA.* 2001;286(19):2466-8.
11. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(9):1200-9. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 1994;112(7):874-5.
12. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(3):315-21.
13. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1999;106(10):1908-14. Comment in: *Ophthalmology.* 2001;108(6):1011-2.
14. Nehemy M, Campos C, Rodrigues RP, Moraes JG, Passos E. Termoterapia transpupilar para o tratamento de membrana neovascular sub-retiniana oculta secundária à degeneração macular relacionada à idade. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60(3):171-81.
15. Nehemy M, Passos E, Campos C, Rodrigues RP, Nehemy DB. Indocianina verde como adjuvante da termoterapia transpupilar em membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60(4):251-9.
16. Mattos RM, Nehemy MB, Magalhaes EP, Pedrosa M. Transpupillary thermotherapy alone and enhanced by standard doses of indocyanine green in pigmented rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006;37(1):47-53.
17. Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, Belfort R Jr. Photodynamic therapy with indocyanine green for occult subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2001;23(4):271-5.
18. Costa RA, Farah ME, Freymuller E, Morales PH, Smith R, Cardillo JA. Choriocapillaris photodynamic therapy using indocyanine green. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(4):557-65.
19. Arevalo JF, Mendoza AJ, Fernandez CF. Indocyanine green-mediated phot thrombosis with and without intravitreal triamcinolone acetonide for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a pilot study. *Retina.* 2005;25(6):719-26.
20. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1329-45. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2000;118(4):488. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1400-2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1):143. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):872.
21. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):541-60. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2002;133(2):294-6. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1):168-9. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(6):857; author reply 857-9.
22. Sternberg P Jr, Lewis H. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration: a candid appraisal. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):483-5.
23. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2005;112(2):301-4.
24. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16. Comment in: *ACP J Club.* 2005;143(1):18. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2863-5. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1720-1; author reply 1720-1.
25. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology.* 2003;110(5):979-86. Comment on: *Ophthalmology.* 2003;110(5):879-81.
26. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(2):726-33.
27. Schachat AP. New treatments for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2005;112(4):531-2. Comment in: *Ophthalmology.* 2006;113(1):160-1; author reply 161-2.
28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42. Comment in: *Cancer Treat Rev.* 2004;30(8):715-7. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2406-8. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1690-1; author reply 1690-1. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1690-1; author reply 1690-1. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2004;1(2):72-3.
29. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005;112(6):1035-47.
30. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(4):331-5. Comment in: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(4):270-1.
31. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger DS, Luna SP, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Yannuzzi L, Zilliox P. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology.* 2003;110(12):2372-83; discussion 2384-5.
32. D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger S, Luna S, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Sullivan EK, Yannuzzi L, Zilliox P. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina.* 2003;23(1):14-23.
33. Fujii GY, de Juan E Jr, Pieramici DJ, Humayun MS, Phillips S, Reynolds SM, et al. Inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 1-year visual outcome and recurrence report. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(1):69-74.
34. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(4):313-25.
35. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H, MacCumber MW, Marsh MJ, Redford M, Sternberg P Jr, Thomas MA, Williams GA. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology.* 2004;111(11):1993-2006. Comment in: *Ophthalmology.* 2005;112(11):2055.
36. Berdeaux GH, Nordmann JP, Colin E, Arnould B. Vision-related quality of life in patients suffering from age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):271-9.
37. Armbrrecht AM, Aspinall PA, Dhillon B. A prospective study of visual function and quality of life following PDT in patients with wet age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(10):1270-3.
38. Cahill MT, Stinnett SS, Banks AD, Freedman SF, Toth CA. Quality of life after macular translocation with 360 degrees peripheral retinectomy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2005;112(1):144-51.