

Universidade Federal de Minas Gerais
Frederico Braga Pereira

**CARACTERÍSTICAS DA DEGENERAÇÃO MACULAR
RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA, EM
PACIENTES BRASILEIROS**

Belo Horizonte
2014

Frederico Braga Pereira

**CARACTERÍSTICAS DA DEGENERAÇÃO MACULAR
RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA, EM
PACIENTES BRASILEIROS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de Concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Magnífico Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós – Graduação

Prof.^a Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós – Graduação

Prof.^a Ana Cristina Côrtes Gama

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof. José Renan da Cunha Melo

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.^a Ivana Duval Araújo

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Renato Santiago Gomes

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof.^a Ana Rosa Figueiredo Pimentel

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à
Cirurgia e à Oftalmologia**

Prof. José Renan da Cunha Melo

Prof.^a Ivana Duval Araújo

Prof.^a Maria Isabel T. D. Correia

Prof. Marcelo Dias Sanches

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Representante Discente

José Carlos Souza Vilela



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM DEGENERAÇÃO MACULAR
RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA, NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

FREDERICO BRAGA PEREIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA.

Aprovada em 19 de dezembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Marcio Bittar Nehemy - Orientador
UFMG

Prof(a). Sebastião Cronemberger Sobrinho
UFMG

Prof(a). Carlos Eduardo Reis Veloso
UFMG

Prof(a). Laurentino Biccás Neto
EMESCAM

Prof(a). Francisco Max Damico
USP

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2014.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO FREDERICO BRAGA PEREIRA

Realizou-se, no dia 19 de dezembro de 2014, às 13:30 horas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190, BH, MG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA, NA POPULAÇÃO BRASILEIRA*, apresentada por FREDERICO BRAGA PEREIRA, número de registro 2011657657, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Marcio Bittar Nehemy - Orientador (UFMG), Prof(a). Daniel Vitor Vasconcelos Santos (UFMG), Prof(a). Carlos Eduardo Reis Veloso (UFMG), Prof(a). Laurentino Biccias Neto (EMESCAM), Prof(a). Francisco Max Damico (USP).

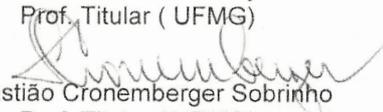
A Comissão considerou a tese:

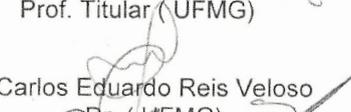
Aprovada

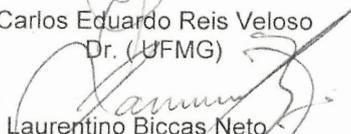
Reprovada

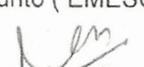
Lavrada a presente ata que, lida e aprovada, assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2014.


Marcio Bittar Nehemy
Prof. Titular (UFMG)


Sebastião Cronemberger Sobrinho
Prof. Titular (UFMG)


Carlos Eduardo Reis Veloso
Dr. (UFMG)


Laurentino Biccias Neto
Prof. Ajunto (EMESCAM)


Francisco Max Damico
Prof. Associado (USP)


CONFEREENTE UNICIONAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Ofereço este trabalho aos meus pais Álvaro e
Alice, à minha querida esposa Bárbara e em
especial à minha filha Daniela.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Álvaro Vasconcelos Pereira, por me apresentar à mais nobre das profissões, a Medicina.

À minha mãe, Alice Maria Braga Pereira, pelo carinho e apoio incondicional à todas as etapas de minha vida.

À minha esposa, Bárbara Couto Cançado Santos, por me acompanhar nessa jornada desde o início, pelo amor e companheirismo.

Ao meu orientador, Professor Márcio Bittar Nehemy, pela honra do convívio, orientação precisa e pelos valiosos ensinamentos.

Ao amigo Dr. Carlos Eduardo dos Reis Veloso pela preciosa contribuição no trabalho.

Ao amigo e Professor Daniel Vítor de Vasconcelos Santos, pela disponibilidade e ensinamentos.

Ao Professor Joel Botteon e à Dra. Elke Passos pela importante contribuição em minha qualificação.

Ao aluno de iniciação científica Eduardo Carvalho, pela ajuda na organização dos dados.

À equipe do Centro de Pós-Graduação – Faculdade de Medicina – UFMG – em especial à Srta. Mari, pelo auxílio no exame de qualificação e na defesa da tese.

A toda a equipe do Instituto da Visão, pela dedicação e presteza.

A todos os colegas, professores e médicos do Hospital São Geraldo, nossa escola.

RESUMO

Objetivos: Reportar características clínicas, angiográficas e tomográficas da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), forma exsudativa, em pacientes brasileiros.

Métodos: Pacientes recém-diagnosticados com DMRI exsudativa foram avaliados neste estudo descritivo observacional. Foram coletados dados referentes ao exame clínico oftalmológico, à retinografia colorida e anérita, angiografia fluoresceínica (AF), angiografia com indocianina verde (AICV) e tomografia de coerência óptica (OCT) de domínio espectral. Os olhos com DMRI exsudativa foram classificados como tendo DMRI exsudativa “típica”, vasculopatia polipoidal coroideana (VPC) ou proliferação angiomasosa retiniana (PAR).

Resultados: Duzentos e sessenta e cinco olhos de 207 pacientes foram incluídos: 166 (62,6%) olhos apresentaram DMRI neovascular “típica”, 65 (24,5%) olhos apresentaram VPC e 34 (12,8%) apresentaram PAR. Houve leve predomínio de pacientes do sexo feminino (54,6%). Casos de PAR tiveram percentual maior de lesões ativas bilaterais quando comparados com os de DMRI exsudativa “típica” ($p = 0,015$). A média de idade geral foi de 73,7 anos; 113 (54,6%) pacientes apresentaram hipertensão arterial sistêmica; 56 (27%) pacientes eram fumantes ou ex-fumantes. A acuidade visual média foi de 0,71 na escala logarítmica do menor ângulo de resolução (logMAR). A maioria (57,7%) dos pacientes eram fáccicos. Em relação a dados de OCT, 32 (12,1%) olhos apresentaram descolamento do epitélio pigmentar (DEP) seroso e 214 (80,7%) olhos apresentaram DEP fibrovascular; a média da espessura macular central foi significativamente menor em olhos com VPC do que em olhos com DMRI exsudativa “típica” ou PAR ($p < 0,001$). Olhos com DMRI neovascular “típica” apresentaram percentual maior de lesões predominantemente clássicas e minimamente clássicas na AF quando comparados à VPC ($p = 0,005$).

Conclusões: VPC e PAR representaram 24,5% e 12,8%, respectivamente, dos casos de DMRI exsudativa recém-diagnosticados em pacientes brasileiros. Os subtipos de DMRI exsudativa se diferenciaram em relação à média da espessura macular central medida pela OCT, além de se diferenciarem em relação à apresentação na AF.

Palavras-chave: Degeneração macular. Neovascularização de coroide. Vasculopatia polipoidal coroideana. Proliferação angiomasosa retiniana. Angiofluoresceinografia. Retina.

ABSTRACT

Title: Characteristics of neovascular age-related macular degeneration in Brazilian patients

Purpose: To report clinical, angiographic and tomographic features of neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Brazilian.

Methods: Data were collected from patients with newly diagnosed neovascular AMD. Clinical examination, color and red-free photographs, fluorescein angiography (FA), indocyanine green (ICG) angiogram, and spectral domain optical coherence tomography (OCT) were performed. Eyes were classified as having “typical” neovascular AMD, polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), or retinal angiomatous proliferation (RAP).

Results: Two hundred sixty-five eyes of 207 patients were included: 166 (62.6%) eyes had “typical” neovascular AMD, 65 (24.5%) eyes had PCV, and 34 (12.8%) eyes had RAP. Female patients had a slight predominance (54.6%); RAP had a higher percentage of bilateral active cases, compared to typical neovascular AMD ($p = 0.015$). The overall mean age was 73.7 years; 113 (54.6%) patients presented arterial hypertension; and 56 (27%) patients were smokers or former smokers. The overall mean visual acuity was 0.71 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution). Most (57.7%) patients were phakic. Regarding OCT data, 32 (12.1%) eyes had serous retinal pigment epithelial detachment (PED) and 214 (80.7%) eyes had fibrovascular PED; the mean foveal subfield macular thickness was significantly lower in eyes with PCV than in eyes with “typical” neovascular AMD and RAP ($p < 0.001$). “Typical” neovascular AMD had a higher percentage of predominantly classic and minimally classic lesions on FA, compared to PCV ($p = 0.005$).

Conclusions: In Brazilian patients PCV and RAP represent 24.5% and 12.8%, respectively, of newly diagnosed neovascular AMD cases. Neovascular AMD subtypes have different FA presentation as well as different mean foveal macular thickness.

Keywords: Macular degeneration. Choroidal neovascularization. Polypoidal choroidal vasculopathy. Retinal angiomatous proliferation. Fluorescein angiography. Retina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imagens de paciente participante do presente estudo com diagnóstico de vasculopatia polipoidal coroideana, apresentando lesões polipoidais peridiscais em ambos os olhos.	19
Quadro 1 - Sistema de estadiamento clínico da degeneração macular relacionada à idade.....	31
Figura 2 - Imagens de paciente do presente estudo, classificado com vasculopatia polipoidal coroidena em olho direito.....	33
Figura 3 - Imagens evidenciam proliferação angiomasosa retiniana em olho esquerdo de paciente do presente estudo.	35
Figura 4 - Imagens de paciente do presente estudo, classificado com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa “típica”, em olho esquerdo.	36
Figura 5 - Imagens de paciente participante do estudo com diagnóstico de proliferação angiomasosa retiniana em ambos os olhos.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas de pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa.	40
Tabela 2 - Comparação dois a dois dos subtipos de degeneração macular relacionada à idade, em relação ao número de casos com doença ativa bilateral....	41
Tabela 3 - Degeneração macular relacionada à idade: avaliação do olho contralateral em pacientes com lesão neovascular ativa unilateral.	42
Tabela 4 - Características clínicas de pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa: dados sobre idade, presença de hipertensão arterial e tabagismo.	44
Tabela 5 - Características clínicas, angiográficas e tomográficas da degeneração macular relacionada à idade, forma neovascular.	46
Tabela 6 - Apresentação dos subtipos de degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa, à angiografia fluoresceínica.	48
Tabela 7 - Proporção de casos de vasculopatia polipoidal coroideana em pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa.	49
Tabela 8 - Proporção de casos de proliferação angiomatosa retiniana em pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRO – Anastomose coriorretiniana oculta

AF – Angiografia fluoresceínica

AICV – Angiografia com indocianina verde

AREDS – *Age-Related Eye Disease Study* - Estudo em Doença Ocular
Relacionada à Idade

AV – Acuidade visual

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DEP – Descolamento do epitélio pigmentar

DMRI – Degeneração macular relacionada à idade

DP – Desvio-padrão

EDI – *Enhanced-depth imaging* – Imagem de profundidade aumentada

EPR – Epitélio pigmentar retiniano

logMAR – Escala logarítmica do menor ângulo de resolução

NVC – Neovascularização coroideana

OCT – Tomografia de coerência óptica

PAR – Proliferação angiomatosa retiniana

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

VPC – Vasculopatia polipoidal coroideana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	DMRI EXSUDATIVA	16
2.2	VASCULOPATIA POLIPOIDAL COROIDEANA	18
2.3	PROLIFERAÇÃO ANGIOMATOSA RETINIANA.....	23
3	OBJETIVOS	29
4	MÉTODOS.....	30
5	RESULTADOS	40
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÕES	62
8	REFERÊNCIAS	64
9	APÊNDICES.....	76
9.1	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	76
9.2	MANUSCRITO SUBMETIDO À REVISTA PARA PUBLICAÇÃO	80
10	ANEXOS.....	103
10.1	COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO...	103
10.2	PREMIAÇÃO DO PRESENTE TRABALHO EM CONGRESSO MÉDICO .	104
10.3	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.....	105
10.4	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP) DO INSTITUTO DA VISÃO	106

1 INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença ocular crônica e progressiva, sendo responsável por 50% dos casos de cegueira em países industrializados (1). Globalmente, é a terceira causa de cegueira legal, representando 8,7% dos casos (1). A perda visual ocorre principalmente nas formas avançadas da doença: DMRI exsudativa (úmida) e atrofia geográfica (forma seca avançada) (2). A DMRI exsudativa ou neovascular é caracterizada pelo crescimento de vasos coroideanos neoformados, associado ao vazamento de fluidos, lípidos e sangue na retina sensorial e, conseqüentemente, à formação de cicatriz fibrosa na mácula. A doença afeta negativamente a qualidade de vida, levando à perda da independência nas atividades diárias do paciente. O impacto na qualidade de vida é comparável ao de doenças sistêmicas graves, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida e insuficiência renal crônica (3).

A DMRI é doença de acometimento tardio e multifatorial, apresenta caráter genético bem estabelecido, e a expressão clínica é resultante da interação de fatores genéticos e ambientais (4). Estudos evidenciam semelhanças entre populações de diferentes países em relação a polimorfismos genéticos associados à DMRI (5-7). Estudo (8) sugere que diferentes subtipos de DMRI exsudativa apresentam semelhanças em relação aos principais genes envolvidos. Não obstante essas considerações, diferenças nas características clínicas da DMRI exsudativa por etnia e região geográfica têm sido observadas (9). Por exemplo, estudos demonstram que a proporção

dos subtipos de DMRI neovascular em pacientes asiáticos difere da proporção encontrada em pacientes caucasianos (10, 11).

Não há trabalho, na literatura médica, que avalie as características e proporção dos subtipos de DMRI neovascular no Brasil. A população brasileira é constituída por miscigenação étnica que a torna única (12), o que dificulta ou mesmo impede a extrapolação de dados de outras etnias. É necessário maior conhecimento das características da doença no Brasil. O reconhecimento e o diagnóstico preciso das diversas apresentações fenotípicas da DMRI são de extrema importância para a decisão terapêutica, a conduta adequada e a melhora do prognóstico visual.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DMRI EXSUDATIVA

Pode-se definir a DMRI como doença macular crônica, de acometimento tardio e multifatorial, que se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos e cuja expressão clínica é resultante da interação de fatores genéticos e ambientais (4).

As duas formas avançadas da DMRI, que incluem a atrofia geográfica, descrita pela primeira vez por Nettleship (1884) e Haab (1885), e a forma neovascular descrita inicialmente por Pagenstecher e Genth (1875), foram reconhecidas como parte do mesmo processo patológico aproximadamente um século mais tarde, em 1973, por Gass (13).

Meta-análise que avaliou estudos de base populacional em caucasianos encontrou a prevalência de DMRI neovascular de 0,17% em pacientes entre 55 e 64 anos de idade e 5,8% em pacientes acima de 85 anos. Concluiu também que além da idade, o tabagismo foi o único fator consistentemente associado às formas avançadas da doença (14).

A DMRI neovascular é caracterizada pela angiogênese na região macular, que se inicia pela difusão de fatores de crescimento, particularmente o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), nos tecidos envolvidos. Esses fatores de crescimento disparam uma cascata de efeitos que culminam com o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos disfuncionais (15, 16).

Os processos inflamatórios, incluindo depósitos de complexos imunes, a ativação do sistema de complemento e a infiltração de macrófagos foram

propostos como mediadores importantes na patogenia da neovascularização coroideana. Estudo de amostras humanas demonstrou a presença de macrófagos em membranas neovasculares da doença (17). Mesmo que controversa, não se exclui a hipótese de um componente hipóxico contribuindo no processo neovascular da DMRI (18).

A neovascularização coroideana (NVC) na DMRI tem duas principais formas de apresentação à angiografia fluoresceínica (AF): os neovasos ocultos e os neovasos clássicos, descritos inicialmente por Gass em 1967 (19). O Grupo de Estudo em Fotocoagulação Macular (20, 21) caracterizou a NVC clássica como lesão hiperfluorescente, com bordas bem definidas nas fases iniciais da AF e que evolui com vazamento do contraste para o espaço sub-retiniano em fases tardias do exame. A neovascularização oculta compreende lesão relativamente hipofluorescente ao angiograma inicial, com bordas mal definidas, associada à hiperfluorescência irregular, não homogênea e progressiva no exame (20, 21). Os neovasos ocultos constituem grande parte das lesões identificadas, com proporções que variam entre trabalhos encontrados na literatura: 41% (22), 53% (23, 24) e 73% (25).

A angiografia com indocianina verde (AICV) é exame de imagem com luz infravermelha, que penetra através do epitélio pigmentar retiniano e permite a identificação e o estudo detalhado dos vasos coroideanos (26). A utilização da AICV permitiu o reconhecimento da DMRI neovascular como amplo espectro de doenças que inclui lesões distintas, tais como a vasculopatia polipoidal coroideana [VPC (27)] e a proliferação angiomatosa retiniana [PAR (28)], afecções essas com características peculiares e específicas, além das lesões neovasculares típicas. O advento da tomografia de coerência óptica

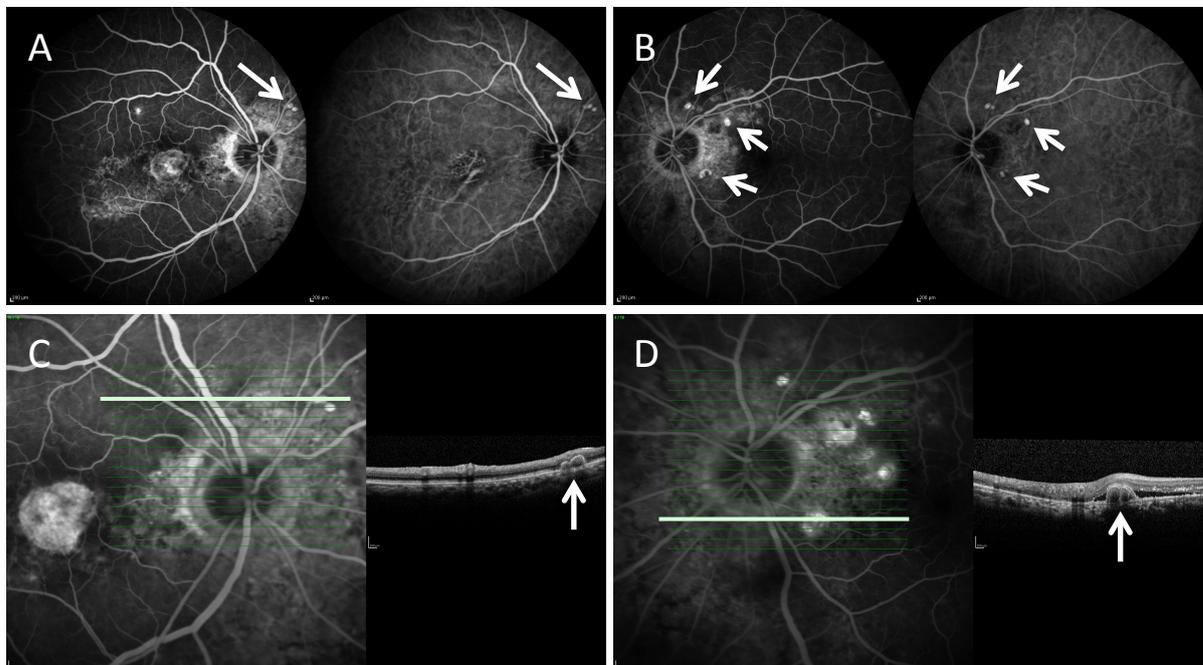
(OCT) proporcionou análises em alta resolução de cortes transversais da retina, enriquecendo a compreensão dos subtipos de DMRI (29).

2.2 VASCULOPATIA POLIPOIDAL COROIDEANA

A VPC foi inicialmente descrita por Yannuzzi, em 1982, como lesões vasculares polipoidais, subretinianas, associadas a descolamento do epitélio pigmentar retiniano (DEP) seroso e hemorrágico, em grupo de 11 pacientes, sendo 10 pacientes do sexo feminino [(30) *apud* Yannuzzi et al., 1999].

Atualmente, a VPC é classificada por série de autores como subtipo de DMRI neovascular (10, 31, 32). A afecção é caracterizada por uma rede vascular coroideana com dilatações aneurismáticas polipoidais na mácula e/ou áreas peridiscais (33). As lesões polipoidais e a rede vascular coroideana na maioria dos casos não são visíveis à oftalmoscopia ou à AF, porém são bem evidentes na AICV (FIGURA 1), exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da VPC (34).

Figura 1 - Imagens de paciente participante do presente estudo com diagnóstico de vasculopatia polipoidal coroideana, apresentando lesões polipoidais peridiscais em ambos os olhos.



Legenda: A) Olho direito: angiografia fluoresceínica [2` 10" (imagem à esquerda)] evidencia área de atrofia do epitélio pigmentar retiniano em mácula central e áreas de hiperfluorescência puntiforme em região superior ao disco óptico (seta), evidente também na angiografia com indocianina verde (imagem à direita), correspondentes às lesões polipoidais coroideanas. B) Olho esquerdo: angiografia fluoresceínica (imagem à esquerda) e angiografia com indocianina verde (imagem à direita) apresentam áreas de hiperfluorescência puntiforme correspondentes às lesões polipoidais (setas). C) e D) Cortes tomográficos horizontais (imagens à direita) envolvendo áreas de hiperfluorescência identificadas na angiografia fluoresceínica (imagens à esquerda) evidenciam descolamento do epitélio pigmentar retiniano com aspecto em ogiva, característico das lesões polipoidais coroideanas (setas).

O fator H é importante regulador inibitório do sistema do complemento, Edwards et al. (35) evidenciaram associação entre DMRI e polimorfismos em genes responsáveis pela expressão do fator H do complemento. Estudos

genéticos (8, 35) evidenciaram alterações comuns à VPC e à DMRI exsudativa “típica”, e Gotoh et al. (36) evidenciaram semelhanças entre a DMRI “típica” e VPC em relação aos polimorfismos genéticos associados às duas manifestações da DMRI.

A VPC difere da DMRI exsudativa “típica” em relação a prognóstico e tratamento. Trabalhos (34, 37) mostram que a VPC apresenta resposta terapêutica diferente da DMRI exsudativa “típica” em relação à terapia com antiangiogênicos e à terapia fotodinâmica.

Trabalho realizado por Yannuzzi (38) em 1999, avaliou 167 pacientes americanos com diagnóstico de DMRI exsudativa. Foi encontrada a proporção de 7,8% de pacientes com VPC. Os pacientes diagnosticados com VPC foram mais novos e apresentavam menos drusas no olho contralateral, além de haver menor proporção de pacientes leucodérmicos com VPC. Tanto no grupo de pacientes diagnosticados com VPC quanto no grupo sem lesão polipoidal houve predomínio do sexo feminino, porém sem diferença estatisticamente significativa entre ambos. Todos os pacientes foram submetidos à AICV.

Trabalho realizado em 2012 na Dinamarca (39), encontrou proporção de 8% de casos de VPC, dentre os 89 pacientes com diagnóstico presumido de DMRI exsudativa. Todos os pacientes diagnosticados com VPC eram escandinavos e apresentavam pigmentação aumentada na pele. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo diagnosticado com VPC e o grupo sem lesão polipoidal em relação a acuidade visual, idade e sexo. Houve predomínio de pacientes do sexo feminino nos dois grupos. Todos os pacientes foram submetidos à AICV.

Ladas et al. (40) realizaram trabalho retrospectivo que avaliou 268 pacientes brancos, gregos, com diagnóstico de DMRI exsudativa. O diagnóstico de VPC foi feito em 22 pacientes (8,2%). Houve leve predomínio (51,1%) de pacientes do sexo masculino, sem diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com VPC e os pacientes com DMRI neovascular sem pólipos. Os pacientes com VPC apresentaram média de idade [72,5 anos, desvio-padrão (DP): 8,12 anos] inferior à média de idade dos pacientes com DMRI exsudativa sem pólipos (77 anos; DP: 7,02 anos; $p = 0,0048$). Em mais de um terço (36,3%) dos pacientes com VPC as lesões polipoidais foram associadas a grande DEP (> 2 diâmetros de disco); nos olhos sem lesão polipoidal essa proporção foi menor (10,5%) ($p = 0,0001$). Todos os pacientes foram submetidos à AICV.

Trabalho retrospectivo realizado na população italiana (41) avaliou 194 pacientes leucodérmicos com diagnóstico de DMRI exsudativa. Dos pacientes avaliados, 19 (9,8%) apresentaram diagnóstico de VPC. As anormalidades coroideanas foram identificadas no exame fundoscópico ou na AF em apenas 5 casos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade e sexo entre o grupo com diagnóstico de VPC e o grupo com lesões exsudativas sem pólipos. Houve predomínio de pacientes do sexo feminino nos dois grupos e predomínio de lesões unilaterais nos dois grupos. Pacientes sem pólipos apresentaram percentual maior [64,1% nos pacientes sem pólipos e 26,7% nos pacientes com VPC, ($p = 0,006$)] de drusas e/ou hiperpigmentação na mácula do olho contralateral. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença de DEP seroso nos dois subtipos. Todos os pacientes foram submetidos à AICV.

Wen et al. (42) avaliaram, retrospectivamente, 166 pacientes chineses com diagnóstico de DMRI exsudativa, 37 pacientes (22,3%) foram diagnosticados com VPC. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (73%), e as lesões unilaterais representaram 86,5% dos casos. A maioria das lesões estava presente na região macular (61,9%). Todos os pacientes foram submetidos à AICV.

Trabalho prospectivo (11) estudou 471 olhos de 418 pacientes japoneses com diagnóstico de DMRI exsudativa. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico oftalmológico, retinografia, AF e AICV. Cento e dez olhos (23,0%) de 100 pacientes foram diagnosticados com VPC. Pacientes com VPC tiveram a média de idade de 68,4 anos, predomínio do sexo masculino (63%) e acometimento geralmente unilateral (90%). Os autores concluíram que a incidência de VPC em japoneses é elevada e que a incidência e características demográficas da VPC variam em diferentes grupos étnicos.

Byeon et al. (43) estudaram em 2008, retrospectivamente, 392 olhos de 321 pacientes coreanos com diagnóstico de DMRI exsudativa. 79 pacientes (24,6%) foram diagnosticados com VPC. Nesses, a média de idade foi de 64,6 anos (DP: 7,6 anos); 62 pacientes (78,5%) foram do sexo masculino e 60 pacientes (75,9%) apresentaram lesão unilateral. A acuidade visual média (equivalente a escala de Snellen) foi 0,231 (DP: 0,256). As alterações polipoidais estavam localizadas na mácula em 86 olhos (87,8%), na área adjacente ao disco óptico em 5 olhos (5%) e em ambas as localizações em 7 olhos (7,2%). A maioria das lesões polipoidais foram vistas como lesões neovasculares ocultas ou minimamente clássicas na AF. Em seis casos de

VPC (6%) foi evidenciada neovascularização coroideana clássica associada a lesão oculta na AF. No entanto, na AICV a lesão clássica não foi identificada como lesão polipoidal. Todos os pacientes foram submetidos a AICV.

Maruko et al. (10), em 2007, estudaram 289 pacientes japoneses com diagnóstico de DMRI exsudativa. Dos pacientes estudados, 73,4% eram do sexo masculino. O diagnóstico de VPC, DMRI exsudativa “típica” e PAR foi realizado respectivamente em 158 (54,7%), 102 (35,3%) e 13 (4,5%) pacientes. Em 16 pacientes (5,5%), um olho apresentou VPC e o outro DMRI “típica”. A análise dos casos de VPC pela AF evidenciou 3 olhos (1,5%) com membrana neovascular predominantemente clássica, 20 olhos (9,8%) com membrana minimamente clássica e 180 olhos (88,7%) com lesão oculta. DEP foi visto em 43,7% dos pacientes com VPC, em 21,6% dos pacientes com DMRI “típica” e em 69,2% dos pacientes com PAR.

2.3 PROLIFERAÇÃO ANGIOMATOSA RETINIANA

A PAR foi inicialmente descrita por Hartnett (44) em 1992, em pacientes com DMRI e foi denominada complexo vascular retiniano anômalo. Yannuzzi et al. (28), em 2001, utilizaram-se de imagens de AF e AICV para descrever lesões vasculares, angiomas e proliferativas que se originariam na retina, estenderiam posteriormente para o espaço sub-retiniano e em alguns casos iriam comunicar-se com neovasos coroideanos. Essa vasculopatia foi denominada proliferação angiomas retiniana (PAR) e considerada subtipo de DMRI neovascular. Foram propostos três estágios para a lesão: Estágio I - neovascularização intrarretiniana, em que é característica a presença de vasos

retinianos dilatados, hemorragias intrarretinianas e edema retiniano; Estágio II - neovascularização sub-retiniana, em que a neovascularização intrarretiniana se estende posteriormente além da camada de fotorreceptores, podendo estar presentes DEP e anastomoses retinorretinianas; Estágio III - neovascularização coroideana, estágio definido quando a neovascularização coroideana faz parte do processo neovascular, podendo estar presentes anastomoses retinocoroideanas

Em 2003, teoria diferente que explicaria a origem da neovascularização na PAR foi proposta por Gass et al. (45). Utilizando-se de imagens angiográficas (AF e ICV), propuseram que a presença de drusas maculares, pequenos focos de hemorragia retiniana ou pré-retiniana, associadas a exsudação macular, representariam importante sinal de anastomose coriorretiniana oculta se desenvolvendo em um sítio de neovascularização coroideana oculta. Foram propostos cinco estágios para a lesão: Estágio 1 - anastomose coriorretiniana pré-clínica, caracterizada por neovascularização coroideana oculta associada a focos de atrofia da retina externa. Nesse estágio, a atrofia do epitélio pigmentar retiniano (EPR) e da retina externa aproximaria os neovasos coroideanos dos capilares retinianos. Estágio 2 - anastomose coriorretiniana oculta (ACRO), em que modificações na interface dos capilares da neovascularização coroideana e capilares retinianos levariam à formação da anastomose coriorretiniana. Os sinais seriam dilatação de capilares retinianos, hemorragias retinianas internas e exsudação tipicamente na área parafoveolar. AF evidencia geralmente impregnação focal nas margens da hemorragia mas não mostra sinais bem definidos de rede neovascular sub-retiniana. Estágio 3 - anastomose coriorretiniana, caracterizada pela presença

de neovascularização sub-retiniana associada a neovascularização coroideana. As anastomoses coriorretinianas podem estar aparentes na forma de uma ou mais vênulas ou arteríolas retinianas dilatadas que se aprofundam posteriormente em áreas de hemorragias. Estágio 4: anastomose coriorretiniana e DEP. Nesse estágio, o aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade da rede neovascular coroideana levam à formação de um DEP seroso. Estágio 5: anastomose coriorretiniana e cicatriz disciforme. A contínua proliferação das redes neovasculares coroideanas e retinianas acarreta tipicamente a formação de massa cicatricial disciforme e exsudativa, associada a anastomose coriorretiniana bem evidente.

Conforme citado anteriormente, Yannuzzi et al. (28) propuseram uma origem retiniana para o processo neovascular, diferentemente da origem coroideana proposta por Gass et al. (45).

A incerteza da origem anatômica do complexo neovascular na PAR levou Freund et al. (46) a classificarem essa maculopatia como “neovascularização tipo 3”. O termo “neovascularização tipo 3” é extensão da classificação para lesões neovasculares originalmente proposta por Gass (47) baseada na localização anatômica do complexo neovascular em relação ao EPR. Gass classificou como “neovascularização tipo 1” a lesão neovascular coroideana que se encontra externamente ao EPR, ou sub EPR. Na AF apresenta padrão mal definido, com pouco vazamento, descrita como lesão oculta. A “neovascularização tipo 2” compreende neovasos coroideanos que rompem o EPR e proliferam no espaço sub-retina sensorial. Na AF apresentam margem bem definida, com vazamento intenso, descrita como lesão clássica. A PAR ou “neovascularização tipo 3” proposta por Freund, compreende vasos

que proliferam na localização intrarretiniana e sub-retiniana. Freund et al. (46) classificaram a PAR como "neovascularização tipo 3" com o intuito de especificar e enfatizar a localização intrarretiniana da lesão neovascular, independente da origem coroideana ou retiniana.

Yannuzzi et al. (48) sugerem que a neovascularização na PAR pode iniciar-se na retina, desencadeada por citocinas angiogênicas produzidas pelas células de Müller, células endoteliais, pericitos e células da glia, assim como originar-se na coroide, desencadeada por fatores angiogênicos produzidos pelo EPR.

As características epidemiológicas da PAR diferem de outras formas neovasculares da DMRI (28). Trabalhos mostram que a PAR acomete pacientes em idades mais avançadas quando comparada à DMRI "típica" e VPC (10, 28, 45). Gass et al. (45) avaliaram 25 olhos de 16 pacientes com PAR e encontraram média de idade de 75 anos. Yannuzzi et al. (28) avaliaram 143 olhos de 108 pacientes caucasianos com diagnóstico de PAR e evidenciaram média de idade de 81 anos. Trabalho realizado no Japão (10), que avaliou 289 pacientes com diagnóstico de DMRI exsudativa, demonstrou nos casos classificados como PAR, média de idade de 76 anos; nos casos de DMRI exsudativa "típica", média de idade de 73 anos e nos casos de VPC média de idade de 72 anos.

Trabalhos mostram que a proporção de PAR nos pacientes com diagnóstico de DMRI exsudativa é maior em pacientes caucasianos que em pacientes asiáticos (10, 28, 49-51). Yannuzzi et al. (28) evidenciaram proporção de 10-15% de PAR nos pacientes recém-diagnosticados com DMRI exsudativa. Trabalho realizado na Itália mostrou proporção de 20% de PAR nos

pacientes com DMRI exsudativa que apresentavam lesão oculta na AF (49). Em trabalho realizado na população americana (50) com 150 pacientes recém-diagnosticados com DMRI exsudativa do tipo oculta e com ponto hiperfluorescente na angiografia com indocianina verde, 31 (21%) apresentaram anastomose retinocoroideana. Maruko et al. (10) evidenciaram PAR em 4,5% dos 289 pacientes japoneses com DMRI exsudativa estudados. Arai et al. [(51) *apud* Maruko et al., 2007] encontraram proporção ainda menor: 1,1% de PAR nos 530 pacientes japoneses com DMRI exsudativa avaliados.

Gross et al. (52) estudaram a probabilidade de acometimento neovascular no olho contralateral em pacientes com PAR. Encontraram maior chance de neovascularização no olho contralateral em pacientes com PAR que em outras formas de DMRI exsudativa. Dos 52 pacientes estudados com PAR unilateral, 40% desenvolveram PAR no olho contralateral em um ano, 56% em dois anos e 100% dos pacientes desenvolveram PAR no olho contralateral em três anos. O Estudo em Doença Ocular Relacionada à Idade - *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) (53) reportou que 43% dos pacientes com DMRI neovascular, envolvendo todos os subtipos, desenvolveram neovascularização coroideana no olho contralateral em cinco anos.

As características clínicas da PAR são a presença de hemorragia sub-retiniana, intrarretiniana ou pré-retiniana, extra ou justa foveal, associada a sinais exsudativos tais como edema retiniano, descolamento seroso da retina e DEP. Vasos retinianos dilatados, apresentando término súbito, podem estar presentes, assim como anastomoses retinoretinianas ou retinocoroideanas. A associação com drusas grandes é frequente (28, 45, 46, 54).

As lesões da PAR apresentam-se na AF geralmente como lesões ocultas ou minimamente clássicas. Na AICV, são características a presença de hiperfluorescência focal, vasos retinianos dilatados e com término súbito como se mergulhassem para comunicar com vasos coroideanos. A OCT evidencia DEP na maioria dos casos, associado a acúmulo de líquido intrarretiniano ou sub-retiniano (55).

3 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são demonstrar características clínicas da DMRI neovascular em pacientes brasileiros, apresentar a proporção dos subtipos da doença bem como investigar características angiográficas e tomográficas desta maculopatia.

4 MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, observacional, em que foram incluídos pacientes recém-diagnosticados com DMRI neovascular ativa, examinados entre fevereiro de 2009 e maio de 2014, no Instituto da Visão ou no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto da Visão Projeto: CAAE – 05939112.5.0000.5149.

Foram coletados dados da anamnese referentes a idade, sexo, história de hipertensão arterial e tabagismo. Dados do exame oftalmológico incluíram a acuidade visual corrigida (AV) medida pela escala de Snellen, convertida para escala logarítmica do menor ângulo de resolução (logMAR) para análises estatísticas, biomicroscopia do segmento anterior e posterior e oftalmoscopia binocular indireta. Exames de imagem analisados: retinografia colorida e aneritra, que foram captadas utilizando-se o aparelho TRC-50IX Retinal Camera / IMAGEnet 2000 (Topcon, Tóquio, Japão); AF, AICV e OCT de domínio espectral, cujas imagens foram captadas utilizando o aparelho Spectralis® SD-OCT (Heidelberg Engineering; Heidelberg, Alemanha). O exame clínico oftalmológico, retinografias, AF e OCT foram realizados em todos os pacientes do estudo. A AICV foi realizada em pacientes que apresentaram sinais considerados suspeitos de VPC, que incluíram presença de maculopatia exsudativa, associada a um dos seguintes:

- nódulo sub-retiniano, vermelho-alaranjado, detectado no exame clínico oftalmológico;

- hemorragia sub-retiniana;
- DEP que apresente chanfradura ou entalhe identificado à AF;
- DEP que apresente aspecto em ogiva, identificado em imagem de OCT.

Pacientes que apresentaram DMRI neovascular ativa unilateral tiveram o olho contralateral avaliado e classificado de acordo com escala de 5 níveis proposta pelo sistema de estadiamento clínico da degeneração macular relacionada à idade [Quadro 1 (56)].

Quadro 1 - Sistema de estadiamento clínico da degeneração macular relacionada à idade.

Grau de maculopatia	Características clínicas
1	Ausência de drusas ou <10 drusas pequenas sem anormalidades pigmentares
2	Aproximadamente ≥10 drusas pequenas ou <15 drusas médias, ou anormalidades pigmentares em mácula relacionadas à idade
3	Aproximadamente ≥15 drusas médias ou presença de drusa grande
4	Atrofia geográfica envolvendo o centro da mácula ou atrofia geográfica não envolvendo o centro da mácula com pelo menos 350 µm em extensão
5	Presença de DEP seroso associado ou não a membrana neovascular ou presença de cicatriz disciforme

DEP= descolamento do epitélio pigmentar retiniano.

Drusa pequena: < 63 µm em diâmetro, localizada a menos de dois diâmetros de disco do centro da mácula; drusa média: drusa ≥ 63 µm ≤ 125 µm, localizada a menos de dois diâmetros de disco do centro da mácula; drusa grande: ≥ 125 µm, localizada a menos de dois diâmetros de disco do centro da mácula.

Os critérios de exclusão no presente estudo foram: (a) presença de maculopatia associada tal como estria angioide, doença infecciosa ou inflamatória, tumor, trauma, maculopatia miópica ou diabética; (b) paciente com idade inferior a 50 anos. A presença dos critérios descritos no ítem (a) em

apenas um olho não excluiu o paciente caso o olho contralateral apresente DMRI neovascular em atividade.

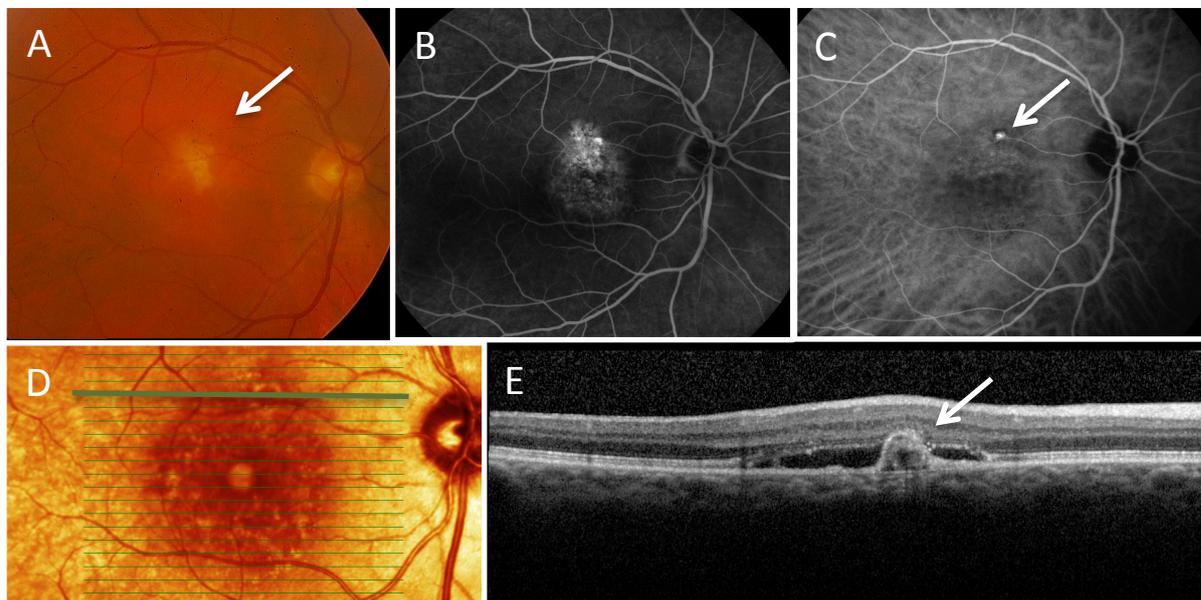
Foi registada a espessura macular total do subcampo foveal em micrômetros (μm) e realizada análise e classificação pela tomografia de coerência óptica do DEP, se presente. O DEP foi classificado como seroso se fosse opticamente vazio ou fibrovascular se houvesse presença de material não homogêneo e com densidade maior que a de fluido entre o EPR e a membrana de Bruch (57).

Os olhos com DMRI exsudativa foram classificados como tendo DMRI neovascular “típica”, VPC ou PAR. Os seguintes critérios foram utilizados para definir a classificação:

Vasculopatia polipoidal coroideana (FIGURA 2): Os critérios para o diagnóstico levaram em conta os achados do exame clínico oftalmológico, da retinografia e da AICV. O diagnóstico de VPC foi definido pela presença na AICV de hiperfluorescência focal de aparecimento nos primeiros seis minutos do exame, associada a um dos achados:

- presença de halo hipofluorescente, evidente nos primeiros seis minutos da AICV;
- presença de rede vascular coroideana ramificada evidente na AICV;
- presença de pólipo pulsátil ao exame oftalmológico;
- aparência nodular da lesão ao exame oftalmológico;
- presença de nódulo sub-retiniano alaranjado;
- presença de hemorragia sub-retiniana de pelo menos quatro áreas de disco.

Figura 2 - Imagens de paciente do presente estudo, classificado com vasculopatia polipoidal coroidena em olho direito.



Legenda: A) Retinografia colorida evidencia lesão vermelho-alaranjada de aspecto nodular, sub-retiniana, em setor superior da mácula (seta). B) Angiografia fluoresceínica (2' 37'') evidencia áreas de hiperfluorescência granular mais intensa em mácula superior. C) Angiografia com indocianina verde (2' 21'') revela hiperfluorescência puntiforme em fase inicial do angiograma, associada a halo hipofluorescente (seta), correspondente à lesão polipoidal. D) e E) Corte tomográfico horizontal pela mácula superior (E) revela descolamento do epitélio pigmentar retiniano com aspecto em “ogiva”, correspondente à lesão polipoidal (seta). Nota-se presença de fluido sub-retiniano adjacente à lesão polipoidal.

Proliferação angiomasosa retiniana (FIGURA 3): Os critérios diagnósticos utilizados foram sugeridos por Yannuzzi et al (28):

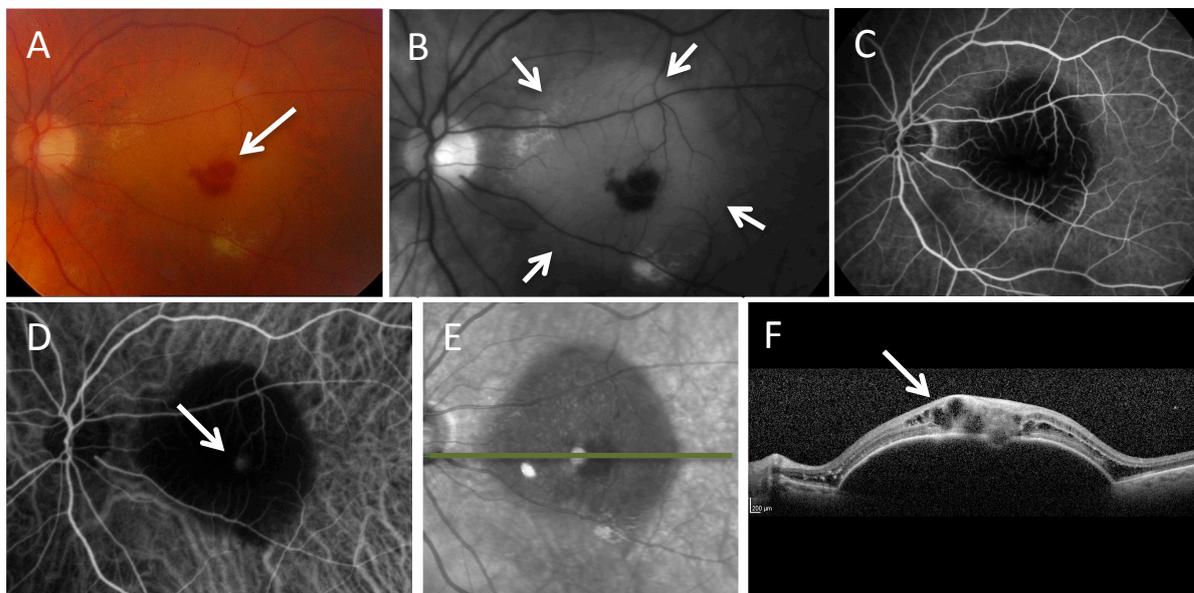
- hemorragia pré-retiniana ou intrarretiniana ou sub-retiniana;
- edema retiniano;
- presença de arteríolas ou vênulas maculares dilatadas ou presença de DEP seroso;

- hiperfluorescência focal e precoce na AICV ou anastomose de vasos retinianos (retinoretiniana) ou anastomose de vaso retiniano com vaso coroideano (retinocoroideana).

Paciente com diagnóstico de PAR em um olho e presença no olho contralateral de hemorragia pré-retiniana ou intraretiniana ou sub-retiniana, associada a edema retiniano foram suficientes para confirmar o diagnóstico de PAR no olho contralateral (28).

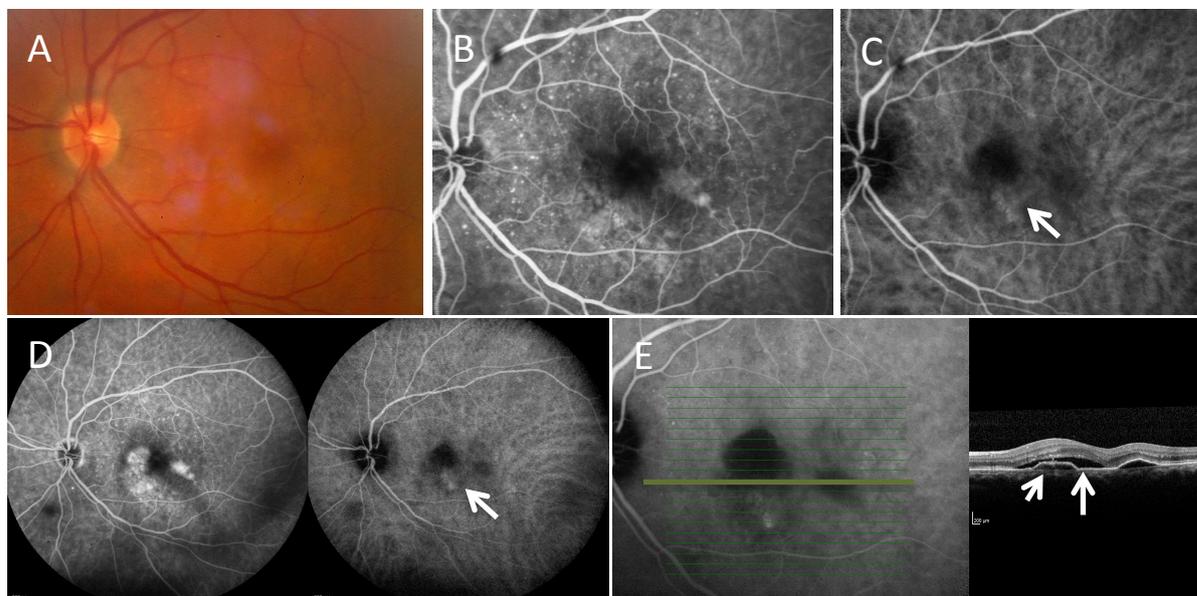
DMRI exsudativa “típica” (FIGURA 4): Presença de maculopatia exsudativa evidente em exame clínico oftalmológico ou exame de imagem (tomografia de coerência óptica, AF ou AICV) e ausência de sinais que levariam ao diagnóstico de VPC, PAR ou outra maculopatia exsudativa diferente da DMRI.

Figura 3 – Imagens evidenciam proliferação angiomatosa retiniana em olho esquerdo de paciente do presente estudo.



Legenda: A) Retinografia colorida evidencia maculopatia exsudativa associada a hemorragia retiniana (seta). B) Retinografia anetrira revela extenso descolamento do epitélio pigmentar retiniano [(DEP) setas] associado a hemorragia retiniana. C) Angiografia fluoresceínica (42'') mostra área hipofluorescente correspondente ao DEP. D) Angiografia com indocianina verde (42'') evidencia hiperfluorescência focal (seta) na região central do DEP hipofluorescente. E) Fotografia com iluminação infravermelha evidencia área circular correspondente ao DEP e indica área analisada por tomografia de coerência óptica em F. F) Corte tomográfico horizontal revela extenso DEP seroso, descontinuidade no epitélio pigmentar retiniano e presença de edema intrarretiniano representado por espaços cistoides (seta), secundário a neovascularização intrarretiniana.

Figura 4 - Imagens de paciente do presente estudo classificado com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa “típica,” em olho esquerdo.



Legenda: A) Retinografia colorida evidencia maculopatia exsudativa em olho esquerdo. B) Angiografia fluoresceínica (1' 24'') evidencia área de hipofluorescência central associada a hiperfluorescência granular em mácula. C) Angiografia com indocianina verde (1' 24'') evidencia hipofluorescência central adjacente à área de hiperfluorescência (seta). D) Angiografia fluoresceínica [5' 04'' (imagem à esquerda)] evidencia aumento na área e na intensidade da fluorescência; angiografia com indocianina verde (imagem à direita) esboça formação de lesão placóide, correspondente à área de DEP fibrovascular (seta). E) Corte tomográfico horizontal (imagem à direita) envolvendo área identificada na angiografia com indocianina verde (imagem à esquerda), evidencia área de DEP fibrovascular (seta menor) e acúmulo de líquido sub-retiniano (seta maior); percebe-se DEP seroso em porção temporal do corte tomográfico.

Imagens de AF de todos os olhos incluídos no estudo foram analisadas e a lesão foi classificada em predominantemente clássica, minimamente clássica ou oculta.

As definições de lesões clássicas ou ocultas foram baseados no Grupo de Estudos em Fotocoagulação Macular (21). A neovascularização coroideana (NVC) oculta pode apresentar dois padrões angiográficos distintos, sendo a identificação de um dos padrões suficiente para classificá-la como oculta (58). O primeiro padrão, denominado DEP fibrovascular, caracteriza-se pelo aparecimento de área com pontilhados ou grânulos hiperfluorescentes, geralmente entre 1 a 2 minutos após a injeção de fluoresceína, embora possa ser evidente em fase mais inicial do angiograma. Nas fases tardias do angiograma ocorre aumento na intensidade e na área de fluorescência acompanhada por impregnação e vazamento do contraste. O segundo padrão, denominado vazamento tardio de fonte indeterminada, é evidente nas imagens tardias (geralmente 2-5 minutos após a injeção) e é caracterizado por fluorescência puntiforme com vazamento mínimo em nível do EPR, geralmente associado a acúmulo de contraste no espaço sub-retiniano (20). A neovascularização coroideana clássica foi definida pela presença de hiperfluorescência com limites bem definidos, de aparecimento nas fases iniciais do angiograma. Durante as fases intermediárias e tardias do angiograma ocorre vazamento progressivo de fluoresceína, provocando borramento dos limites da lesão (20).

As lesões neovasculares foram definidas como predominantemente clássica, se o componente clássico foi maior que 50% do tamanho total da lesão; minimamente clássica, se o componente clássico representou menos de 50%; lesão oculta, se houve neovascularização sem a presença do componente clássico (58).

Os dados dos pacientes foram avaliados por dois retinólogos (M.N. e F.P.). O especialista, ao avaliar os dados, não teve conhecimento da classificação feita pelo outro pesquisador. Em caso de divergência na classificação realizada pelos dois especialistas, eles se reuniam, avaliavam os dados simultaneamente e chegavam a um consenso.

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel[®]. As análises estatísticas foram realizadas no *software* R versão 2.7.1 e Epi Info versão 6.04 (Centros de Controle e Prevenção de Doença, Atlanta, Georgia, Estados Unidos). Foi considerado nível de significância igual ou inferior a 5%. Ao se identificar diferença significativa entre os três subtipos de DMRI exsudativa, foram realizadas comparações dois a dois. Pelo risco de aumentar o erro tipo I, foi aplicado o método de Bonferroni. O método de Bonferroni consiste em dividir o valor de significância usual (0,05) pelo número de comparações que foram realizadas. Por exemplo, como são três grupos para ser comparados entre si, o resultado será de um valor-*p* de 0,017 (0,05/3), ou seja, a diferença só foi considerada estatisticamente significativa se o valor-*p* fosse menor ou igual a 0,017 para cada comparação entre dois grupos.

As comparações entre os três subtipos em relação às características qualitativas, quando não houvesse frequência esperada menor que 5, foram realizadas utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson e realizadas utilizando-se o teste Exato de Fisher caso a frequência esperada fosse menor que 5.

Nas comparações dos grupos dois a dois para características qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado com correção de Yates ou teste

Exato de Fisher (se frequência esperada menor que 5). A associação foi quantificada a partir da *odds ratio* – razão de chances (OR).

As comparações entre os três subtipos em relação às características na forma quantitativa foram realizadas por meio do teste F de análise de variância (ANOVA) quando as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) fossem atendidas. Caso contrário foi utilizado o teste Kruskal Wallis. As suposições do teste ANOVA foram verificadas utilizando o teste de Shapiro-Wilk para normalidade e o de Levene para homocedasticidade (homogeneidade entre as variâncias).

Nas comparações dois a dois de características quantitativas foi utilizado o teste *t-student* (paramétrico) ou Mann-Whitney (não paramétrico).

5 RESULTADOS

Dados de 207 pacientes (265 olhos) com diagnóstico de DMRI neovascular ativa foram avaliados. A Tabela 1 apresenta características dos pacientes com DMRI neovascular no presente estudo.

Tabela 1 - Características clínicas de pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa.

	DMRI "típica"	VPC	PAR	Combinado*	Total	Valor - p
Pacientes n (%)	131 (63,3)	46 (22,2)	19 (9,2)	11 (5,3)	207 (100)	
Sexo						0,677 ¹
Masculino n (%)	64 (48,8)	19 (41,3)	9 (47,4)	2 (18,2)	94 (45,4)	
Feminino n (%)	67 (51,1)	27 (58,7)	10 (52,6)	9 (81,8)	113 (54,6)	
Olhos afetados						0,023²
Bilateral n (%)	25 (19,1)	13 (28,3)	9 (47,4)	11 (100,0)	58 (28,0)	
Unilateral n (%)	106 (80,9)	33 (71,7)	10 (52,6)	-	149 (72,0)	

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana; PAR = proliferação angiomasiosa retiniana.

* Combinado = Pacientes com lesões bilaterais que apresentam um olho com subtipo diferente de neovascularização comparado com o olho adelfo.

1: Teste Qui-quadrado de Pearson; 2: Teste exato de Fisher.

Cento e trinta e um pacientes (63,3%) foram diagnosticados com DMRI exsudativa "típica"; 46 pacientes (22,2%) foram diagnosticados com VPC; o diagnóstico de PAR foi realizado em 19 pacientes (9,2%); 11 pacientes (5,3%) apresentaram lesões combinadas, ou seja, um olho com subtipo de lesão diferente do olho contralateral.

Analisando-se a Tabela 1, observa-se que houve predomínio de pacientes do sexo feminino (54,6%), sendo este predomínio mais evidente nos

pacientes com VPC (58,7%). Porém não houve diferença estatisticamente significativa em relação à distribuição por sexo nos três subtipos estudados (valor- $p = 0,677$).

Vinte e cinco pacientes (19,1%) com DMRI “típica” apresentaram lesão ativa bilateral, 13 pacientes (28,3%) com VPC e 9 pacientes (47,4%) com PAR apresentaram lesões ativas bilaterais. Em relação a bilateralidade da doença, houve diferença estatisticamente significativa entre os subtipos estudados. Realizou-se comparação dois a dois entre os subtipos, os valores- p das comparações são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação dois a dois dos subtipos de degeneração macular relacionada à idade, em relação ao número de casos com doença ativa bilateral.

Subtipo de DMRI	DMRI "típica"	VPC
VPC	0,273 ¹	..
PAR	0,015²	0,160 ²

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana; PAR = proliferação angiomasiosa retiniana.

1: Valor- p calculado pelo teste Qui-quadrado com correção de Yates; 2: Valor- p calculado pelo teste exato de Fisher.

Observa-se que os pacientes com DMRI “típica” diferem significativamente dos pacientes com PAR (valor- $p = 0,015$) em relação ao número de casos com lesões bilaterais, enquanto os pacientes com VPC não diferem dos pacientes com DMRI “típica” nem dos pacientes com PAR em relação ao número de casos bilaterais (valor- $p = 0,273$ e valor- $p = 0,160$, respectivamente). Os pacientes com PAR apresentaram aproximadamente quatro vezes a chance de manifestarem lesão ativa bilateral quando comparados a pacientes com DMRI exsudativa “típica” [intervalo de confiança

(IC) 95%: 1,2 a 11,6]. A Tabela 3 reporta a classificação do olho contralateral em pacientes com lesão ativa neovascular unilateral.

Tabela 3 - Degeneração macular relacionada à idade: avaliação do olho contralateral em pacientes com lesão neovascular ativa unilateral.

	DMRI "típica"	VPC	PAR	Total	Valor - p
Pacientes com lesão ativa unilateral n (%)*	99 (100)	30 (100)	10 (100)	139 (100)	
Avaliação do olho contralateral					0,473 ¹
Ausência de drusas ou <10 drusas pequenas sem anormalidades pigmentares n (%)	17 (17,2)	10 (33,3)	1 (10,0)	28 (20,1)	
Aproximadamente ≥10 drusas pequenas ou <15 drusas médias, ou anormalidades pigmentares em mácula relacionadas à idade n (%)	14 (14,1)	3 (10,1)	0 (0,0)	17 (12,2)	
Aproximadamente ≥15 drusas médias ou presença de drusa grande n (%)	20 (20,2)	6 (20,0)	3 (30,0)	29 (20,9)	
Atrofia geográfica envolvendo o centro da mácula ou atrofia geográfica não envolvendo o centro da mácula com pelo menos 350 µm em tamanho n (%)	10 (10,1)	5 (16,7)	2 (20,0)	17 (12,2)	
Presença de cicatriz disciforme n (%)	38 (38,4)	6 (18,2)	4 (40,0)	48 (34,6)	

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana; PAR = proliferação angiomasiosa retiniana.

* Dos 149 pacientes com DMRI neovascular ativa unilateral, dois pacientes apresentaram olho único e oito haviam sido submetidos a cirurgia macular ou cirurgia para tratamento de descolamento de retina, esses 10 pacientes citados não foram incluídos na análise acima.

Drusa pequena: < 63 µm em diâmetro, localizada a menos de dois diâmetros de disco do centro da mácula; drusa média: drusa ≥ 63 µm < 125 µm, localizada a menos de dois diâmetros de disco do centro da mácula; drusa grande: ≥ 125 µm, localizada a menos de dois diâmetros de disco do centro da mácula.

1: Teste Qui-quadrado de Pearson.

Totalizaram-se 149 pacientes com DMRI neovascular ativa unilateral.

Dez pacientes não tiveram o olho contralateral avaliado e classificado: dois

pacientes apresentaram olho único e oito pacientes tiveram o olho contralateral submetido a cirurgia macular ou cirurgia de descolamento de retina. Foram classificados os olhos contralaterais de 139 pacientes com lesão unilateral: 28 pacientes (20,1%) apresentaram menos de 10 drusas e ausência de alterações pigmentares no olho contralateral; 17 pacientes (12,2%) apresentaram aproximadamente 10 ou mais drusas pequenas ou menos de 15 drusas médias, ou anormalidades pigmentares em mácula relacionadas à idade; 29 pacientes (20,9%) apresentaram aproximadamente 15 ou mais drusas intermediárias ou presença de drusa grande; 17 pacientes (12,2%) apresentaram atrofia geográfica envolvendo o centro da mácula ou atrofia geográfica não envolvendo o centro da mácula com pelo menos 350 µm em tamanho; 48 pacientes (34,6%) apresentaram cicatriz disciforme no olho contralateral (TABELA 3). Não houve diferença estatística entre os subtipos de DMRI em relação à classificação do olho contralateral (valor- p = 0,473).

Em relação à idade dos pacientes, observa-se que não houve diferença estatística entre os três subtipos (TABELA 4). A idade média geral foi de 73,7 anos. Ao estratificar os pacientes por gênero, a idade média dos pacientes do sexo masculino ou feminino não difere entre os subtipos de DMRI (valor- p = 0,295 e valor- p = 0,497, respectivamente). Avaliando os pacientes com VPC, percebe-se que os pacientes do sexo feminino apresentaram média de idade maior que os pacientes do sexo masculino (feminino: 74,8 anos e masculino 68,5 anos), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (valor- p = 0,092 / teste *t-student*). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade média dos homens e das mulheres em pacientes com DMRI “típica”, nem em pacientes com PAR (valor- p = 0,230, valor- p =

0,237 , respectivamente). A Tabela 4 mostra características clínicas dos pacientes com DMRI exsudativa no presente estudo.

Tabela 4 - Características clínicas de pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa: dados sobre idade, presença de hipertensão arterial e tabagismo.

	DMRI "típica"	VPC	PAR	Combinado*	Total	Valor - p
Pacientes n (%)	131 (63,3)	46 (22,2)	19 (9,2)	11 (5,3)	207 (100)	..
Média de idade ± DP	74,0 ± 9,3	72,3 ± 11,1	75,7 ± 9,4	74,4 ± 6,2	73,7 ± 9,6**	0,616 ¹
Média de idade ± DP (sexo masculino)	73,0 ± 10,1	68,5 ± 13,6	73,0 ± 7,8	75,0 ± 1,4	72,0 ± 10,7	0,295 ²
Média de idade ± DP (sexo feminino)	75,3 ± 8,3	74,8 ± 8,5	78,2 ± 10,3	74,2 ± 6,9	75,2 ± 8,5	0,497 ¹
Hipertensão Arterial n (%)	70 (53,4)	27 (58,7)	12 (63,2)	4 (36,4)	113 (54,6)	0,648 ³
Fumantes*** n (%)	36 (27,5)	10 (21,7)	6 (31,6)	4 (36,4)	56 (27,1)	0,429 ⁴
Ex-fumantes n (%)	19 (14,5)	6 (13,0)	5 (26,3)	1 (9,1)	31 (15,0)	..
Fumantes atuais n (%)	17 (13,0)	4 (8,7)	1 (5,3)	3 (27,3)	25 (12,1)	..

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana; PAR = proliferação angiomasiosa retiniana; DP = desvio-padrão.

* Combinado = Pacientes com lesões bilaterais que apresentam um olho com subtipo diferente de neovascularização comparado com o olho adelfo.

** Média de Idade geral dos pacientes do estudo ± desvio-padrão.

*** Número total de pacientes ex-fumantes e fumantes atuais.

1: Kruskal Wallis; 2: F – análise de variância (ANOVA); 3: Teste Qui-quadrado de Pearson; 4: Teste exato de Fisher.

Cento e treze pacientes (54,6%) reportaram hipertensão arterial. Setenta pacientes (53,4%) com DMRI “típica” reportaram hipertensão arterial, 27 pacientes (58,7%) com VPC e 12 pacientes (63,2%) com PAR reportaram hipertensão arterial. Não houve diferença estatística entre os subtipos, apesar de o percentual de pacientes com PAR que reportaram hipertensão ter sido maior que o percentual encontrado nos casos de DMRI “típica” e VPC (valor-p = 0,648).

O total de 56 pacientes (27,1%) informaram ser ex-fumantes ou fumantes atuais. Embora a proporção de fumantes em pacientes com VPC seja menor que a proporção nos outros dois subtipos, essa diferença não foi estatisticamente significativa (valor- p = 0,429). Dos 56 pacientes com história de tabagismo, a maioria foi do sexo masculino (64,3%). Do total de 94 pacientes do sexo masculino incluídos no estudo, 36 pacientes (38,3%) apresentaram história de tabagismo, ao passo que, do total de 113 pacientes do sexo feminino, 20 pacientes (17,7%) apresentaram história de tabagismo.

A Tabela 5 reporta características clínicas, angiográficas e tomográficas dos casos de DMRI neovascular do presente estudo. Do total de 265 olhos incluídos, 166 (62,6%) apresentaram diagnóstico de DMRI exsudativa “típica”, 65 olhos (24,5%) diagnóstico de VPC e 34 olhos (12,8%) PAR.

A acuidade visual média de olhos com DMRI “típica” foi de 0,72 logMar (desvio-padrão 0,49 e mediana 0,50), olhos com VPC foi 0,64 logMar (desvio-padrão de 0,61 e mediana de 0,50) e 0,84 logMar (desvio-padrão de 0,54 e mediana de 0,90) em olhos com PAR (valor- p = 0,182). A acuidade visual média geral foi de 0,71 logMar (desvio-padrão de 0,53 e mediana de 0,50). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subtipos de DMRI em relação a acuidade visual.

Tabela 5 - Características clínicas, angiográficas e tomográficas da degeneração macular relacionada à idade, forma neovascular.

	DMRI "típica"	VPC	PAR	Total	Valor - p
Olhos n (%)	166 (62,6)	65 (24,5)	34 (12,8)	265 (100)	..
AV média LogMAR ± DP	0,72 ± 0,49	0,64 ± 0,61	0,84 ± 0,54	0,71 ± 0,53*	0,182 ¹
Fácico n (%)	93 (56,0)	42 (64,6)	18 (52,9)	153 (57,7)	0,426 ²
Pseudofácico n (%)	72 (43,4)	23 (35,4)	16 (47,1)	111 (41,9)	..
DEP fibrovascular n (%)	140 (84,3)	48 (73,8)	26 (76,5)	214 (80,7)	0,152 ²
Espessura macular média (µm) ± DP	399 ± 134	320 ± 79	373 ± 103	376 ± 123**	<0,001³
AICV*** n (%)	107 (64,5)	65 (100)	27 (79,4)	199 (75,1)	<0,001²

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana; PAR = proliferação angiomasiosa retiniana; AV = acuidade visual; DEP = descolamento do epitélio pigmentar; AICV= angiografia com indocianina verde; DP = desvio-padrão.

* Acuidade visual média geral dos pacientes do estudo ± desvio-padrão

** Espessura macular em micrômetros (µm), no subcampo foveal, dos pacientes incluídos no estudo (geral).

*** Número do olhos que foram submetidos a angiografia com indocianina verde.

1: F - análise de variância (ANOVA); 2: Teste Qui-quadrado de Pearson; 3: Kruskal Wallis.

No presente estudo, a maioria dos olhos foram fácicos [153 olhos (57,7%)]. Não houve diferença estatística (valor- p = 0,426) entre os subtipos de DMRI em relação ao cristalino (facia ou pseudofacia) e houve um olho afácico.

Em relação a dados de OCT, 246 olhos (92,8%) apresentaram DEP. Trinta e dois olhos (12,1%) apresentaram DEP seroso e 214 olhos (80,7%) DEP fibrovascular. Dos 166 olhos com DMRI "típica", 140 (84,3%) apresentaram DEP fibrovascular; dos 65 olhos com VPC, 48 (73,8%); dos 34 olhos com PAR, 26 (76,5%) apresentaram DEP fibrovascular, sem diferença estatística entre os subtipos (valor- p = 0,152).

A média da espessura macular total do subcampo foveal nos olhos com DMRI neovascular foi de 376 µm [desvio-padrão de 123 µm (TABELA 5)]. Olhos com DMRI "típica" apresentaram, em média, espessura macular de 399

μm (desvio-padrão de 134 μm e mediana 375 μm); os olhos com VPC apresentaram, em média, espessura macular de 320 μm (desvio-padrão de 79 μm e mediana de 310 μm); olhos com PAR apresentaram, em média, espessura macular central de 373 μm (desvio-padrão de 103 μm e mediana de 352 μm). Houve diferença estatisticamente significativa em relação à espessura macular do subcampo foveal entre os subtipos de DMRI estudados. Estudo comparativo em pares revelou que a espessura macular em olhos com VPC foi significativamente menor quando comparada com os casos de DMRI “típica” e PAR (valor- $p < 0,001$ e valor- $p = 0,009$, respectivamente).

A AICV foi realizada em 150 pacientes (72,5%), totalizando 199 olhos (75,1%) examinados. Todos os pacientes diagnosticados com VPC foram submetidos ao exame. Análise de AF evidenciou, do total de 265 olhos, 27 olhos (10,2%) com neovascularização predominantemente clássica, 46 olhos (17,4%) com lesão minimamente clássica e 192 (72,4%) com neovascularização oculta sem componente clássico (tabela 6). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à apresentação da lesão à AF (valor- $p = 0,008$). Estudo comparativo em pares revelou diferença estatística entre os casos de DMRI “típica” e VPC ($p = 0,005$), mas nenhuma diferença estatística entre os casos de PAR e DMRI “típica” ou PAR e VPC (valor- $p = 0,188$ e valor- $p = 0,513$, respectivamente). A fim de apresentar quantificação dos dados, realizou-se análise com dois grupos de apresentações à AF: 1) neovascularização predominantemente clássica / minimamente clássica e 2) neovascularização oculta. Observou-se que olhos com DMRI “típica” apresentaram aproximadamente três vezes a chance de

olhos com VPC de se manifestarem com lesão predominantemente clássica / minimamente clássica à AF (IC 95%: 1,31-6,79).

Tabela 6 - Apresentação dos subtipos de degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa, à angiografia fluoresceínica.

Apresentação à AF	Subtipo de DMRI exsudativa			Total	Valor - <i>p</i>
	DMRI "típica"	VPC	PAR		
Predominantemente clássica n (%)	24 (14,5)	1 (1,5)	2 (5,9)	27 (10,2)	0,008¹
Minimamente clássica n (%)	33 (19,9)	9 (13,8)	4 (11,8)	46 (17,4)	..
Ocultas sem componente clássico n (%)	109 (65,7)	55 (84,6)	28 (82,3)	192 (72,4)	..
Total n (%)	166 (100)	65 (100)	34 (100)	265 (100)	..

AF = angiografia fluoresceínica; DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana; PAR = proliferação angiomasiosa retiniana.

1: Teste exato de Fisher.

6 DISCUSSÃO

Dados da literatura mostram que os subtipos da DMRI neovascular têm características diferentes, dependendo da população estudada (10, 28, 38). O presente trabalho estudou pacientes brasileiros e demonstrou que dos 265 olhos com DMRI neovascular avaliados, 65 (24,5%) foram diagnosticados com VPC. Apesar de não se tratar de estudo com base populacional, essa proporção demonstra que a VPC é bastante relevante em pacientes brasileiros com DMRI neovascular.

A proporção de VPC em pacientes com DMRI neovascular foi estudada em populações de diferentes regiões geográficas. A Tabela 7 resume o percentual de casos de VPC em diversos estudos.

Tabela 7 - Proporção de casos de vasculopatia polipoidal coroideana em pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa.

Autores, ano	Número de pacientes com DMRI exsudativa	População	VPC %
Yannuzzi et al., 1999	167	Americanos	8
Ilginis et al., 2012	89	Escandinavos	8
Ladas et al., 2004	268	Gregos	8,2
Coscas et al., 2014	90	Franceses	8,9
Scassellati-Sforzolini et al., 2001	194	Italianos	9,8
Presente estudo, 2014	207	Brasileiros	22,2
Wen et al., 2004	166	Chineses	22,3
Sho et al., 2003	418	Japoneses	23,9
Byeon et al., 2008	321	Coreanos	24,6
Coscas et al., 2014	94	Japoneses	47,9
Maruko et al., 2007	289	Japoneses	54,7

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; VPC = vasculopatia polipoidal coroideana.

Estudos demonstraram que a proporção de VPC em pacientes asiáticos com DMRI neovascular é maior do que em pacientes norte-americanos e europeus (10, 38-43, 59). Os resultados do presente estudo mostram que o percentual de VPC (22,2%) em pacientes brasileiros com DMRI exsudativa foi semelhante ao reportado na população asiática (11, 42, 43), porém inferior ao percentual relatado por Maruko et al. (10) e Coscas et al. (59) em estudos na população japonesa. Trabalho realizado por Almeida et al. (5) avaliou a ancestralidade de pacientes com DMRI por meio da utilização de marcadores moleculares. Dos 207 pacientes do presente estudo, 125 foram incluídos no trabalho de Almeida et al. (5) e foram independentemente genotipados. Os resultados evidenciaram predomínio da ancestralidade europeia (caucasianos) nos pacientes com DMRI exsudativa genotipados (5). Estudos genéticos em pacientes brasileiros reportam presença de polimorfismos genéticos semelhantes aos observados em pacientes norte-americanos e europeus com DMRI (5-7).

Imagens retinianas de OCT (domínio espectral) utilizando-se a tecnologia *en face*, com cortes tomográficos frontais (*C-scan*), evidenciaram que as lesões da VPC são geralmente contíguas com neovascularização sub-retiniana, localizada entre o EPR e a membrana de Bruch (60). A AICV é de grande valia no estudo de estruturas sub EPR (61) e atualmente é considerada o exame padrão ouro no diagnóstico de VPC (34). É provável que a não realização de AICV sistematicamente em pacientes com DMRI neovascular resulte em subdiagnóstico de VPC. Kokame enfatiza em editorial publicado em 2012 na revista *Retina* (62), que — devido ao fato de a AICV não ser rotineiramente realizada em vários países, com exceção dos países asiáticos

— a verdadeira incidência de VPC em caucasianos é ainda desconhecida; além disso, suspeita-se que seja mais elevada do que a incidência reportada em trabalhos prévios. Portanto, ao analisar incidência, prevalência ou proporção de pacientes com VPC em pacientes com DMRI exsudativa, é importante considerar não só as diferenças étnicas, mas também a proporção de pacientes que realizaram a AICV.

Novas modalidades propedêuticas de imagens incorporam avanços significativos tais como imagens multimodais e a possibilidade de superposição das imagens de OCT aos angiogramas. Coscas et al. (59) compararam a avaliação de pacientes com DMRI exsudativa apenas pela retinografia e AF com a avaliação multimodal (retinografia, AF, AICV e OCT). Concluíram que a análise multimodal é superior, principalmente para diferenciar a DMRI “típica”, que apresenta neovascularização oculta, da VPC. A utilização de imagens multimodais permite análise mais sofisticada dos subtipos de membrana neovascular coroideana e a identificação de pólipos menores ou presentes em menor quantidade, que não seriam identificáveis apenas pela retinografia e AF (59). O presente estudo utilizou-se de imagens multimodais disponíveis no aparelho Spectralis® SD-OCT (Heidelberg *Engineering*; Heidelberg, Alemanha), que permite a realização de AF e AICV simultaneamente, além do estudo de cortes tomográficos retinianos em alta definição, muitas vezes utilizando imagens angiográficas como referência. É provável que a utilização da AICV associada a uma avaliação multimodal explique em grande parte a proporção de VPC relativamente alta neste estudo, que envolveu população com ancestralidade predominantemente caucasiana. No presente estudo, a AICV foi realizada em casos suspeitos de VPC, que totalizaram 150 (72,5%) pacientes.

É possível que maior número de VPC seja diagnosticado globalmente se a AICV for realizada pelo menos em casos suspeitos. Koh et al. (34) publicaram recentemente trabalho com orientações baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da VPC. Segundo os autores, a AICV deve ser realizada em casos de maculopatia sero-hemorrágica identificada ao exame oftalmológico, associada a:

- nódulos sub-retinianos, vermelhos-alaranjados, identificados clinicamente;
- hemorragia sub-retiniana maciça espontânea;
- DEP hemorrágico ou com entalhe;
- má resposta à terapia antiangiogênica;

A proporção de PAR em pacientes com DMRI exsudativa foi estudada em diferentes nacionalidades. A Tabela 8 resume o percentual de casos de PAR em pacientes com DMRI exsudativa em diversos estudos.

Tabela 8 - Proporção de casos de proliferação angiomasosa retiniana em pacientes com degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa.

Autores, ano	Número de pacientes com DMRI exsudativa	População	PAR %
Arai et al., 2003	530	Japoneses	1,1
Liu et al., 2007	155	Chineses	4,5
Maruko et al., 2007	289	Japoneses	4,5
Coscas et al., 2014	94	Japoneses	5,3
Coscas et al., 2014	90	Franceses	5,6
Presente estudo, 2014	207	Brasileiros	9,2
Yannuzzi et al., 2001	-	Americanos	10 - 15
Cohen et al., 2007	207	Franceses	15,1
George et al., 2010	184	Irlandeses	21,7

DMRI = degeneração macular relacionada à idade; PAR = proliferação angiomasosa retiniana.

Yannuzzi et al. (28) reportaram proporção entre 10% a 15% do subtipo PAR em pacientes com DMRI exsudativa, além de predomínio do sexo

feminino e de pacientes caucasianos. No Brasil não há trabalho que avalie o perfil epidemiológico da PAR. A proporção (9,2%) de pacientes classificados com PAR no presente estudo foi maior que a encontrada em estudos na população asiática (10, 51, 59, 63), porém menor que a proporção reportada por Yannuzzi et al. (28), Cohen et al. (64) e George et al. (65), que avaliaram respectivamente pacientes com DMRI exsudativa norte-americanos, franceses e irlandeses. Coscas et al. (59) publicaram em 2014 resultado de análise multimodal em pacientes caucasianos (franceses) e pacientes japoneses com DMRI exsudativa. Reportaram proporção semelhante de PAR nas duas populações (5,6% e 5,3% respectivamente).

O presente estudo reportou leve predomínio (54,5%) de mulheres com DMRI neovascular, resultado que encontra-se em linha com trabalho de revisão publicado por Rudnicka et al. (66). Resultados de importantes trabalhos mostram que o tabagismo está consistentemente associado a DMRI (14, 67, 68). No presente trabalho, percentual maior de pacientes do sexo masculino eram fumantes atuais ou ex-fumantes, quando comparados com pacientes do sexo feminino (38,3% dos homens e 17,7% das mulheres eram fumantes atuais ou ex-fumantes). Apesar do percentual maior de fumantes em pacientes do sexo masculino e a reconhecida associação entre tabagismo e DMRI (14, 67, 68), encontrou-se predomínio de pacientes do sexo feminino com a forma exsudativa da doença, o que ilustra o seu caráter multifatorial.

Trabalhos na população asiática evidenciaram predomínio de pacientes do sexo masculino com VPC: em coreanos, 78% dos pacientes foram do sexo masculino (43); chineses, 73% (42); japoneses, 77,8%. (10). Nos pacientes com VPC estudados por Yannuzzi et al. (38), 46,2% eram do sexo feminino e

53,8% do sexo masculino. Pesquisa em gregos também encontrou predomínio (59%) de pacientes do sexo masculino (40). O presente estudo reportou predomínio do sexo feminino (58,1%) em pacientes com VPC, achados que se assemelham a trabalhos realizados na população europeia: italianos [52,6% de pacientes do sexo feminino (41)], escandinavos [57% de pacientes do sexo feminino (39)] e trabalho publicado por Lafaut et al. (69) que avaliou casos de VPC na Bélgica (caucasianos) e reportou percentual de 53% de pacientes do sexo feminino.

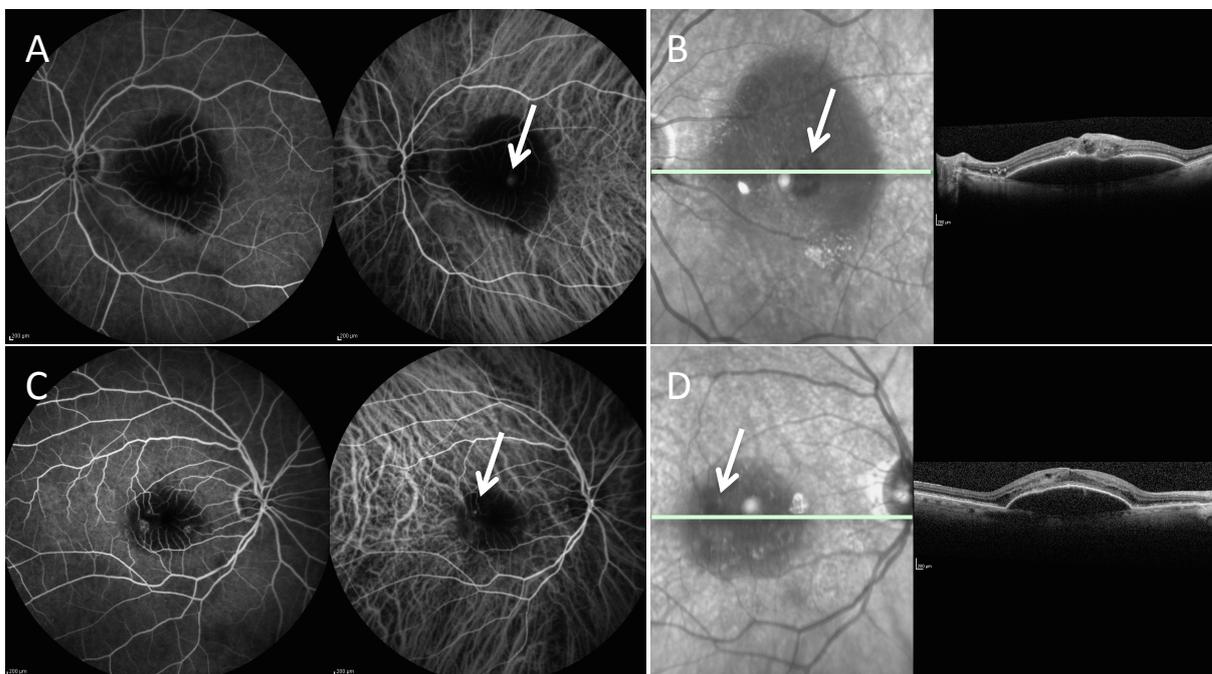
Yannuzzi et al. (28) reportaram em uma série de 108 pacientes com PAR, proporção maior do sexo feminino (aproximadamente 2 mulheres para 1 homem), além do fato de todos serem caucasianos. Maruko et al. (10) reportaram leve predomínio (56,6%) de pacientes do sexo feminino. O presente estudo também encontrou proporção pouco maior do sexo feminino nos pacientes com PAR (52,6%). Esse dado sugere que não há grande diferença entre os sexos na ocorrência de RAP em brasileiros; entretanto o número de pacientes avaliados foi relativamente pequeno (19 pacientes) para uma conclusão definitiva.

A maioria dos pacientes (71,7%) com VPC no presente estudo apresentou a doença ativa unilateral. Nosso resultado está de acordo com trabalhos em populações asiáticas, que reportam predomínio de lesões unilaterais em pacientes com VPC: chineses, 84,2% (38) e 86,5% (70) de lesões unilaterais, coreanos, 75,9% (43) e japoneses, 81,6% (10). Entretanto, Yannuzzi et al. (38) avaliaram uma série de casos de VPC na população americana e reportaram que a maioria dos pacientes (53,8%) apresentavam

lesões bilaterais, assim como Ladas et al. (40) que também evidenciaram predomínio de lesões bilaterais (54,5%) na população grega com VPC.

Importante trabalho publicado por Bressler et al. (53) estudou pacientes com DMRI neovascular unilateral, incluindo todos os subtipos, e demonstrou a probabilidade de 43% dos pacientes desenvolverem lesão exsudativa no olho contralateral em cinco anos. Dados da literatura mostram maior chance de desenvolver a doença no olho contralateral em pacientes com PAR. Gross et al. (52) analisaram 52 pacientes recém-diagnosticados com PAR unilateral e reportaram desenvolvimento da lesão no olho contralateral em 100% dos casos em três anos. Maruko et al. (10) evidenciaram a PAR como o subtipo de DMRI neovascular com a maior taxa de bilateralidade (30,8% dos pacientes com PAR apresentaram a doença bilateral). Acreditamos que para uma avaliação adequada dos subtipos de DMRI em relação ao número de olhos afetados seria importante desenhar estudos com esse propósito específico, que levassem em conta, entre outros fatores, a duração da doença. No presente estudo, a PAR foi o subtipo de DMRI com o percentual maior de casos com lesões ativas bilaterais (47,4%), diferença estatisticamente significativa quando comparado com a DMRI exsudativa “típica” (valor- p = 0,015). A Figura 5 exemplifica paciente do estudo que apresentou PAR em ambos os olhos, porém com início da doença em momentos distintos.

Figura 5 - Imagens de paciente participante do estudo com diagnóstico de proliferação angiomasosa retiniana em ambos os olhos.



Legenda: A) Olho esquerdo: angiografia fluoresceínica [imagem à esquerda (42'')] evidencia hipofluorescência em mácula secundária a extenso descolamento do epitélio pigmentar (DEP) retiniano; angiografia com indocianina verde (imagem à direita) evidencia hipofluorescência macular e hiperfluorescência puntiforme em região central (seta). B) Corte tomográfico horizontal (imagem à direita) envolvendo área de hemorragia retiniana identificada pela seta (imagem à esquerda). Percebe-se extenso DEP seroso, acúmulo cistoide de líquido intrarretiniano e desorganização da arquitetura retiniana em mácula central. C) Olho direito: dois anos após o início dos sintomas em olho esquerdo, processo semelhante se desenvolveu em olho direito. Angiografia fluoresceínica [imagem à esquerda (39'')] evidencia hipofluorescência em mácula central secundária à presença do DEP, associada a áreas focais de hiperfluorescência; angiografia com indocianina verde (imagem à direita) evidencia hipofluorescência macular e hiperfluorescência puntiforme (seta). D) Corte tomográfico horizontal (imagem à direita) envolvendo área de hemorragia retiniana identificada pela seta (imagem à esquerda). Identificam-se DEP seroso, acúmulo de líquido intrarretiniano e desorganização da arquitetura retiniana.

A prevalência de DMRI é fortemente associada à idade (14). No presente estudo, a idade média geral foi de 73,7 anos, achado que está em concordância com dados da literatura (10, 14, 59). A média de idade nos pacientes com VPC foi de 72,8 anos. É interessante o fato de a idade média dos homens com VPC ter sido 68,5 anos, inferior à idade média das mulheres (74,8 anos). Esse dado poderia sugerir tendência de surgimento mais precoce da doença no sexo masculino, apesar de a diferença não ter sido estatisticamente significativa (valor- $p = 0,092$, teste *t-student*). Nosso trabalho reporta média de idade mais alta em pacientes com PAR (75,7 anos) em comparação à DMRI “típica” e VPC, porém sem diferença estatisticamente significativa. Dados da literatura corroboram o achado de idade mais avançada em pacientes com PAR (28, 52). É possível que a inclusão de um número maior de pacientes poderia levar a uma diferença estatisticamente significativa.

A identificação de associação entre DMRI e doenças sistêmicas poderia ajudar a compreender melhor a fisiopatologia dessa afecção. O percentual encontrado de pacientes com hipertensão arterial no presente estudo foi semelhante ao reportado na população brasileira (71). Kwok et al. (70) compararam diversos fatores associados a dois subtipos comuns de DMRI exsudativa no Japão. Não encontraram diferença significativa (valor- $p = 0,274$) entre a DMRI “típica” e VPC em relação ao número de pacientes com hipertensão arterial e reportaram percentual de 41,3% de pacientes com hipertensão arterial, dos 138 pacientes com VPC estudados. Porém o estudo identificou maior prevalência de diabetes *mellitus* em pacientes com DMRI “típica” (valor- $p = 0,027$). No presente estudo, 58,7% dos pacientes com VPC apresentaram hipertensão arterial. Não houve diferença significativa entre os

subtipos de DMRI em relação à presença de hipertensão arterial. No entanto, estudo que envolveu a população grega reportou percentual maior de hipertensão arterial em pacientes com DMRI neovascular “típica” em relação a pacientes com VPC (40).

O AREDS reportou história de tabagismo em 66% dos pacientes com DMRI (68). Ueta et al. (72) avaliaram pacientes com DMRI neovascular “típica” e VPC. Não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os subtipos em relação a história de tabagismo. No presente estudo, 56 (27,0%) pacientes eram ex-fumantes ou fumantes atuais. Dos 46 pacientes com VPC, 10 (21,7%) pacientes relataram história de tabagismo, percentual menor que o encontrado nos pacientes com DMRI “típica” (27,5%) e PAR (31,6%), porém sem diferença estatisticamente significativa. Análise com número maior de pacientes é necessária para melhor avaliar essa potencial diferença.

Pacientes com VPC foram os que apresentaram melhor acuidade visual média, porém essa diferença em relação a DMRI “típica” e PAR não foi estatisticamente significativa. Dados da literatura em relação a acuidade visual em pacientes com DMRI são variáveis (10, 39). A acuidade visual média em pacientes com DMRI “típica” no presente estudo foi 0,72 (logMAR). Maruko et al. (10) examinaram 102 pacientes com DMRI neovascular “típica” e reportaram acuidade visual média de 0.16 (logMAR). A discrepância observada em estudos de DMRI em relação a dados de acuidade visual poderia ser explicada por diferenças nas amostras populacionais estudadas, por exemplo, amostras diferentes em relação ao momento do diagnóstico ou momento do exame do paciente.

A presença de DEP, seja seroso ou fibrovascular, é característica comum em pacientes com DMRI exsudativa (10, 38, 40-42). Estudo recente em DMRI exsudativa (57) mostrou inter-relação entre estruturas maculares analisadas quantitativamente pela OCT e os respectivos valores prognósticos. Também evidenciou que DEP fibrovascular foi o achado com o pior fator prognóstico em relação à melhora visual com tratamento. Apesar de o presente estudo não avaliar quantitativamente o DEP, reportou presença de DEP fibrovascular em 80,7% dos olhos com DMRI exsudativa, sem diferença estatisticamente significativa entre os subtipos da doença. Análise dos olhos com PAR evidenciou presença de DEP fibrovascular em 76,5% dos casos, valor semelhante ao reportado por trabalho publicado em 2013 por Lim et al. (73), que encontrou presença de DEP fibrovascular em 79% dos olhos com PAR avaliados por OCT.

No presente estudo, olhos com VPC apresentaram espessura macular média no subcampo foveal menor que olhos com DMRI “típica” e PAR, diferença essa estatisticamente significativa. Observou-se durante as análises tomográficas que olhos com VPC apresentaram menor acúmulo de líquido intrarretiniano. Essa observação poderia explicar o achado de menor espessura macular central em olhos com VPC. Ozawa et al. (74) reportaram achados similares. Os autores encontraram menor edema intrarretiniano em olhos com VPC ao compará-los com DMRI neovascular “típica” e maior espessura da retina neurosensorial (área com diâmetro de 3 mm centrais) em olhos com DMRI neovascular “típica”.

O presente estudo reportou diferença entre os subtipos de DMRI neovascular em relação a apresentação à AF. Apesar do predomínio de

membrana neovascular oculta nos três subtipos de DMRI exsudativa, achado que está em conformidade com dados da literatura (10, 74), olhos com DMRI exsudativa “típica” tiveram aproximadamente três vezes a chance de olhos com VPC de apresentarem lesão predominantemente clássica / minimamente clássica à AF. Liakopoulos et al. (29) estudaram olhos com DMRI exsudativa e compararam o volume de estruturas identificadas pela OCT em membranas neovasculares com diferentes apresentações à AF. Os autores reportaram que olhos com membrana neovascular oculta apresentaram menor volume retiniano e menor quantidade de líquido sub-retiniano, quando comparados a olhos que apresentavam membranas neovasculares clássica e minimamente clássica. Apesar de não analisarmos o volume macular, reportamos que VPC foi o subtipo de DMRI exsudativa que apresentou percentual maior (84,6%) de membrana neovascular oculta na AF e curiosamente foi também o subtipo que apresentou a menor espessura macular central média.

Trabalhos recentes vêm estudando características da coroide por meio de tomografia de coerência óptica (75-77). Uma limitação do presente estudo é o fato de não demonstrar dados tomográficos da coroide. Shung et al. (77) utilizaram a tomografia de coerência óptica com a técnica *enhanced-depth imaging* — imagem de profundidade aumentada (EDI) — e reportaram espessura coroideana mais elevada em olhos com VPC, quando comparada a olhos controles e olhos com DMRI exsudativa. Kim et al. (75) publicaram artigo em 2013 e reportaram menor espessura coroideana e maior número de drusas em olhos com PAR quando comparado a DMRI exsudativa “típica”.

As características da DMRI e a proporção dos subtipos variam por etnia e região geográfica. Considerando as manifestações fenotípicas diversas

da DMRI neovascular, pode-se ponderar que é pouco provável uma atual ou futura modalidade de tratamento que seja igualmente eficaz a todas as formas de apresentação da doença. Importante estudo (37) reportou que a terapia fotodinâmica com verteporfina em monoterapia ou em combinação com ranibizumabe foi superior ao tratamento com ranibizumabe em monoterapia para se conseguir a regressão completa de pólipos em pacientes com VPC sintomática. Alguns trabalhos evidenciaram pacientes com DMRI neovascular refratários ao tratamento com antiangiogênicos, sendo que muitos desses pacientes apresentavam VPC não diagnosticada antes do tratamento (78, 79). É interessante ressaltar que importantes estudos multicêntricos envolvendo tratamento de DMRI neovascular com terapia antiangiogênica não utilizaram a AICV na avaliação dos pacientes, além de não avaliarem a resposta terapêutica separadamente em cada subtipo da doença (80, 81). Pode-se especular que um número considerável de casos de VPC não tenha sido diagnosticado, o que poderia ter gerado número maior casos com insucesso terapêutico e conseqüentemente influenciado os resultados dos estudos. Os trabalhos poderiam ter resultados mais consistentes caso pacientes com VPC e PAR fossem identificados e possivelmente excluídos, analisados separadamente ou recebessem terapia diferenciada.

Acreditamos que uma classificação adequada da DMRI neovascular e um maior conhecimento da fisiopatologia da doença facilitem estudos futuros de terapias específicas para cada subtipo da doença, com o objetivo final de melhorar o prognóstico visual dos pacientes.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, que avaliou características clínicas, angiográficas e tomográficas da DMRI exsudativa em 207 pacientes brasileiros, permitiu concluir que:

- 1) Dos 265 olhos com DMRI exsudativa avaliados, 62,6% apresentaram DMRI exsudativa “típica”, aproximadamente um quarto (24,5%) foi diagnosticado com VPC e 12,8% diagnosticados com PAR.
- 2) Houve leve predomínio (54,6%) de pacientes do sexo feminino, não houve diferença estatisticamente significativa entre os subtipos de DMRI estudados em relação a idade, presença de hipertensão arterial, história de tabagismo, acuidade visual ou presença de DEP fibrovascular identificado na OCT.
- 3) Considerando o envolvimento unilateral ou bilateral da doença exsudativa, a maioria (72,2%) dos pacientes apresentaram a doença unilateral, e os pacientes com PAR apresentaram aproximadamente quatro vezes a chance de manifestarem a doença ativa bilateral, em comparação a pacientes com DMRI exsudativa “típica” (valor- $p = 0,015$).
- 4) Em relação a dados quantitativos de OCT, a espessura macular média no subcampo foveal foi significativamente menor nos olhos com VPC do que nos olhos com DMRI “típica” ou PAR (valor- $p < 0,001$).
- 5) Em relação à apresentação das lesões na AF, houve diferença significativa entre os subtipos de DMRI exsudativa (valor- $p = 0,008$). Olhos com DMRI exsudativa “típica” tiveram aproximadamente três

vezes a chance de olhos com VPC de apresentarem lesão predominantemente clássica / minimamente clássica à AF.

8 REFERÊNCIAS

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004 Nov; 82(11):844-51.
2. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Apr; 120(4):844-51.
3. Miskala PH, Bass EB, Bressler NM, Childs AL, Hawkins BS, Mangione CM, et al. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: quality-of-life findings: SST report no. 12. *Ophthalmology*. 2004 Nov;111(11):1981-92.
4. Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Human Molecular Genetics*. 2007 Oct; 15;16 Spec No. 2:R174-82.
5. Almeida LN, Melilo-Carolino R, Veloso CE, Pereira PA, Bastos-Rodrigues L, Sarubi H, et al. Association analysis of CFH and ARMS2 gene polymorphisms in a Brazilian cohort with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Research*. 2013 Jul; 50(2):117-22.
6. Almeida LN, Melilo-Carolino R, Veloso CE, Pereira PA, Miranda DM, De Marco LA, et al. Homozygosity for the +674C>T polymorphism on VEGF gene is associated with age-related macular degeneration in a Brazilian cohort. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012 Feb; 250(2):185-9.

7. Teixeira AG, Silva AS, Lin FL, Velletri R, Bavia L, Belfort R, Jr., et al. Association of complement factor H Y402H polymorphism and age-related macular degeneration in Brazilian patients. *Acta Ophthalmologica*. 2010 Aug; 88(5):e165-9.
8. Lima LH, Schubert C, Ferrara DC, Merriam JE, Imamura Y, Freund KB, et al. Three major loci involved in age-related macular degeneration are also associated with polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2010 Aug; 117(8):1567-70.
9. Vanderbeek BL, Zacks DN, Talwar N, Nan B, Musch DC, Stein JD. Racial differences in age-related macular degeneration rates in the United States: a longitudinal analysis of a managed care network. *American Journal of Ophthalmology*. 2011 Aug; 152(2):273-82 e3.
10. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Jul; 144(1):15-22.
11. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Archives of Ophthalmology*. 2003 Oct; 121(10):1392-6.
12. IBGE. Censo Demográfico 2010: Características da População e dos Domicílios - Resultados do Universo. Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2011.
13. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 1973 Sep; 90(3):206-17.

14. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001 Apr; 108(4):697-704.
15. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997 Apr; 386(6626):671-4.
16. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell*. 1996 Dec; 87(7):1153-5.
17. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2001 May; 20(3):385-414.
18. Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *Journal of Cellular Physiology*. 2000 Sep; 184(3):301-10.
19. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *American Journal of Ophthalmology*. 1967 Mar; 63(3):Suppl:1-139.
20. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1991 Sep; 109(9):1242-57.
21. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1991 Sep; 109(9):1232-41.

22. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*. 1993 Jun; 115(6):786-91.

23. Haddad WM, Coscas G, Soubrane G. Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002 Jun; 86(6):663-9.

24. Beaumont PE, Kang HK. Lesion morphology in age-related macular degeneration and its therapeutic significance. *Archives of Ophthalmology*. 2006 Jun; 124(6):807-12.

25. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2004 Feb; 111(2):250-5.

26. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology*. 1996 Dec; 103(12):2054-60.

27. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1997 Apr; 115(4):478-85.

28. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001; 21(5):416-34.

29. Liakopoulos S, Ongchin S, Bansal A, Msutta S, Walsh AC, Updike PG, et al. Quantitative optical coherence tomography findings in various

subtypes of neovascular age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Nov; 49(11):5048-54.

30. Yannuzzi LA. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Presented at: Annual Meeting of Macula Society; February 5, 1982; Miami, Fla. *apud* Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 1999 Nov; 117(11):1503-10.

31. Takahashi K, Ishibashi T, Ogur Y, Yuzawa M, Working Group for Establishing Diagnostic Criteria for Age-Related Macular Degeneration [Classification and diagnostic criteria of age-related macular degeneration]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008 Dec; 112(12):1076-84.

32. Singerman LJ, Brucker AJ, Jampol LM, Lim JI, Rosenfeld P, Schachat AP, et al. Neovascular age-related macular degeneration: roundtable. *Retina*. 2005 Oct-Nov; 25(7 Suppl):S1-S22.

33. Moorthy RS, Lyon AT, Rabb MF, Spaide RF, Yannuzzi LA, Jampol LM. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology*. 1998 Aug; 105(8):1380-5.

34. Koh AH, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A, Lida T, et al. POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY: Evidence-Based Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment. *Retina*. 2013 Apr; 33(4):686-716.

35. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr; 308(5720):421-4.

36. Gotoh N, Yamada R, Nakanishi H, Saito M, Iida T, Matsuda F, et al. Correlation between CFH Y402H and HTRA1 rs11200638 genotype to typical

exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy phenotype in the Japanese population. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008 Jul; 36(5):437-42.

37. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012 Sep; 32(8):1453-64.

38. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 1999 Nov; 117(11):1503-10.

39. Ilginis T, Ottosen S, Harbo Bundsgaard K, Uggerhoj Andersen C, Vorum H. Polypoidal choroidal vasculopathy in patients diagnosed with neovascular age-related macular degeneration in Denmark. *Acta Ophthalmologica*. 2012 Sep; 90(6):e487-8.

40. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, Synodinos EE, Karagiannis DA, Koutsandrea CN. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye*. 2004 May; 18(5):455-9.

41. Scassellati-Sforzolini B, Mariotti C, Bryan R, Yannuzzi LA, Giuliani M, Giovannini A. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina*. 2001 Apr; 21(2):121-5.

42. Wen F, Chen C, Wu D, Li H. Polypoidal choroidal vasculopathy in elderly Chinese patients. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004 Aug; 242(8):625-9.

43. Byeon SH, Lee SC, Oh HS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2008 Jan-Feb; 52(1):57-62.

44. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1992 Jan; 230(1):11-9.

45. 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 Dec; 23(6):741-51.

46. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2008 Feb; 28(2):201-11.

47. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases*. 4th ed: St. Louis: CV Mosby; 1997.

48. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina*. 2008 Mar; 28(3):375-84.

49. Massacesi AL, Sacchi L, Bergamini F, Bottoni F. The prevalence of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008 Jan; 246(1):89-92.

50. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, Sorenson JA, Ciardella A, Guyer DR, et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal

neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2000 Apr; 107(4):742-53; discussion 53-4.

51. Arai K KA, Yuzawa M. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Folia Ophthalmol Jpn*. 2003 (54):513-8. Japanese *apud* Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Jul; 144(1):15-22.

52. Gross NE, Aizman A, Brucker A, Klancnik JM, Jr., Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2005 Sep; 25(6):713-8.

53. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL, 3rd, Friedman DS, Klein R, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Archives of Ophthalmology*. 2003 Nov; 121(11):1621-4.

54. Shimada H, Kawamura A, Mori R, Yuzawa M. Clinicopathological findings of retinal angiomatous proliferation. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007 Feb; 245(2):295-300.

55. Rouvas AA, Papakostas TD, Ntouraki A, Douvali M, Vergados I, Ladas ID. Angiographic and OCT features of retinal angiomatous proliferation. *Eye*. 2010 Nov; 24(11):1633-42.

56. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology*. 2006 Feb; 113(2):260-6.

57. Hoerster R, Muether PS, Sitniska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular Pigment Epithelial Detachment Is a Risk Factor for Long-Term

Visual Decay in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2014 Sep; 34(9):1767-73.

58. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Archives of Ophthalmology*. 2003 Sep; 121(9):1253-68.

59. Coscas G, Yamashiro K, Coscas F, De Benedetto U, Tsujikawa A, Miyake M, et al. Comparison of exudative age-related macular degeneration subtypes in Japanese and French Patients: multicenter diagnosis with multimodal imaging. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Aug; 158(2):309-18 e2.

60. Khan S, Engelbert M, Imamura Y, Freund KB. Polypoidal choroidal vasculopathy: simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina*. 2012 Jun; 32(6):1057-68.

61. Owens SL. Indocyanine green angiography. *The British Journal of Ophthalmology*. 1996 Mar; 80(3):263-6.

62. Kokame GT. Polypoidal choroidal vasculopathy--an important diagnosis to make with therapeutic implications. *Retina*. 2012 Sep; 32(8):1446-8.

63. Liu Y, Wen F, Huang S, Luo G, Yan H, Sun Z, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007 Oct; 245(10):1441-5.

64. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *The British Journal of Ophthalmology*. 2007 Sep; 91(9):1173-6.

65. George S, Cooke C, Chakravarthy U. Exudative AMD subtypes and eligibility for treatment with ranibizumab. *Eye*. 2010 Jul; 24(7):1247-51.

66. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012 Mar; 119(3):571-80.

67. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Jan; 126(1):115-21.

68. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000 Dec; 107(12):2224-32.

69. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, Rasquin F, De Laey JJ. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000 Sep; 238(9):752-9.

70. Kwok AK, Lai TY, Chan CW, Neoh EL, Lam DS. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002 Aug; 86(8):892-7.

71. Moreira JP, Moraes JR, Luiz RR. Prevalence of self-reported systemic arterial hypertension in urban and rural environments in Brazil: a population-based study. *Cadernos de Saude Pública*. 2013 Jan; 29(1):62-72.

72. Ueta T, Obata R, Inoue Y, Iriyama A, Takahashi H, Yamaguchi T, et al. Background comparison of typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*. 2009 Dec; 116(12):2400-6.

73. Lim EH, Han JI, Kim CG, Cho SW, Lee TG. Characteristic findings of optical coherence tomography in retinal angiomatous proliferation. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2013 Oct; 27(5):351-60.

74. Ozawa S, Ishikawa K, Ito Y, Nishihara H, Yamakoshi T, Hatta Y, et al. Differences in macular morphology between polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration detected by optical coherence tomography. *Retina*. 2009 Jun; 29(6):793-802.

75. Kim JH, Kim JR, Kang SW, Kim SJ, Ha HS. Thinner choroid and greater drusen extent in retinal angiomatous proliferation than in typical exudative age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2013 Apr; 155(4):743-9, 9 e1-2.

76. Kim SW, Oh J, Kwon SS, Yoo J, Huh K. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011 Oct; 31(9):1904-11.

77. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011 May; 118(5):840-5.

78. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2009 Jul; 148(1):70-8 e1.

79. Hatz K, Prunte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response. *The British Journal of Ophthalmology*. 2014 Feb; 98(2):188-94.

80. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Oct; 355(14):1432-44.

81. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Oct; 355(14):1419-31.

9 APÊNDICES

9.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CARACTERÍSTICAS DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA, NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Introdução: *Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa citado acima que será parte de tese de doutorado da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Antes de tomar qualquer decisão, é importante que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre o procedimento proposto. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.*

Objetivo: *O projeto foi desenvolvido com o objetivo de reportar de forma criteriosa as características clínicas, angiográficas e tomográficas da degeneração macular relacionada à idade, forma exudativa, em uma população brasileira.*

Resumo:

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira em países industrializados, representa 50% do total de casos. Em todo o mundo, a DMRI é a terceira principal causa de cegueira, sendo responsável por 8,7%

dos casos de cegueira legal. A doença afeta a qualidade de vida e atividades diárias do indivíduo, privando-o da independência nos anos de aposentadoria.

Diferenças na prevalência e características da DMRI por região geográfica e etnia vêm sendo observadas. Pouco se sabe sobre as características clínicas da DMRI na população brasileira, especialmente a distribuição e prevalência dos subtipos da doença.

O diagnóstico acurado dos subtipos de DMRI é de extrema importância para o tratamento da doença. O presente estudo irá avaliar sistematicamente os casos de DMRI exsudativa atendidos em serviço de referência em doenças retinianas, classificar o subtipo da doença e comparar os resultados com dados da literatura coletados.

Os pacientes do estudo serão submetidos a exame oftalmológico completo, além de exame de retinografia (fotografia colorida e anérita do fundo do olho), angiografia fluoresceínica, tomografia de coerência óptica, e em casos selecionados angiografia com indocianina verde, conforme rotina praticada na clínica. **Portanto não haverá risco ou ônus adicionais ao participante do estudo.**

Critérios de inclusão e exclusão: Serão incluídos no estudo pacientes examinados no serviço de Retina e Vítreo do Instituto da Visão (Minas Gerais – Brasil), recém- diagnosticados com degeneração macular relacionada à Idade forma exsudativa, que apresentam a idade acima de 50 anos. Pacientes com DMRI e outras doenças maculares como alta miopia, estrias angioides, coriorretinopatia serosa central, doenças inflamatórias, tumor e retinopatia diabética serão excluídos.

Risco ao participante: Não haverá risco adicional ao participante, os exames propostos pelo estudo são rotineiramente realizados e necessários para o

tratamento de pacientes com DMRI. A angiografia envolve injeção de contraste endovenoso com os riscos de hipersensibilidade inerente ao procedimento. Complicações da angiografia incluem náuseas, vômitos, prurido (coceira), abscesso no local de injeção do contraste, afecções raras como edema de glote e choque anafilático. O Instituto da Visão possui a infraestrutura, aparelhos e equipamentos necessários para a realização dos exames e tratamento das possíveis complicações.

Confidencialidade: *Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.*

Desligamento: *A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.*

Compensação: *Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo, porém irá contribuir com importantes dados para a literatura médica.*

Emergência / contato com a Comissão de Ética: *Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Dr. Frederico Braga Pereira pelo telefone (31) 9613-4049 ou a Comissão de Ética pelo telefone (31)*

3409 4592 (UFMG), endereço Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG,- Brasil, ou o Instituto da Visão pelo telefone (31) 3274 3355, endereço Rua dos Otoni,881, 13º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Eu,.....,
abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “**CARACTERÍSTICAS DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE, FORMA EXSUDATIVA, NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**”

Paciente

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy
Pesquisador Responsável

Dr. Frederico Braga Pereira
Pesquisador Assistente

9.2 MANUSCRITO SUBMETIDO À REVISTA PARA PUBLICAÇÃO

Characteristics of neovascular age-related macular degeneration in Brazilian patients

Frederico B. Pereira, MD¹; Carlos E. Veloso, MD, PhD¹; Gregg T. Kokame, MD, MMM²; Márcio B. Nehemy, MD, PhD¹

1. Department of Ophthalmology, Federal University of Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil
2. University of Hawaii School of Medicine, Honolulu, Hawai'i, United States of America

Financial Support: None

Conflict of Interest: No conflicting relationship exists for any author.

Running Head: Neovascular age-related macular degeneration in Brazilian

Address for Reprints: Frederico B. Pereira, MD, Dpt. of Ophthalmology, Federal University of Minas Gerais, Rua Palmira, n.343, Apt. 202, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
E-mail: fbragap@hotmail.com

Abstract

Purpose: To report the features of neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Brazilian patients.

Design: Cross-sectional study

Subjects: Data were collected from patients newly diagnosed with neovascular AMD.

Methods: A clinical examination, color and red-free photography, fluorescein angiography (FA), an indocyanine green (ICG) angiogram, and spectral domain optical coherence tomography (OCT) were performed. Eyes were classified as having typical neovascular AMD, polypoidal choroidal vasculopathy (PCV), or retinal angiomatous proliferation (RAP).

Main Outcome Measures: Clinical, angiographic and tomographic features of neovascular AMD.

Results: Two-hundred-sixty-five eyes of 207 patients of predominantly Caucasian ancestry were included; 166 (62.6%) eyes had typical neovascular AMD, 65 (24.5%) eyes had PCV, and 34 (12.8%) eyes had RAP. Female patients had a slight predominance (54.6%); RAP demonstrated a higher percentage of bilateral active cases than typical neovascular AMD ($p = 0.015$). The overall mean age was 73.7 years, 113 (54.6%) patients presented arterial hypertension, and 56 (27%) patients were smokers or former smokers. The overall mean logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) visual acuity was 0.71. Most (57.7%) patients were phakic. Regarding the OCT data, 32 (12.1%) eyes had serous retinal pigment epithelial detachment (PED) and 214 (80.7%) eyes had fibrovascular PED; the mean foveal subfield macular thickness was significantly lower in eyes with PCV than in eyes with typical neovascular AMD and RAP ($p < 0.001$). Typical neovascular AMD had a higher percentage of predominantly classic and minimally classic lesions on FA than PCV ($p = 0.005$).

Conclusions: In Brazilian patients of predominantly Caucasian ancestry, PCV and RAP represented 24.5% and 12.8% of newly diagnosed neovascular AMD cases, respectively. Neovascular AMD subtypes differ in relation to clinical features, mean foveal macular thickness, as well as in FA presentation.

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in industrialized countries.¹ It is the third leading cause of blindness worldwide, after cataracts and glaucoma, and causes 8.7% of all cases of legal blindness.¹ Neovascular AMD is an advanced form of the disease, characterized by abnormal growth of newly formed vessels within the macula.² Classification systems have been proposed for neovascular AMD. The Macular Photocoagulation Study Group (MPS Group) initially classified choroidal neovascularization (CNV) as “classic” (i.e., well-defined) or “occult” (i.e., poorly defined based on fluorescein angiographic features).^{3,4} With detailed visualization of choroidal circulation through the introduction of indocyanine green (ICG) angiography, neovascular AMD has more recently been recognized as a broad spectrum of diseases that includes distinct subtypes such as polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)⁵ and retinal angiomatous proliferation (RAP).⁶ Further development of optical coherence tomography (OCT) has provided micrometer-resolution cross-sectional imaging of the retina, which improves the understanding of these AMD subtypes.⁷

PCV, which some authors categorize as a subtype of neovascular AMD,⁸⁻¹⁰ is characterized by a branching choroidal vascular network with polypoidal aneurysmal dilations in the macula and/or peripapillary areas.¹¹ The polypoidal lesions and choroidal vascular network are well-documented by ICG angiography.¹² RAP is a subtype of neovascular AMD characterized by the early appearance of neovascularization, a contiguous telangiectasia in the retina, and variable onset (as well as late onset) of retinal-choroidal anastomosis.⁶

AMD is a complex and multifactorial disease caused by the actions and interactions of multiple genes and environmental factors, it occurs worldwide and has a well-established genetic pattern.¹³ Studies¹⁴⁻¹⁶ showed that genetic polymorphisms associated with AMD do not vary significantly among populations from different countries. A previous study¹⁷ suggested that different AMD subtypes are genetically similar with respect to the major AMD alleles. Despite these considerations, differences in the prevalence and features of AMD by race and geographic area have been observed.¹⁸ For example, studies have reported that the proportion of disease subtypes among patients with neovascular AMD differs between Asian and Caucasian patients.^{8, 19} To the best of our knowledge, there are no data regarding the characteristics of neovascular AMD in Brazilians. Because Brazil has one of the most heterogeneous populations in the world with unique features—the result of five centuries of interethnic crosses²⁰—a greater understanding of the disease in this country is required. The purpose of this study is to report the clinical and digital imaging features of neovascular AMD in Brazilian patients.

Methods

From February 2009 to May 2014, 207 consecutive Brazilian patients newly diagnosed with neovascular AMD at the Institute of Vision or at the Department of Ophthalmology of Federal University of Minas Gerais, Brazil were enrolled in this cross sectional study. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and Institutional Review Board (IRB)/Ethics Committee approval was obtained. All patients provided their informed consent. Patients were evaluated, and the collected data included age, sex, history of arterial hypertension, and smoking habits. Data from clinical examinations included the following: best-corrected visual acuity (BCVA) that had been measured with a Snellen chart (the Snellen acuity was converted into the logarithm of the minimum angle of resolution [logMAR] for the statistical analysis); slit-lamp biomicroscopy; and indirect ophthalmoscopy. Digital imaging data included color and red-free photographs, fluorescein angiography (FA), an ICG angiogram, and spectral domain OCT. Color and red-free photographs were obtained using a TRC-50IX Retinal Camera (IMAGENet 2000; Topcon; Tokyo, Japan); FA, the ICG angiogram, and spectral domain (SD) OCT were obtained using the Spectralis[®] SD-OCT system (Heidelberg Engineering; Heidelberg, Germany). Color and red-free photographs, fluorescein angiography (FA) and spectral domain OCT were performed in all patients, while ICG angiogram was performed in suspicious cases of PCV, that included an exudative maculopathy with one of the following: (1) clinically visible orange-red subretinal nodules; (2) subretinal hemorrhage; (3) notched pigment epithelial detachment (PED); (4) OCT scan revealing an ogive-like PED. The full macular thickness of the foveal subfield was collected from the OCT data, and was measured between Bruch's membrane and the internal limiting membrane. The presence of PED was also evaluated on OCT images. If PED was present, it was classified as either serous PED or fibrovascular PED.

All patients were older than 50 years of age; eyes with neovascular AMD and any other concomitant maculopathy such as pathologic myopia, angioid streaks, infection, inflammatory diseases, tumors, or trauma were ineligible for the study. Eyes were classified as having one of three subtypes of neovascular AMD: typical neovascular AMD, PCV, or RAP. The following standards were used to define the lesion subtypes.

Typical neovascular AMD

Based on data from the clinical examination or from digital imaging (e.g., OCT, FA, and an ICG angiogram), exudative maculopathy is present and there is no sign that would lead to a diagnosis of PCV or RAP.

Polypoidal choroidal vasculopathy (Fig. 1)

The diagnostic criteria for PCV include data from a fundus examination, ICG angiographic findings, or both. Definite cases of PCV should have early subretinal focal ICG angiogram hyperfluorescence (i.e., hyperfluorescence appears within the first 6 min after the ICG injection) and at least one of the following angiographic or clinical criteria: (1) hyperfluorescence associated with a branching vascular network; (2) presence of a pulsatile polyp; (3) a nodular appearance when viewed stereoscopically; (4) presence of a hypofluorescent halo in the first 6 min; (5) presence of orange subretinal nodules in the stereoscopic color fundus photograph; and (6) hyperfluorescence associated with massive submacular hemorrhage (defined as hemorrhage of at least four disk areas).

Retinal angiomatous proliferation (Fig. 2)

The diagnostic criteria for RAP are based on a previous study and include data from a fundus examination, FA, and an ICG angiogram.⁶ Definite cases should have the following findings: (1) preretinal, intraretinal, or subretinal hemorrhages; (2) intraretinal edema; (3) the presence of retinal dilated perfusing arterioles or draining venules or the presence of serous PED; and (4) the presence of focal ICG angiogram hyperfluorescence (i.e., a “hot spot”), a retinal-retinal anastomosis, or a retinal-choroidal anastomosis.

Presence of the aforementioned criteria in one eye and preretinal, intraretinal, or subretinal hemorrhages and intraretinal edema in the fellow eye were sufficient to confirm a RAP diagnosis in the fellow eye.⁶

The FA images were analyzed and the neovascular lesion was classified as “predominantly classic,” “minimally classic,” or “occult.” The definitions of “classic” and “occult” were adopted from the MPS Group.³ Occult CNV has two characteristic patterns: (1) fibrovascular PED and (2) late leakage of an undetermined source.^{4, 21} Classic CNV was defined by a bright area of well-demarcated choroidal fluorescence in the early phase of the angiogram with progressive leakage of fluorescein during the mid and late phases.⁴

Patients and digital imaging data were evaluated separately by two retinal specialists (FP, MN). Each retinal physician was blinded to the classifications determined by the other. If there was any disagreement, they evaluated the data simultaneously and came to a consensus. In patients with unilateral disease, the fellow eye was classified using the five-level scale of the clinical age-related maculopathy staging system.²²

Statistical analysis

All data were entered into a database and analyzed using the Epi Info 6.04 software (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA). A *p* value of 0.05 or less was considered statistically significant. When identifying significant differences between the three subtypes of neovascular AMD, 2 × 2 comparisons were performed. In paired comparisons of the quantitative data, Student's *t* test (parametric) or the Mann–Whitney *U* test (nonparametric) was used. In paired comparisons of qualitative data, chi-squared tests with Yates' correction or Fisher's exact test was used.

Results

Two-hundred-seven patients (94 [45.4%] men and 113 [54.6%] women) with a diagnosis of neovascular AMD were included; the patients represented 265 eyes. One-hundred-thirty-one (63.3%) patients were diagnosed with typical AMD, 46 (22.2%) patients were diagnosed with PCV, and 19 (9.2%) patients were diagnosed with RAP. Eleven (5.3%) patients had combined lesions, one eye with a lesion subtype different from that in the fellow eye (i.e., PCV in one eye and typical neovascular AMD in the fellow eye).

In this study, the overall mean age was 73.7 years. The mean age of men with PCV was 68.5 years and the mean age of women with PCV was 74.8 years (*p* = 0.092, based on Student's *t* test). Our study showed that patients with RAP had an older mean age than patients with other subtypes, even though this was not statistically significant (*p* = 0.616).

There was no significant difference regarding proportion of men and women among the three AMD subtypes, although we found a higher percentage of female patients with PCV than with typical AMD and RAP. Thirty-six (38.3%) male patients were current or former smokers and 20 (17.7%) female patients were current or former smokers (*p* = 0.749, based on Yates' chi-squared test). Table 1 reports the clinical features of patients with neovascular AMD in the current study.

Fifty-eight (28.0%) patients presented with active CNV simultaneously in both eyes (i.e., bilateral cases). One-hundred-forty-nine (72.0%) patients presented with active CNV in one eye (i.e., unilateral cases). Among the AMD subtypes, there was a significant difference with regard to the number of patients with active bilateral CNV ($p = 0.023$). A comparative pairwise study revealed a significant difference in the number of bilateral cases between typical AMD and RAP ($p = 0.015$), twenty five (19.1%) patients diagnosed with typical neovascular AMD presented with bilateral CNV, while nine (47.4%) patients diagnosed with RAP presented with bilateral CNV. Table 2 shows the clinical features of the fellow eyes in patients with active CNV in only one eye (unilateral cases).

From a total of 265 evaluated eyes, 166 (62.6%) eyes were diagnosed with typical AMD; 65 (24.5%) with PCV; and 34 (12.8%) with RAP. Most eyes (153 [57.7%] eyes) were phakic, there were 111 (41.9%) pseudophakic eyes and there was one aphakic eye.

Table 3 shows the visual acuity and OCT features of the eyes with neovascular AMD in the present study. There was no statistical difference in mean visual acuity among the AMD subtypes.

With regard to the OCT features, 246 (92.8%) eyes presented with PED. Thirty-two (12.1%) eyes presented with serous PED and 214 (80.7%) eyes presented with fibrovascular PED. The macular thickness of the foveal subfield was significantly different between the AMD subtypes. A comparative pairwise study revealed that the mean subfoveal macular thickness was significantly lower in eyes with PCV than in eyes with typical AMD ($p < 0.001$) or RAP ($p = 0.009$).

An ICG angiogram was performed in 150 (72.5%) patients and all patients diagnosed with PCV underwent ICG angiogram. Table 4 shows the FA features of each neovascular AMD subtype. The FA presentations were significantly different between the AMD subtypes. A comparative pairwise study revealed a significant difference between typical AMD and PCV ($p = 0.005$) with regard to FA presentation, but revealed no difference between RAP and typical AMD ($p = 0.188$) or between RAP and PCV ($p = 0.513$). For data quantification, we performed an analysis of two groups of presentations on FA: (1) predominantly/minimally classic lesions and (2) occult lesions. Eyes with typical AMD had a three times greater chance of having predominantly/minimally classic lesions on FA analysis compared with PCV (95% confidence interval [95% CI], 1.31–6.79).

Discussion

The literature shows that neovascular AMD subtypes have different features depending on the population studied.^{6, 8, 23, 24} The present study of Brazilian patients demonstrated that 65 (24.5%) of 265 eyes with neovascular AMD were diagnosed as having PCV. However, this study was not population-based, and this proportion demonstrates that PCV is relevant within neovascular AMD cases in the Brazilian population.

The proportion of PCV in patients with neovascular AMD was studied in populations from different geographic regions. Table 5 summarizes the percentages of PCV cases in several studies. The proportion of PCV in Asian patients is higher than in American patients and European patients with neovascular AMD.^{8, 19, 23-28} The results of the current study show that the percentage of PCV (22.2% of patients) is similar to percentages in some reports^{19, 28, 29} in Asian populations, but lower than the percentage reported by Maruko et al.⁸ and Coscas et al.²⁴ in the Japanese population. Because of the extensive admixture in the Brazilian population, we previously studied AMD patients' ancestry component using molecular markers.¹⁴ From the 207 patients included in the current study, 105 were independently genotyped for a set of 40 biallelic short insertion/deletion polymorphisms (indels). We reported in this previous study that these patients have a predominant European (Caucasian) ancestry component.¹⁴ In addition, studies of Brazilian patients reported that they exhibit genetic polymorphisms similar to those observed in American and European patients with AMD.¹⁴⁻¹⁶

The ICG angiogram is an important tool for studying the choroidal vasculature and is considered the gold standard test for PCV diagnosis.^{12, 30} It is likely that not performing systematic ICG angiograms in patients with neovascular AMD results in an underdiagnosis of PCV cases. As emphasized in an editorial published in 2012,³¹ the true incidence of PCV in whites is still unknown, because ICG is not routinely done in many countries, except in Asian countries, although the incidence of PCV is suspected to be higher than previously reported. Therefore, when analyzing the prevalence or proportion of PCV among neovascular AMD cases, it is important to consider not only ethnic differences, but also the percentage of eyes that underwent an ICG angiogram. It is possible that newly developed equipment that incorporates significant advances, such as multimodal images and the possibility of overlapping OCT scans with angiograms, will allow for a more sophisticated analysis of CNV subtypes and the identification of smaller polyps. Coscas et al.²⁴ reported that multimodality imaging significantly improved the classification of neovascular AMD and suggested that multimodality is very important to differentiate PCV from AMD with occult CNV. In the present study, the Spectralis[®] SD-OCT system by

Heidelberg Engineering (Heidelberg, Germany) was utilized; FA and an ICG angiogram were performed simultaneously, and in many cases, OCT scans were performed using angiographic (FA and ICG) findings as references. We are convinced that the use of ICG angiograms associated with a multimodal analysis of eyes with exudative AMD could explain the relatively high proportion of PCV in our study, considering that this population was predominantly of Caucasian ancestry. In our study, an ICG angiogram was performed in suspicious cases of PCV, that included a total of 150 (72.5%) patients. It is possible that a greater number of PCV cases would be diagnosed worldwide, if ICG angiogram was performed at least in suspicious cases. Koh et al¹² emphasized that ICG angiogram should be performed for the diagnosis of PCV when routine ophthalmoscopic examination indicates a serosanguineous maculopathy with one of the following features: (1) clinically visible orange-red subretinal nodules; (2) spontaneous massive subretinal hemorrhage; (3) notched or hemorrhagic PED; (4) a lack of response to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy.

The proportion of RAP among patients with exudative AMD was studied in different geographic regions. Table 6 summarizes the percentages of patients with RAP in several studies. Yannuzzi et al.⁶ reported that the proportion of RAP among patients with neovascular AMD is between 10% and 15%, with a preponderance of women and Caucasian patients. In Brazil, there are no reports on the epidemiologic or clinical features of RAP. The proportion (9.2%) of patients with RAP in the present study is higher than that in Asian studies,^{8, 24, 32, 33} but lower than that observed in the study by Yannuzzi et al.⁶ (which involved American patients with exudative AMD) and Cohen et al.³⁴ (which involved French patients with exudative AMD).

The current study reported a slight predominance (54.6%) of women with neovascular AMD as compared to men (45.4%), which is in line with a systematic review published by Rudnicka et al.³⁵ Our study reported a higher rate of smoking history in male patients (38.3% of male patients were current or former smokers and 17.7% of female patients were current or former smokers); despite the consistent association between smoking and AMD published in important studies,³⁶⁻³⁷ we found a predominance of women with neovascular AMD.

Some reports from Asian populations show that the vast majority of patients with PCV are male.^{8, 29, 38} We found a predominance of female patients (58.7%) with PCV, which was in accordance with European reports.^{25, 27, 39} Maruko et al.⁸ reported a slight predominance of female patients with RAP (56.6% of females) in a Japanese population and Yannuzzi et al.⁶ reported a higher percentage of females,

with a ratio of approximately 2:1, in an American population. The current study also reported a slight predominance (52.6%) of female patients with RAP. These data suggest that there is no great difference between the sexes in the occurrence of RAP in Brazilians; however, the number of patients is relatively small (19 patients) for a definitive conclusion.

Gross et al.⁴⁰ reported a higher risk of neovascularization in the fellow eye of patients with RAP than in other forms of neovascular AMD. Maruko et al.⁸ showed that RAP was the AMD subtype with the highest rate of bilateral cases (30.8% of patients presented with bilateral lesions). We believe that for an adequate analysis of AMD subtypes regarding the number of affected eyes, it is important to design a study with this specific purpose and it should take into account, among many factors, the duration of the disease. Although the present study was not designed for this purpose, it became evident that RAP was the AMD subtype with the highest rate of simultaneous active bilateral cases (47.4%) with a statistically significant difference compared with typical AMD.

We found that most (71.7 %) patients with PCV presented with unilateral active disease. Our findings are in accordance with some studies involving Asian patients with PCV that also show a predominance of unilateral lesions.^{8, 19, 28, 38} Nevertheless, reports by Yannuzzi et al.²³ (in American patients) and Ladas et al.²³ (in Greek patients) show a predominance of bilateral lesions.

Neovascular AMD prevalence is strongly age-related.³⁶ In this study, the overall mean age was 73.7 years, which is in line with the literature.^{8, 24, 34} The mean age of men with PCV was 68.5 years and the mean age of women with PCV was 74.8 years, this age difference between the sexes in PCV patients could suggest a trend of an earlier manifestation of the disease in males, although the difference was not statistically significant ($p = 0.092$). Our study showed that patients with RAP had an older mean age than patients with other subtypes, even though this was not statistically significant. Studies also reported that patients with RAP tend to be older than patients with other AMD subtypes.^{6, 40}

The recognition of any association between AMD and systemic diseases may help provide a better understanding of the disease's pathophysiology. The percentage of patients with arterial hypertension in this study is similar to the percentage in the overall Brazilian population.⁴¹ We did not find a significant difference in the prevalence of hypertension between AMD subtypes. Kwok et al.³⁸ compared several factors associated with two common subtypes of neovascular AMD in Japan. They reported no significant difference between typical AMD and PCV with regard to the number of patients

with arterial hypertension. Nevertheless, a study involving a Greek population reports a lower prevalence of hypertension in patients with PCV than in patients with typical AMD.²⁶

Important studies show that smoking is consistently associated with AMD.³⁶⁻³⁷ The Age-related Eye Disease Study (AREDS) reported a smoking history in 66% of patients with neovascular AMD.³⁷ Ueta et al.⁴² evaluated patients with typical neovascular AMD and PCV and did not find a difference between disease subtypes with respect to smoking habits. In the present study, 56 (27.0%) patients were former smokers or current smokers. Among the 46 patients with PCV, 10 (21.7%) patients reported a smoking history, which was lower than the percentage in patients with typical AMD (27.5%) and RAP (31.6%), although this was not statistically significant. It would be interesting to conduct an analysis using a larger number of patients to investigate this potential difference.

In the current study, patients with PCV had better visual acuity than patients with typical AMD and RAP, but the difference was not statistically significant. Literature data regarding visual acuity in patients with AMD is variable.^{8, 25} The mean visual acuity of patients with typical AMD in the present study was 0.72 (logMAR). Maruko et al.⁸ examined 102 patients with typical neovascular AMD and reported a mean visual acuity of 0.16 (logMAR). The discrepancy in visual acuity among different reports could be explained by different characteristics (e.g., the timing of the diagnosis or examination) in the studies' samples.

A recent study reports the interrelation between volumetrically analyzed OCT structures and their prognostic value in neovascular AMD, and reports that fibrovascular PED is the strongest negative factor in visual acuity development.⁴³ The present study reported fibrovascular PED in 214 (80.7%) eyes with no statistical difference between the disease subtypes.

In our study, eyes with PCV had a lower foveal subfield macular thickness than eyes with typical AMD and RAP, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). We observed that eyes with PCV had less intraretinal edema. This finding is in line with the lower foveal subfield thickness in this subtype compared with RAP and typical neovascular AMD. Ozawa et al.⁴⁴ reported similar results. They found less intraretinal edema in eyes with PCV than in eyes with typical neovascular AMD and found that the neurosensory retina within a 3-mm area is significantly thicker in eyes with typical exudative AMD than in eyes with PCV.

Liakopoulos et al.⁷ reported that eyes with occult CNV lesions demonstrate the smallest volumes of retinal and subretinal fluid compared with eyes diagnosed with classic CNV and minimally

classic CNV. Despite not analyzing macular volume in the present study, we reported that PCV had a lower foveal subfield macular thickness than RAP or typical disease and also that PCV had the highest percentage (84.6%) of occult CNV lesions.

The clinical characteristics of neovascular AMD vary by ethnicity and geographic region. Because of the diversity of the presentation of neovascular AMD, it seems extremely unlikely that all subtypes will respond equally well to all current and future forms of treatment. For example, the EVEREST study reports that verteporfin photodynamic therapy (PDT) alone or in combination with ranibizumab was superior to ranibizumab monotherapy in achieving complete regression of polyps in patients with symptomatic macular PCV.⁴⁵ It is now recognized that some patients with neovascular AMD do not respond well to anti-VEGF therapy and that many presented with PCV that was not detected before treatment.⁴⁶ It is worth noting that ICG angiograms were not used in important multicenter studies involving AMD treatment with anti-VEGF agents.^{47, 48} It is probable that a considerable number of PCV cases had not been detected, which could have influenced the studies' results with a larger number of treatment failures. It is possible that a clear classification of neovascular AMD and a better knowledge of the disease's physiopathology could provide important information for future studies with the purpose of developing specific forms of therapy for each disease subtype.

In conclusion, in a Brazilian cohort with predominantly Caucasian ancestry and genetic polymorphisms similar to those observed in American and European patients, PCV accounted for nearly one-fourth (24.5%) of neovascular AMD cases and RAP accounted for 12.8% of neovascular AMD cases. The present study showed that patients with RAP have a greater chance of having simultaneous active bilateral lesions than patients with typical AMD. The mean foveal macular thickness was significantly less in eyes with PCV than in eyes with typical AMD or RAP. In Brazilians with neovascular AMD, PCV and RAP appeared as common lesions.

References

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
2. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844-51.
3. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1232-41.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-57.
5. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, et al. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:478-85.
6. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
7. Liakopoulos S, Ongchin S, Bansal A, et al. Quantitative optical coherence tomography findings in various subtypes of neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5048-54.
8. Maruko I, Iida T, Saito M, et al. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:15-22.
9. Takahashi K, Ishibashi T, Ogur Y, et al. Classification and diagnostic criteria of age-related macular degeneration [in Japanese]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2008;112:1076-84.
10. Singerman LJ, Brucker AJ, Jampol LM, et al. Neovascular age-related macular degeneration: roundtable. *Retina* 2005;25(7 Suppl):S1-S22.
11. Moorthy RS, Lyon AT, Rabb MF, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology* 1998;105:1380-5.
12. Koh AH, Expert PCV Panel, Chen LJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013;33:686-716.

13. Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Hum Mol Genet* 2007;16 Spec No. 2:R174-82.
14. Almeida LN, Melilo-Carolino R, Veloso CE, et al. Association analysis of CFH and ARMS2 gene polymorphisms in a Brazilian cohort with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2013;50:117-22.
15. Almeida LN, Melilo-Carolino R, Veloso CE, et al. Homozygosity for the +674C>T polymorphism on VEGF gene is associated with age-related macular degeneration in a Brazilian cohort. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:185-9.
16. Teixeira AG, Silva AS, Lin FL, et al. Association of complement factor H Y402H polymorphism and age-related macular degeneration in Brazilian patients. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e165-9.
17. Lima LH, Schubert C, Ferrara DC, et al. Three major loci involved in age-related macular degeneration are also associated with polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2010;117:1567-70.
18. Vanderbeek BL, Zacks DN, Talwar N, et al. Racial differences in age-related macular degeneration rates in the United States: a longitudinal analysis of a managed care network. *Am J Ophthalmol* 2011;152:273-282.e3.
19. Byeon SH, Lee SC, Oh HS, et al. Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:57-62.
20. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:177-82.
21. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment—TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-68.
22. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006;113:260-6.
23. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1503-10.

24. Coscas G, Yamashiro K, Coscas F, et al. Comparison of exudative age-related macular degeneration subtypes in Japanese and French Patients: multicenter diagnosis with multimodal imaging. *American Journal of Ophthalmology* 2014;158:309-18.
25. Ilginis T, Ottosen S, Harbo Bundsgaard K, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in patients diagnosed with neovascular age-related macular degeneration in Denmark. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e487-8.
26. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye (Lond)* 2004;18:455-9.
27. Scassellati-Sforzolini B, Mariotti C, Bryan R, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina* 2001;21:121-5.
28. Wen F, Chen C, Wu D, Li H. Polypoidal choroidal vasculopathy in elderly Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:625-9.
29. Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-6.
30. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 1996;80:263-6.
31. Kokame GT. Polypoidal choroidal vasculopathy--an important diagnosis to make with therapeutic implications. *Retina* 2012;32:1446-8.
32. Arai K, Kawamura A, Yuzawa M. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration [in Japanese]. *Folia Ophthalmol Jpn* 2003;54:513-8.
33. Liu Y, Wen F, Huang S, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1441-5.
34. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1173-6.
35. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119:571-80.
36. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.

37. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-32.
38. Kwok AK, Lai TY, Chan CW, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:892-7.
39. Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:752-9.
40. Gross NE, Aizman A, Brucker A, et al. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2005;25:713-8.
41. Moreira JP, Moraes JR, Luiz RR. Prevalence of self-reported systemic arterial hypertension in urban and rural environments in Brazil: a population-based study. *Cad Saude Publica* 2013;29:62-72.
42. Ueta T, Obata R, Inoue Y, et al. Background comparison of typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 2009;116:2400-6.
43. Hoerster R, Muether PS, Sitniska V, et al. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:1767-73.
44. Ozawa S, Ishikawa K, Ito Y, et al. Differences in macular morphology between polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration detected by optical coherence tomography. *Retina* 2009;29:793-802.
45. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32:1453-64.
46. Hatz K, Prunte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response. *Br J Ophthalmol* 2014;98:188-94.
47. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.e5.

48. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.

TABLE 1. Clinical features of patients with neovascular age-related macular degeneration

	Typical AMD	PCV	RAP	Combined*	Total	P-value
Patients n (%)	131 (63.3)	46 (22.2)	19 (9.2)	11 (5.3)	207 (100)	
Sex						0.677 ¹
Male n (%)	64 (48.8)	19 (41.3)	9 (47.4)	2 (18.2)	94 (45.4)	
Female n (%)	67 (51.1)	27 (58.7)	10 (52.6)	9 (81.8)	113 (54.6)	
Affected eye						0.023 ²
Bilateral n (%)	25 (19.1)	13 (28.3)	9 (47.4)	11 (100.0)	58 (28.0)	
Unilateral** n (%)	106 (80.9)	33 (71.7)	10 (52.6)	–	149 (72.0)	
Mean age ± SD						
Overall (years)	74.0 ± 9.3	72.3 ± 11.1	75.7 ± 9.4	74.4 ± 6.2	73.7 ± 9.6	0.616 ³
Male (years)	73.0 ± 10.1	68.5 ± 13.6	73.0 ± 7.8	75.0 ± 1.4	72.0 ± 10.7	0.295 ⁴
Female (years)	75.3 ± 8.3	74.8 ± 8.5	78.2 ± 10.3	74.2 ± 6.9	75.2 ± 8.5	0.497 ³
Arterial hypertension n (%)	70 (53.4)	27 (58.7)	12 (63.2)	4 (36.4)	113 (54.6)	0.648 ¹
Smoking habit						0.429 ²
Smokers*** n (%)	36 (27.5)	10 (21.7)	6 (31.6)	4 (36.4)	56 (27.1)	
Former smoker n (%)	19 (14.5)	6 (13.0)	5 (26.3)	1 (9.1)	31 (15.0)	
Current smoker n (%)	17 (13.0)	4 (8.7)	1 (5.3)	3 (27.3)	25 (12.1)	

AMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = retinal angiomatous proliferation; SD = standard deviation

* Combined = patients with eyes of different AMD subtypes

**Patients with unilateral lesions with each subtype

*** Total of the current and former smokers.

1: Pearson's chi-squared test; 2: Fisher's exact test; 3: Kruskal Wallis; 4: F – analysis of variance (ANOVA)

TABLE 2. Patients with unilateral active neovascular age-related macular degeneration: evaluation of the fellow eye

	Typical AMD	PCV	RAP	Total	p - value
Patients with unilateral disease n (%)*	99 (100)	30 (100)	10 (100)	139 (100)	
Fellow eye classification					0.473 ¹
No drusen or < 10 small drusen without pigment abnormalities	17 (17.2)	10 (33.3)	1 (10.0)	28 (20.1)	
Approximately ≥ 10 small drusen or < 15 intermediate drusen, or pigment abnormalities associated with age-related maculopathy n (%)	14 (14.1)	3 (10.1)	0 (0.0)	17 (12.2)	
Approximately ≥ 15 intermediate drusen or any large drusen n (%)	20 (20.2)	6 (20.0)	3 (30.0)	29 (20.9)	
Geographic atrophy with involvement of the macular center, or non-central geographic atrophy at least 350 μm in size n (%)	10 (10.1)	5 (16.7)	2 (20.0)	17 (12.2)	
Disciform scar n (%)	38 (38.4)	6 (18.2)	4 (40.0)	48 (34.6)	

AMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = retinal angiomatous proliferation

* Ten patients were not included in the above analysis: two patients were monocular and eight had undergone macular surgery or retinal detachment surgery in the fellow eye.

Small, drusen < 63 μm in diameter located within two disc diameters of the center of the macula; intermediate, drusen ≥ 63 μm and < 125 μm located within two disc diameters of the center of the macula; large, drusen ≥ 125 μm in diameter located within two disc diameters from the center of the macula.

1: Pearson's chi-squared test

TABLE 3. Characteristics of neovascular age-related macular degeneration

	Typical AMD	PCV	RAP	Total	p-value
Eyes n (%)	166 (62.6)	65 (24.5)	34 (12.8)	265 (100)	
Mean BCVA* logMAR ± SD	0.72 ± 0.49	0.64 ± 0.61	0.84 ± 0.54	0.71 ± 0.53	0.182 ¹
Fibrovascular PED n (%)	140 (84.3)	48 (73.8)	26 (76.5)	214 (80.7)	0.152 ²
Macular thickness** Mean ± SD	399 ± 134	320 ± 79.5	373 ± 103	376 ± 123	< 0.001 ³

AMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = retinal angiomatous proliferation; PED = pigment epithelial detachment; ICG = indocyanine green angiogram; SD = standard deviation

* BCVA = best-corrected visual acuity at the diagnostic visit. Decimal visual acuity was calculated in logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) units.

** Full macular thickness of the foveal subfield (μm)

1: F – analysis of variance (ANOVA); 2: Pearson's chi-squared test; 3: Kruskal Wallis

TABLE 4. Fluorescein angiography presentation in each neovascular age-related macular degeneration subtype

FA presentation	AMD subtype			Total	p-value
	Typical AMD	PCV	RAP		
Predominantly classic n (%)	24 (14.5)	1 (1.5)	2 (5.9)	27 (10.2)	0.008 ¹
Minimally classic n (%)	33 (19.9)	9 (13.8)	4 (11.8)	46 (17.4)	
Occult, not classic n (%)	109 (65.7)	55 (84.6)	28 (82.3)	192 (72.4)	
Total n (%)	166 (100)	65 (100)	34 (100)	265 (100)	

AMD = age-related macular degeneration; FA= fluorescein angiography; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; RAP= retinal angiomatous proliferation

1: Fisher`s exact test

TABLE 5. Proportion of polipoydal choroidal vasculopathy cases among patients with neovascular age-related macular degeneration

Authors, Year	No. of Patients	Population	PCV %
Yannuzzi et al., 1999	167	American	7.8
Ilginis et al., 2012	89	Scandinavian	8
Ladas et al., 2004	268	Greek	8.2
Coscas et al., 2014	90	French	8.9
Scassellati-Sforzolini et al., 2001	194	Italian	9.8
Current study	207	Brazilian	22.2
Wen et al., 2004	166	Chinese	22.3
Sho et al., 2003	418	Japanese	23.9
Byeon et al., 2008	321	Korean	24.6
Coscas et al., 2014	94	Japanese	47.9
Maruko et al., 2007	289	Japanese	54.7

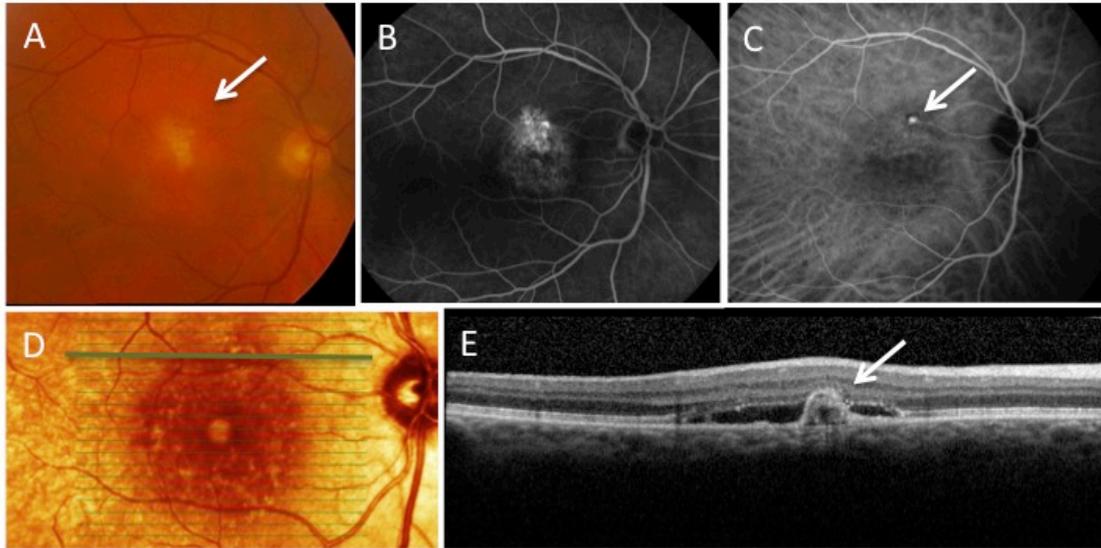
PCV = Polypoidal Choroidal Vasculopathy

TABLE 6. Proportion of retinal angiomatous proliferation cases among patients with neovascular age-related macular degeneration

Authors, Year	No. of Patients	Population	RAP %
Arai et al., 2003	530	Japanese	1.1
Liu et al., 2007	155	Chinese	4.5
Maruko et al., 2007	289	Japanese	4.5
Coscas et al., 2014	94	Japanese	5.3
Coscas et al., 2014	90	French	5.6
Current study	207	Brazilian	9.3
Yannuzzi et al., 2001	–	–	10 - 15
Cohen et al., 2007	207	French	15.1
George et al., 2010	184	Irish	21.7

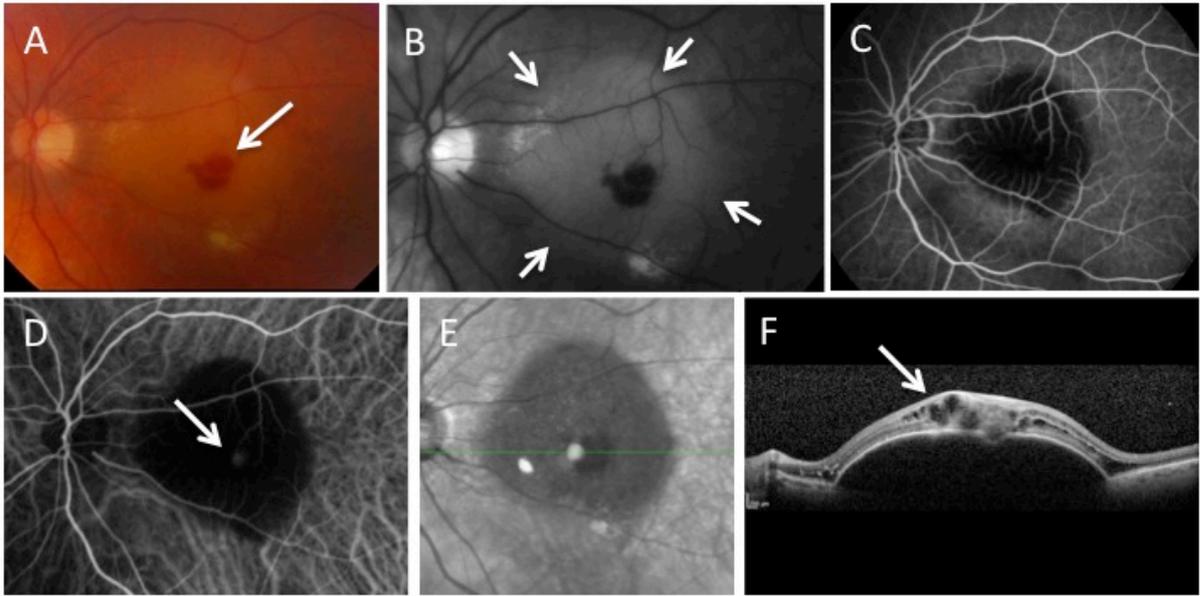
RAP = Retinal Angiomatous Proliferation

Figure 1 - Images from a 72-year-old man with polypoidal choroidal vasculopathy in the right eye at presentation.



(A) The color photograph shows a subretinal orange-red nodule in the superior macula (arrow). (B) The fluorescein angiogram reveals macular pinpoint hyperfluorescence, which is more intense in the upper region of the lesion (2' 37"). (C) An indocyanine green angiogram (2' 21") shows early focal hyperfluorescence with a hypofluorescent halo (arrow), which corresponds to the polypoidal lesion. (D and E) The optical coherence tomographic scan reveals an ogive-like pigment epithelium detachment (arrow). Subretinal fluid is adjacent to the polypoidal lesion

Figure 2 - Images from an 86-year-old man with retinal angiomatous proliferation in the left eye.



(A) The color photograph shows an intraretinal hemorrhage (arrow). (B) The red-free photograph reveals a large retinal pigment epithelial detachment (arrows). (C) The early phase fluorescein angiogram (42'') reveals a hypofluorescent area that corresponds to the pigment epithelial detachment (PED). (D) The indocyanine green angiogram (42'') shows a hot spot (arrow) in the middle of the hypofluorescent PED. (E) The infrared image shows a circular PED area and indicates the scan is analyzed by optical coherence tomography (OCT). (F) The OCT scan reveals a large serous PED with a discontinuity in the retinal pigment epithelium and cystic spaces (arrow), which correspond to intraretinal edema secondary to intraretinal neovascularization.

10 ANEXOS

10.1 COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Your submission to Ophthalmology 2014-1923



Ophthalmology Editorial Office (aaojournal@aao.org) [Add to contacts](#) 12/1/2014 |▶
To: fbragap@hotmail.com ✉

Ophthalmology Editorial Office
Dear Dr. Pereira,

Your submission entitled "Characteristics of neovascular age-related macular degeneration in Brazilian patients." has been entered into the online Editorial system of the AAO journal Ophthalmology and has been assigned the following manuscript number: 2014-1923.

If you submitted color figures with your manuscript, be aware that the first author receives one free page of color per year. Any additional pages will be charged to the author. Please review our policy as stated in the Guide for Authors.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System for the journal as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ophtha/>
Your username is: fbragap@hotmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/ophtha/automail_query.asp

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,
Ophthalmology

10.2 PREMIAÇÃO DO PRESENTE TRABALHO EM CONGRESSO MÉDICO

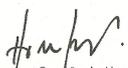


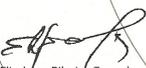
XXXIV
Congresso do
Hospital São Geraldo

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho "Características clínicas, angiográficas e tomográficas da Degeneração Macular Relacionada à Idade, forma exsudativa, em brasileiros," de autoria de Frederico Braga Pereira, Carlos Eduardo Reis Veloso e Márcio Bittar Nehemy, foi apresentado como Pôster e classificado em primeiro lugar da categoria, no XXXIV Congresso do Hospital São Geraldo, evento realizado no período de 30 de outubro a 01 de novembro de 2014 no Hotel Mercure Lourdes em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Belo Horizonte, 01 de novembro de 2014.


Dr. Homero Gusmão de Almeida
Presidente da Associação dos Ex-Residentes
e Estagiários do Hospital São Geraldo


Dr. Elisabete Ribeiro Gonçalves
Presidente da Comissão Científica

Realização



**10.3 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 05939112.5.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Márcio Bittar Nehemy
Depto. de Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de novembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Características da degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa, na população brasileira**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

10.4 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP) DO INSTITUTO DA VISÃO

Projeto : CAAE – 05939112.5.0000.5149

Interessado(a): Prof. Márcio Bittar Nehemy
Diretor Geral
Instituto da Visão – Hospital de Olhos

DECISÃO (parecer)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto da Visão aprovou , no dia 21 de Janeiro de 2014,o projeto de pesquisa intitulado “Características de Degeneração Macular Relacionada a Idade, forma exsudativa , na população brasileira”, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido.

O relatório Final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Dr. Carlos Eduardo dos Reis Veloso
Coordenador do CEP – Instituto da Visão