

David Leonardo Cruvinel Isaac

COMPARAÇÃO ENTRE O PERÍMETRO DE HIPERACUIDADE  
PREFERENCIAL E A TELA DE AMSLER EM DIFERENTES  
ESTÁGIOS DE DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À  
IDADE

Goiânia

2007



Universidade Federal de Goiás

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CONVÊNIO  
REDE CENTRO-OESTE (UnB, UFG, UFMS)**

COMPARAÇÃO ENTRE O PERÍMETRO DE HIPERACUIDADE  
PREFERENCIAL E A TELA DE AMSLER EM DIFERENTES  
ESTÁGIOS DE DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À  
IDADE

David Leonardo Cruvinel Isaac

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ávila

Goiânia

2007

David Leonardo Cruvinel Isaac

COMPARAÇÃO ENTRE O PERÍMETRO DE HIPERACUIDADE PREFERENCIAL  
E A TELA DE AMSLER EM DIFERENTES ESTÁGIOS DE DEGENERAÇÃO  
MACULAR RELACIONADA À IDADE

Tese apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde -  
Convênio Rede Centro-Oeste (UnB, UFG, UFMS),  
como requisito parcial para a obtenção do grau de  
Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Oftalmologia – Retina e Vítreo.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Marcos Ávila - Presidente  
Universidade Federal de Goiás

---

Prof. Dr. Jacó Lavinsky  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

---

Prof. Dr. Walter Y. Takahashi  
Universidade de São Paulo.

---

Prof. Dra. Maria Alves Barbosa  
Universidade Federal de Goiás

---

Prof. Dr. Marcelo Medeiros  
Universidade Federal de Goiás

Suplente:

---

Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos  
Universidade de Brasília

**À minha família.**

**Em especial à minha esposa Isabela;  
aos meus pais David e Niva; e à minha irmã Cristina.**

## **AGRADECIMENTOS:**

Ao Professor Doutor Marcos Ávila, Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Oftalmologia do Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás - CEROF, pela amizade, exemplo, orientações desde meus primeiros passos no aprendizado das doenças que acometem a retina e o vítreo e pela orientação neste trabalho.

Aos Professores Doutores Celmo Celso Porto, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Paulo César Veiga Jardim, ex-diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, pela criação deste programa de pós-graduação.

À Professora Doutora Maria Alves Barbosa, professora deste programa de pós-graduação, pela ajuda na realização das disciplinas e obtenção de créditos necessários para a defesa deste trabalho.

Aos oftalmologistas Arnaldo Cialdini, Alexandre Taleb, Ericka Freitas, Humberto Borges, José Ricardo Costa e Lívia Souza, amigos e membros do serviço de Retina e Vítreo do Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos (CBCO) e do Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) da Universidade Federal de Goiás, pelo apoio.

Aos residentes e estagiários em oftalmologia do CEROF - Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás, pela ajuda na seleção de pacientes que compuseram o grupo amostral.

Ao Doutor Régis Paulinelli, médico mastologista, pela indispensável orientação na análise estatística deste trabalho.

Ao Doutor Wener Passarinho Cella, médico oftalmologista, pela ajuda e sugestões durante a redação deste projeto de tese.

Ao Senhor Alberto Van Lima pela ajuda na confecção das gravuras utilizadas neste trabalho.

À Senhora Maria Clarice Oliveira Reis, técnica em fotografia ocular do CBCO, pela dedicação e realização das fotografias de fundo de olho e angiofluoresceinografias utilizadas neste trabalho.

## SUMÁRIO:

LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	01
1.2 FORMAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO.....	02
1.2.1 Angiofluoresceinografia.....	05
1.2.2 Video-angiografia digital com Indocianina Verde.....	06
1.2.3 Tomografia de Coerência Óptica.....	06
1.3 SINTOMAS.....	07
1.4 TRATAMENTO.....	08
1.5 MONITORAMENTO.....	10
1.5.1 Tela de Amsler.....	10
1.5.2 Perímetro de Hiperacuidade Preferencial .....	13
2. OBJETIVOS.....	19
3. METODOLOGIA.....	20
3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO.....	20
3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	20
3.2.1 Grupo de pacientes.....	20
3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	23
3.2.3 Aspectos éticos observados.....	24
3.3 COLETA DE DADOS (Exame Oftalmológico e Exames Complementares)..	24
3.3.1 Medida da Acuidade Visual.....	26
3.3.2 Teste com a Tela de Amsler.....	26
3.3.3 Teste com o PHP.....	27
3.3.4 Fotografias Aneritras, Coloridas e Angiofluoresceinografia.....	31

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4. RESULTADOS.....	34
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÕES.....	41
7. APÊNDICES.....	42
7.1 APÊNDICE 1: TCLE.....	42
7.2 APÊNDICE 2: PADRÃO PARA CLASSIFICAÇÃO DE CATARATA.....	46
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47



## LISTA DE ABREVIATURAS:

AF: Angiofluoresceinografia

AMD: do inglês, “Age-related Macular Degeneration”

ANOVA: Análise de variância

CA: Califórnia

CBCO: Centro Brasileiro de Cirurgia de Olhos

CEPMHA: Comitê de Ética em Pesquisa Médica, Humana e Animal

CI: do inglês, “Confidence Interval”

*AREDS*: do inglês “Age-related Eye Disease Study”

CEROF: Centro de Referência em Oftalmologia

cm: Centímetro

CNV: do inglês, “Choroidal Neovascularization”

DEP: Descolamento do Epitélio Pigmentado

DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade

EPR: Epitélio Pigmentado da Retina

et al: e outros

EUA: Estados Unidos da América

°: Grau

HC: Hospital das Clínicas

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de Confiança.

IL: Illinois

*MPS*: do inglês “Macular Photocoagulation Study”

MAVC: Melhor Acuidade Visual Corrigida

≥: Maior ou igual

**<: Menor**

**≤: Menor ou igual**

**TPMC: Teste Psicofísico Macular Computadorizado**

**µm: Micrômetros**

**ml: Mililitros**

**NVC: Neovascularização de Coróide**

**nº: Número**

**PHP: Perímetro de Hiperacuidade Preferencial**

**%: Por cento**

**PVG: Perda Visual Grave**

**PAR: Proliferação Angiomatosa de Retina**

**ROC: do inglês, “Receiver Operating Characteristic”**

**SPSS: do inglês, “Statistical Package for the Social Sciences”**

**TAP: do inglês, “Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy”**

**TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**TCO: Tomografia de Coerência Óptica**

**TFD: Terapia Fotodinâmica**

**UFG: Universidade Federal de Goiás**

**UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo**

**USA: do inglês, “United States of America”**

**VDIV: Videoangiografia Digital com Indocianina Verde**

**VIP: do inglês, “Verteporfin in Photodynamic Therapy Study”**

**VPC: Vasculopatia Polipoidal de Coróide**

**VTFI: Vazamento Tardio de Fonte Indeterminada**

## Resumo:

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) constitui a principal causa de cegueira legal no mundo ocidental, em faixas etárias superiores a 50 anos. A DMRI é classificada em forma não-neovascular e forma neovascular. Esta última caracteriza-se pela presença da neovascularização de coróide (NVC), sendo responsável por 80% dos casos de cegueira legal atribuídos à doença. A detecção precoce da NVC se faz necessária, uma vez que os tratamentos disponíveis para a doença apresentam melhores resultados quando empregados precocemente. Este estudo tem por objetivo comparar a utilização do Perímetro de Hiperacuidade Preferencial (Preview PHP; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia - EUA) com a tela de Amsler original, ambos métodos não invasivos, na detecção de NVC em pacientes com idade superior a 50 anos, sem doença retiniana ou portadores de diferentes estágios de degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Os pacientes incluídos no estudo foram classificados em grupos baseados na gravidade da DMRI e foram submetidos aos testes do PHP e da tela de Amsler. Para comparação entre os métodos foram determinadas a sensibilidade, especificidade e acurácia do PHP e da tela de Amsler. Convencionou-se como “Alta”: sensibilidade, especificidade e/ou acurácia, a observação de valores maiores ou iguais a 80%, todos com intervalo de confiança de 95%. Determinou-se como “Baixa”: sensibilidade, especificidade e/ou acurácia, a observação de resultados menores que 80%. Sessenta e cinco pacientes (65 olhos) foram analisados estatisticamente. A sensibilidade de detecção de NVC foi de 70% pela tela de Amsler (95% intervalo de confiança [IC], 58,9%-81,1%) e 90% pelo PHP (95% IC, 82,7%-97,3%), enquanto a especificidade da tela de Amsler foi de 85,5% (95% IC, 76,9%-94,1%) e do PHP 81,8% (95% IC, 74,4-91,2%). A acurácia da tela de Amsler foi de 77,7% (95% IC, 60,1%-95,4%) e do PHP de 85,9% (95% IC, 73,5%-98,4). O PHP apresentou maior sensibilidade que a tela de Amsler (estatisticamente significativa). Não houve diferença estatística na especificidade e acurácia entre os métodos. O PHP apresenta maior sensibilidade que a tela de Amsler original na detecção de NVC entre pacientes com idade superior a 50 anos e é um método mais eficaz no monitoramento de pacientes com DMRI. O PHP apresentou alta sensibilidade, alta especificidade e alta acurácia no diagnóstico de NVC secundária à DMRI. A tela de Amsler apresentou alta especificidade e baixa sensibilidade e acurácia no diagnóstico de NVC no grupo de pacientes com idade maior que 50 anos, com diferentes estágios de gravidade da DMRI.

**Palavras-chave:** degeneração macular, neovascularização coroidal, técnicas de diagnóstico oftalmológico, cegueira/prevenção e controle, mácula lútea/patologia.

**Abstract:**

Age-related macular degeneration (AMD) is the major cause of blindness in the Western world, among people with 50 years of age or older. AMD is classified in nonexudative AMD and neovascular AMD. The neovascular mainstay is the presence of Choroidal neovascularization (CNV), and it is responsible for 80% of the cases of legal blindness secondary to the disease. The need for early detection is supported by studies that shown that current treatments are associated with better results when the diagnose is precocius. This study has the purpose of compare the use of Preferential Hyperacuity Perimeter (Preview PHP; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) with the original Amsler grid, both non-invasive methods, in the detection of choroidal neovascularization (CNV) in patients older than 50 years, without retinal disease or different stages of age-related macular degeneration (AMD). Included patients were classified into groups, based on the severity of the AMD and underwent PHP and Amsler grid testing. "High" sensitivity, specificity and/or accuracy of a method were defined as the observation of a value of equal or higher than 80%, with confidence interval of 95%. "Low" sensitivity, specificity and/or accuracy was defined as the observation of a value of less than 80%. Sixty-five patients (65 eyes) were analyzed statistically. The sensitivity of detection of CNV was 70% by the Amsler grid (95% confidence interval [CI], 58.9%-81.1%) and 90% by the PHP (95% CI, 82.7%-97.3%) and the specificity of the Amsler grid was 85.5% (95% CI, 76.9%-94.1%) and the PHP 81.8% (95% CI, 74.4-91.2%). The accuracy of Amsler grid was 77.7% (95% CI, 60.1%-95.4%) and the accuracy of PHP was 85.9% (95% CI, 73.5%-98.4). The PHP has shown higher sensitivity than the Amsler grid (statistically significant). There was no statistical difference in the specificity and accuracy between both methods. The PHP has greater sensitivity than the Amsler grid in the detection of CNV among patients over 50 years of age and is a more efficient method for monitoring patients with AMD. The PHP has shown to have high sensitivity, high specificity and high accuracy in the diagnosis of CNV. The Amsler grid has shown high specificity and low sensitivity and accuracy.

**Key-words:** macular degeneration, choroidal neovascularization, diagnostic techniques/ophthalmological, blindness/prevention and control, macula lutea.

## **1. INTRODUÇÃO:**

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA:**

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) constitui a principal causa de cegueira legal no mundo ocidental, em faixas etárias superiores a 50 anos. (LEIBOWITZ et al, 1980; KLEIN et al, 1997; KLAVER et al, 1998; WANG et al, 2000). Estima-se que nos Estados Unidos 18% da população com idade entre 65 e 74 anos e 30% da população com idade superior a 74 anos apresentem algum estágio de DMRI (KLEIN et al, 1992).

A DMRI atinge mais freqüentemente a retina de indivíduos caucasianos (FRIEDMAN et al, 1999), observando-se prevalência, nas formas intermediária e avançada, de 16,39% em pessoas com mais de 80 anos, enquanto em negros a freqüência observada é menor (2,44%) (FRIEDMAN et al, 2002). Ainda segundo Friedman et al, em análise conjunta de relevantes estudos populacionais, existem aproximadamente 1,7 milhão de norte-americanos, 3,5 milhões de europeus e 130.000 australianos portadores de DMRI intermediária ou avançada. Devido ao aumento da população e envelhecimento populacional calcula-se um aumento nos casos de DMRI no Estados Unidos de 2,7 milhões em 1970 para 7,5 milhões em 2030 (HYMAN et al 1983).

No Brasil, segundo dados do último recenseamento, a população é composta por 54% de caucasianos. Esta observação, associada ao aumento da expectativa de vida e ao aumento relativo da população com idade superior a 50 anos (aproximadamente 27 milhões de pessoas) (IBGE, 2000), seriam responsáveis por um provável aumento na prevalência da DMRI, mesmo que não exista estudo de base populacional que avalie o real o impacto desta doença no Brasil.

Além da idade e da raça branca; diversos são os fatores de risco possivelmente implicados no desenvolvimento e progressão da DMRI. Tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, ingesta lipídica aumentada, exposição excessiva à luz solar, cirurgia de catarata, entre outros, são citados por um ou mais estudos, sendo o tabagismo um ponto comum à maior parte deles (VINGERLING et al, 1996; THE EYE DISEASE CASE–CONTROL STUDY GROUP, 1997; AREDS REPORT N° 3, 2000; SMITH et al, 2001; SEDDON et al, 2001; KLEIN et al, 2002-a; KLEIN et al, 2002-b; VAN LEEUVEN et al 2003; SEEDON et al, 2003; AREDS REPORT N° 19, 2005).

## **1.2 FORMAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO:**

A DMRI é classificada em 2 tipos principais: DMRI não-neovascular (seca ou atrófica) e DMRI neovascular (úmida ou exsudativa) (BIRD et al, 1995).

A DMRI não-neovascular caracteriza-se pela presença de anormalidades ao nível do epitélio pigmentado da retina (EPR) e da membrana de Bruch. Destas alterações destacam-se as drusas, o mais característico achado clínico da DMRI (GASS, 1972), constituídas por depósitos brancos ou levemente amarelados e discretamente elevados, localizados entre o EPR e a membrana de Bruch (Figuras 1 e 2).

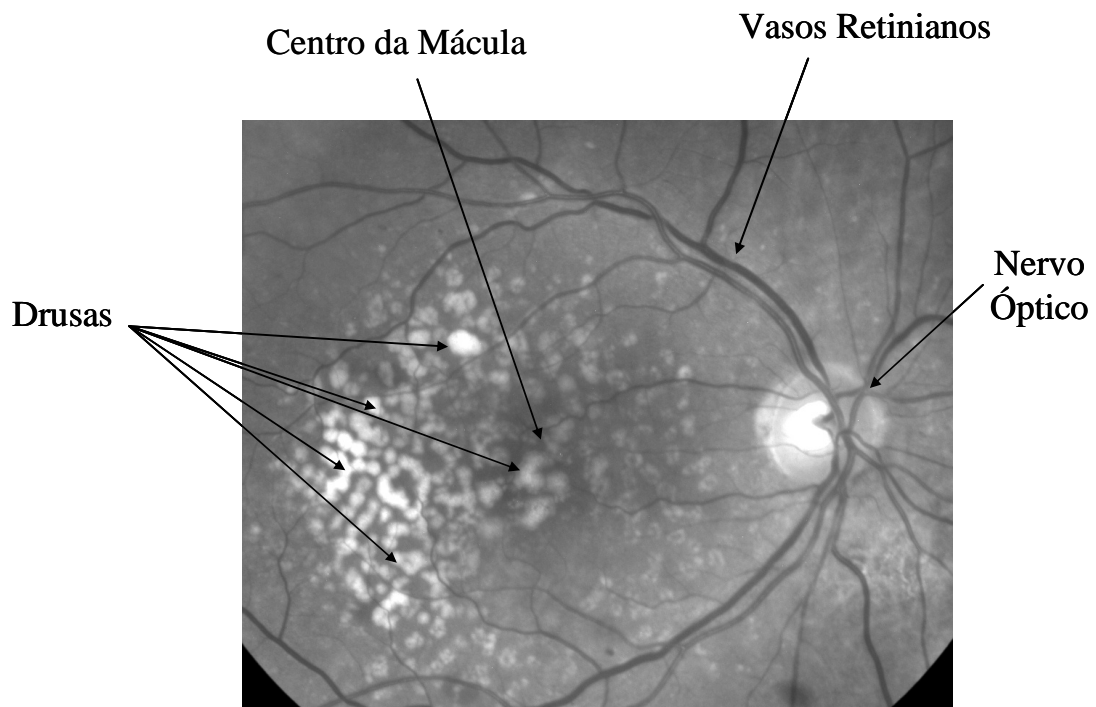


Figura 1 - Fotografia aneritra do olho direito de paciente do sexo masculino, portador de DMRI não-neovascular. (Paciente NDN, 70 anos, grupo DMRI *intermediária*).

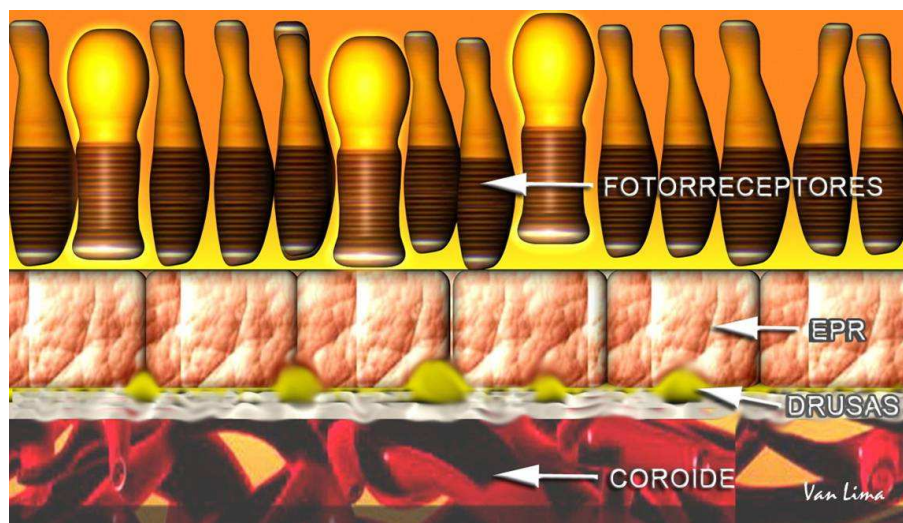


Figura 2 - Desenho esquemático mostrando a disposição das drusas em relação à retina e coróide.

Além das drusas podem ser observadas outras alterações como áreas de atrofia do EPR (atrofia geográfica) e/ou áreas focais de hiperpigmentação do EPR (BRESSLER & ROSBERGER, 1999). A forma não-neovascular compreende 90% do total de casos de DMRI (FERRIS III, 1983). No entanto, apesar de mais prevalente, é responsável por somente 20% dos casos de cegueira legal atribuídos à doença (FERRIS III et al, 1984). As drusas, isoladamente, apesar de estarem menos relacionadas à perda visual significativa podem contribuir para a disfunção macular com a diminuição da sensibilidade ao contraste e ao campo visual (MIDENA et al, 1994; FRENNESSON et al, 1995).

A DMRI neovascular caracteriza-se, por sua vez, pelo crescimento de neovasos de coróide (NVC), para a região localizada abaixo do EPR ou para o espaço virtual compreendido entre o EPR e a retina neuro-sensorial (Figura 3).

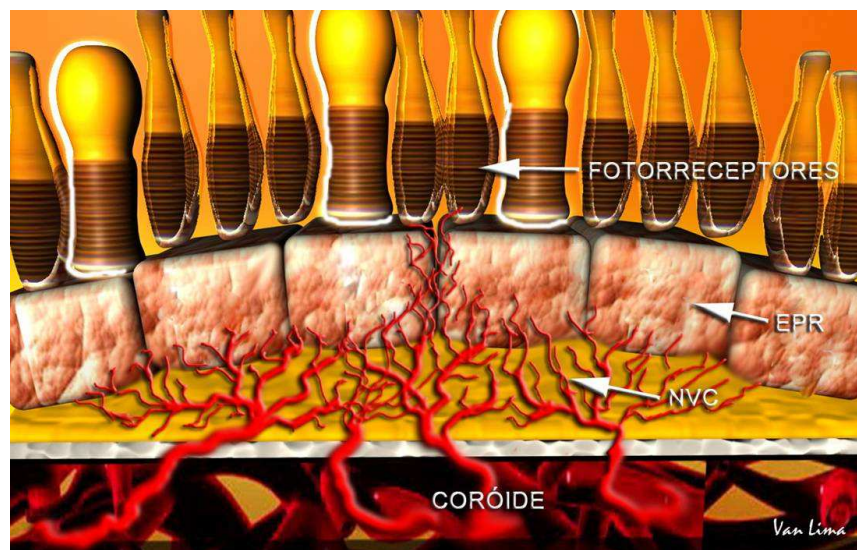


Figura 3 - Desenho esquemático mostrando o desenvolvimento de neovascularização coróide (NVC).

Os principais exames de imagem para o diagnóstico e caracterização da DMRI neovascular são a angiofluoresceinografia (AF), a video-angiografia digital com indocianina verde (VDIV) e a tomografia de coerência óptica (TCO).



### **1.2.1. Angiofluoresceinografia:**

A angiofluoresceinografia (AF) (NOVOTNY & ALVIS, 1961) é o método diagnóstico de escolha para o diagnóstico e caracterização da NVC. Consiste no estudo do EPR e da circulação retiniana por meio da captação da fluorescência emitida por um corante injetado previamente em veia periférica (fluoresceína sódica). De acordo com o padrão angiofluoresceinográfico, determinado pela disposição da NVC em relação à retina e à coróide, classificaram-se as NVC em Clássicas ou Ocultas (MPS, 1986; MPS, 1991-a). Determinou-se como Clássica a NVC com delimitação de todo o complexo neovascular à AF e como Oculta aquela cujos limites eram obscurecidos pela presença de Descolamento de Epitélio Pigmentado (DEP), sangue espesso ou múltiplos pontos de vazamento tardio (Vazamento Tardio de Fonte Indeterminada - VTFI). Ainda, decreveram-se as NVC como extrafoveal, justafoveal ou subfoveal, de acordo com a proximidade do centro da fóvea. Mais recentemente adicionou-se a estes termos: NVC predominantemente clássica e NVC minimamente clássica, de acordo com o percentual de componente “Clássico” da NVC à angiofluoresceinografia (TAP 1, 1999). Duas outras modalidades de NVC, associadas à senectude, foram descritas: a Proliferação Angiomatosa de Retina (PAR) (YANNUZZI et al, 2001) e a Vasculopatia Polipoidal de Coróide (VPC) (STERN et al, 1985; YANNUZZI et al, 1990; COSTA et al, 2005). No entanto não há ainda fundamentos suficientes que permitam agrupá-las aos subtipos previamente descritos de NVC secundária à DMRI ou enquadrá-las como diferentes tipos de neovascularização.

### **1.2.2 Video-angiografia Digital com Indocianina Verde:**

A video-angiografia digital com indocianina verde (VDIV) é outro método de utilidade no diagnóstico da DMRI neovascular. Esta modalidade diagnóstica permite o estudo detalhado da circulação da coróide, complementando a angiofluoresceinografia, sobretudo em casos de NVC ocultas, responsáveis por até 87% dos casos de DMRI exsudativa (ÁVILA et al, 2000). Por meio da VDIV consegue-se, em até 50% das vezes, identificar a NVC oculta, em toda sua extensão (ÁVILA, 1997). Permite ainda, a caracterização do padrão de vazamento da NVC (placa ou mancha quente) e caracterização do tipo de neovascularização: secundária à DMRI, PAR e VPC (FERNANDES et al, 2002).

### **1.2.3 Tomografia de Coerência Óptica:**

A tomografia de coerência óptica (TCO) foi desenvolvida a partir dos trabalhos de HUANG et al (1991) e HEE et al (1995,1998). Introduzida na prática oftalmológica, a TCO consolidou-se como importante exame complementar, devido à possibilidade de se estudar a anatomia retiniana, por meio de cortes seccionais e de forma não invasiva. A TCO ofereceu importante auxílio no diagnóstico e acompanhamento da DMRI, especialmente se combinada à angiofluoresceinografia. Na DMRI neovascular, permite a caracterização anatômica de edema retiniano, descolamentos de retina neuro-sensorial e do EPR, além da possibilidade de avaliação da atividade da NVC em pacientes com membranas antigas e com componente fibrótico, nas quais a caracterização de atividade é dificultada à AF, devido ao borramento (“staining”) observado em grande parte destas NVC (ÁVILA et al, 2006).

### 1.3 SINTOMAS:

Os principais sintomas associados à NVC vão desde metamorfopsia (visão distorcida), escotomas centrais ou paracentrais, até mesmo a baixa visual abrupta. (BRESSLER et al, 1987; BRESSLER et al, 1988). Dados do “Macular Photocoagulation Study” demonstraram a história natural da NVC secundária à DMRI. Em 5 anos, 62% dos pacientes com NVC extrafoveal (MPS, 1991-b) e 65% daqueles com NVC justafoveal experimentaram Perda Visual Grave (PVG - definida pelo MPS como a perda da capacidade de identificação de letras em 6 ou mais linhas de acuidade visual, ou o correspondente a 30 letras, em uma tabela específica) (MPS, 1994-a). Em pacientes com NVC subfoveal 55-65% apresentaram probabilidade de evolução para Perda Visual Grave (PVG) (MPS, 1994-b), na maior parte das vezes com a formação final de cicatriz fibrótica sub-retiniana.

A forma neovascular ocorre em 10% dos casos de DMRI (FERRIS III, 1983), entretanto, é responsável por 80% dos casos de cegueira legal atribuídos à doença (FERRIS III et al, 1984). A forma não-neovascular, apesar de menos relacionada à PVG, pode freqüentemente representar um estágio inicial da doença, passível de evolução para a forma neovascular. Em pacientes com drusas em ambos os olhos, o risco em 3 anos, do surgimento de NVC é estimado em 18% em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (HOLZ et al, 1994). Em pacientes que apresentaram NVC no olho contralateral, o risco de NVC no olho não afetado varia de 43 a 60% em 5 anos (MPS, 1997; AREDS REPORT N° 8, 2001).

#### 1.4 TRATAMENTO:

Diversos tratamentos foram propostos, nas últimas décadas, para a DMRI neovascular. Apesar de eventual entusiasmo ao surgimento de uma nova forma terapêutica, apenas uma pequena parcela dos estudos iniciados mostrou eficácia no tratamento da NVC secundária à DMRI. A fotocoagulação retiniana com laser térmico teve sua eficácia comprovada através do MPS – “Macular Photocoagulation Study”, uma série de publicações ao longo de aproximadamente duas décadas (MPS, 1986; MPS, 1991-c). Posteriormente a terapia fotodinâmica com verteporfirina (TFD) foi confirmada como tratamento seletivo para NVC secundárias à DMRI e alta miopia, com preservação do tecido retiniano subjacente (TAP REPORT 1, 1999; TAP REPORT 2, 2001; VIP 1, 2001). Apesar de eficazes, as duas modalidades terapêuticas apresentam limitações, quando comparados ao pequeno grupo de pacientes comprovadamente beneficiados; ou seja, aqueles que apresentam membranas clássicas e predominantemente clássicas. Recentemente estendeu-se a recomendação de TFD a pacientes com NVC minimamente clássicas e ocultas, em algumas circunstâncias (VERTEPORFIN ROUNDTABLE PARTICIPANTS, 2005). Resultados importantes, da associação da terapia fotodinâmica com corticosteróides de ação antiangiogênica, como o acetato de triancinolona, têm sido obtidos e reportados (SPAIDE et al, 2005; ÁVILA et al, 2005).

A farmacoterapia antiangiogênica para DMRI tem se mostrado promissora, com a recente aprovação para uso do pegaptanib sódico e do ranibizumab (GRAGOUDAS et al, 2004; MICHAELS & ROSENFELD, 2005; ROSENFELD et al, 2006). O acetato de anecortave (D’AMICO, 2003), estudado inicialmente para o tratamento da DMRI neovascular é atualmente investigado em ensaios clínicos que buscam evitar a progressão para a forma neovascular em pacientes com forma neovascular no olho contralateral.

Diversas drogas e regimes terapêuticos combinados continuam sob investigação e

algumas delas têm demonstrado excelentes resultados em uso experimental, como o bevacizumab (SPAIDE et al, 2006; HEIER et al, 2006; COSTA et al, 2006).

A DMRI não-neovascular, apesar de menos relacionada à perda da visão central, é também motivo de estudos, principalmente na tentativa de se identificar meios que evitem a progressão da doença para a atrofia geográfica ou para a forma neovascular. Podemos citar assim a plasmaférese (“Rheopheresis”) (PULIDO, 2002; PULIDO et al, 2005) e a fotocoagulação profilática (FRENNESSON et al, 1998; OLK et al, 1999). Em ambas modalidades terapêuticas, foi demonstrado benefício tanto na redução das alterações fundoscópicas quanto na melhora da acuidade visual. No entanto, estudos controlados, multicêntricos e com maior número de pacientes são necessários para avaliar a real eficácia da fotocoagulação profilática, enquanto a plasmaférese requer maior aceitação da classe oftalmológica, a despeito de sua utilização no Canadá e em alguns países da Europa.

O “estresse oxidativo” é considerado um dos possíveis fatores envolvidos na patogenia da DMRI (YOUNG, 1988; BEATTY et al, 2000). Com base neste conceito, o uso de antioxidantes, tornou-se comum no manejo desta enfermidade, mesmo sem a requerida comprovação científica (SPERDUTO et al, 1990). Um estudo multicêntrico acompanhou 3640 indivíduos portadores de DMRI por seis anos e constatou o benefício do uso de vitaminas e antioxidantes, em dosagens específicas, conseguindo assim redução na progressão da DMRI para a forma neovascular em 25% dos casos (AREDS REPORT Nº 8, 2001). O AREDS classificou ainda os pacientes em categorias com base em achados prévios de BRESSLER (1990) e apontou aqueles que apresentam maior risco de progressão para a forma neovascular e benefício do uso de complexos vitamínicos.

## **1.5 MONITORAMENTO:**

Diversos métodos têm sido postulados para o monitoramento, o diagnóstico precoce e o acompanhamento da DMRI e demais doenças maculares. Dentre estes, pode-se citar a tela de Amsler, a fotografia estereoscópica (AREDS REPORT no.6, 2001), a fotografia digital não-estereoscópica (PIRBHAI et al, 2005), a perimetria entóptica por laser de rastreamento (FREEMAN et al, 2004), o oftalmoscópio de rastreamento a laser (ISHIKO et al, 2002) e o teste de sensibilidade ao contraste (STANGOS et al, 1995).

### **1.5.1 Tela de Amsler:**

A tela de Amsler é um método de diagnóstico, não invasivo, há muito introduzido na prática oftalmológica (AMSLER, 1947). Destina-se ao estudo e monitoramento da função macular, através da observação cuidadosa de telas quadriculadas. Amsler disponibilizou sete modelos de telas, com pequenas variações de desenho e cor (AMSLER, 1947; 1978). A tela de número 1 (grade branca sobre fundo preto) é a mais difundida e utilizada no monitoramento de afecções maculares, sobretudo na DMRI (FINE, 1985; FINE et al, 1986), sendo referida freqüentemente como “tela de Amsler original” (ZAIDI et al, 2004; AUGUSTIN et al, 2005).

A tela de Amsler original consiste em uma grade de linhas brancas, medindo 10 x 10 cm e contendo 400 quadrados de 5 x 5mm, e um ponto branco central impressos sobre um papel fosco, de cor preta (Figura 4).

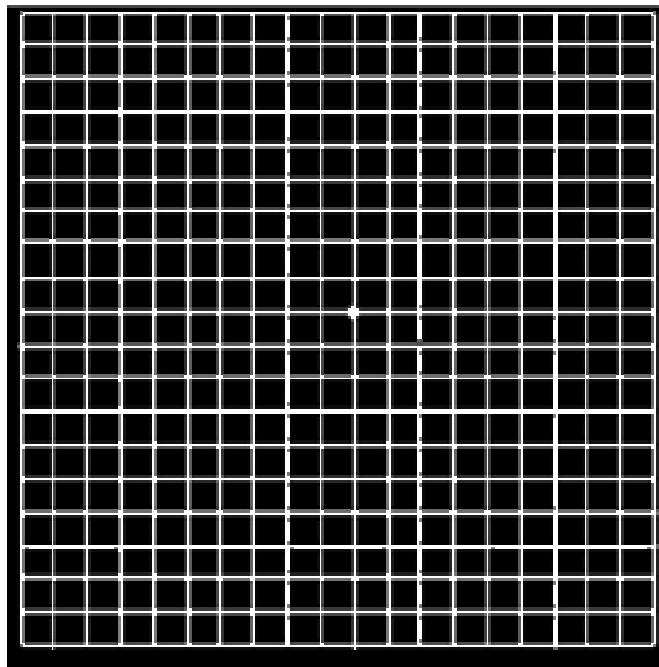


Figura 4 - Tela de Amsler original. (Fonte: autor)

Deve ser apresentada a uma distância de 33cm do olho do paciente (um olho por vez), com iluminação ambiente adequada e correta adição para perto à sua refração para longe. Sua área corresponde a um ângulo de 20° da superfície macular estimulada. AMSLER (1949, 1953) postulou que doenças maculares manifestar-se-iam inicialmente com sintomas subjetivos, antes que sinais objetivos da doença fossem evidenciados. Através de sua observação identificam-se sintomas que vão de metamorfopsia, isto é a percepção distorcida da imagem vista, a escotomas (manchas escuras no campo visual). Nas Figuras 5 e 6 observa-se, respectivamente, a simulação de metamorfopsia e escotoma, passíveis de serem observados durante o teste com a tela de Amsler.

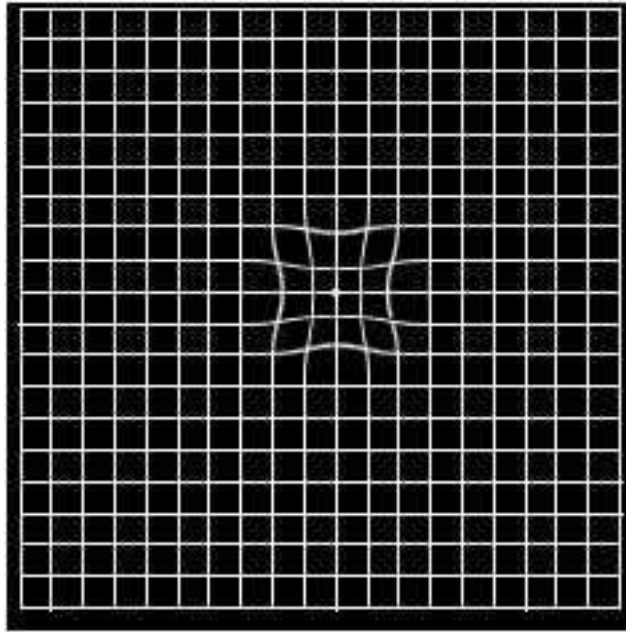


Figura 5 – Figura mostrando simulação de possível percepção de metamorfopsia central.

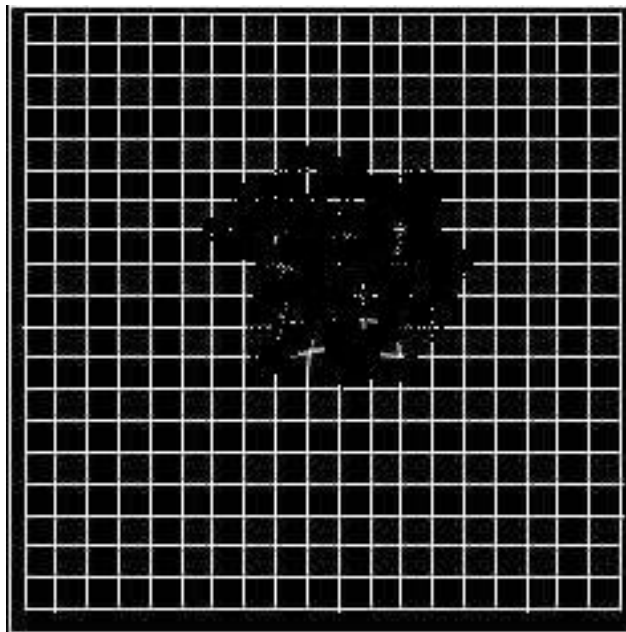


Figura 6 – Figura mostrando simulação de possível percepção de escotoma central.

Apesar de ser um teste portátil, economicamente acessível e de fácil execução, estudos questionam sua confiabilidade como ferramenta diagnóstica, devido desde o fenômeno de complementação cortical até mesmo a questionamentos sobre a sensibilidade



do método (ROY, 1985; WALL & SADUN, 1986; SCHUCHARD, 1993; ACHARD et al, 1995; ZAIDI et al, 2004).

Recentemente propagou-se o uso de tela diagnóstica com as mesmas proporções da tela de Amsler, com linhas pretas sobre um anteparo branco. Esta tem sido amplamente difundida na prática clínica, distribuída por laboratórios ou disponibilizada em meios eletrônicos. Presume-se que seria manufaturada com maior facilidade, explicando-se assim sua rápida popularização. Apesar de mais facilmente disponibilizada, estudos recentes demonstraram sua menor sensibilidade se comparada à tela original (CHESNUT et al, 2002; AUGUSTIN et al, 2005).

### **1.5.2 Perímetro de Hiperacuidade Preferencial – PHP**

LOEWENSTEIN et al (2003) descreveram pela primeira vez o uso do Teste Psico-físico Macular Computadorizado (TPMC) no monitoramento de pacientes portadores de DMRI. Este teste foi idealizado como ferramenta para diagnóstico precoce e acompanhamento de pacientes com DMRI. Neste estudo foi evidenciado que o TPMC é mais sensível que a tela de Amsler modificada (grade preta sobre fundo branco) na detecção de alterações relacionadas à DMRI, tanto na DMRI neovascular e DMRI não-neovascular.

GOLDENSTEIN et al (2005), em estudo multicêntrico, avaliaram o mesmo princípio diagnóstico, agora renomeado Perímetro de Hiperacuidade Preferencial (PHP) (Figura 7). Este método diagnóstico, não invasivo, foi comparado à tela de Amsler modificada em pacientes com diversos estágios de DMRI. Observou-se maior sensibilidade com o uso do PHP que a tela de Amsler modificada. Em pacientes com DMRI neovascular o índice de positividade do PHP foi de 100% contra 53% da tela de Amsler, sendo ainda 96% contra 44% em atrofia geográfica, 70% contra 20% em DMRI

intermediária, 41% contra 8% em DMRI inicial e 18% contra 0% em pacientes sem DMRI. Apesar de mais sensível que a tela de Amsler, o PHP evidenciou 18% de falsos positivos em pacientes normais.

ALSTER et al (2005) demonstraram a alta sensibilidade e especificidade do método na diferenciação entre pacientes com DMRI intermediária e NVC de início recente. Recentemente, KAMPMEIER et al (2006) compararam a tela de Amsler ao PHP em diferentes estágios de DMRI. Neste estudo, obtiveram-se resultados semelhantes de percepção de metamorfopsia, entre os grupos, tendo sido demonstrada maior sensibilidade do PHP em relação à tela de Amsler, nos grupos de atrofia geográfica e DMRI neovascular. Não há, entretanto, referência ao tipo de tela utilizada por KAMPMEIER et al (2006).



Figura 7 - Perímetro de Hiperacuidade Preferencial (PHP).

Recentemente disponibilizado comercialmente, o Perímetro de Hiperacuidade Preferencial - PHP (Notal Vision, Zeiss Humphrey Systems, San Leandro, CA, EUA) baseia-se no fenômeno visual da hiperacuidade de Vernier, isto é, a capacidade de se

perceber uma mínima diferença na localização de dois ou mais estímulos visuais (WESTHEIMER, 1979; ENOCH et al, 1984). Desta maneira o PHP se propõe a testar o campo visual central e proporcionar a detecção precoce da DMRI neovascular por meio da avaliação de 500 pontos, testados sob a forma da apresentação de 46 a 102 linhas tracejadas (GOLDSTEIN et al, 2005) (Figura 8).

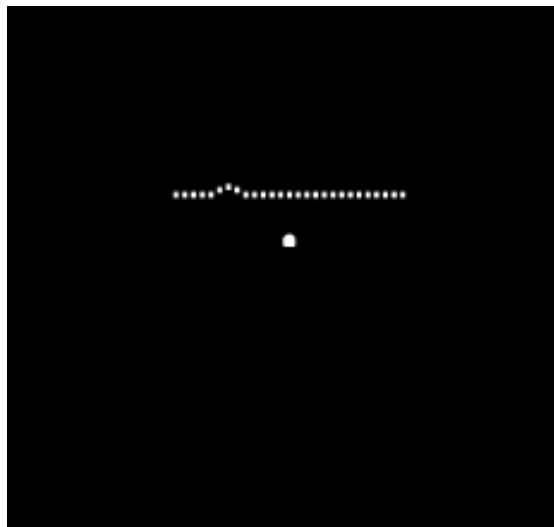


Figura 8 - Desenho esquemático mostrando simulação da apresentação de um estímulo na tela do PHP. O ponto branco central representa o ponto de fixação. (Fonte: autor).

Estas linhas tracejadas são dotadas de distorção e são apresentadas de maneira aparentemente aleatória. Um ponto de fixação móvel mantém a fixação do paciente. Para que a fixação seja mantida e a reprodutibilidade do exame, satisfatória, determinou-se como 20/160 a acuidade visual mínima necessária para sua realização (ALSTER et al, 2005; GOLDSTEIN et al, 2005). O teste do PHP inicia-se após breve tutorial e saneamento de dúvidas, sendo solicitado ao paciente que toque a tela no ponto exato onde foi vista a distorção na linha apresentada (Figura 9).



Figura 9 - Paciente sendo submetido ao teste do PHP. (Fonte: autor)

Após o término da apresentação dos estímulos, o programa de computação, desenvolvido pelo fabricante do aparelho comercialmente disponível, compara a intensidade dos defeitos encontrados a um banco de dados. O resultado do teste indica *Yes* (sim) ou *No* (não) para a presumida detecção de NVC no paciente testado (ALSTER et al, 2005) (Figura 10). Por meio do resultado impresso são disponibilizados os valores de falso-positivos e falso-negativos obtidos e que, após análise em tabela desenvolvida pelo fabricante, determinam o grau de confiabilidade do exame realizado (ver Seção 3, Metodologia, páginas 28 a 30).

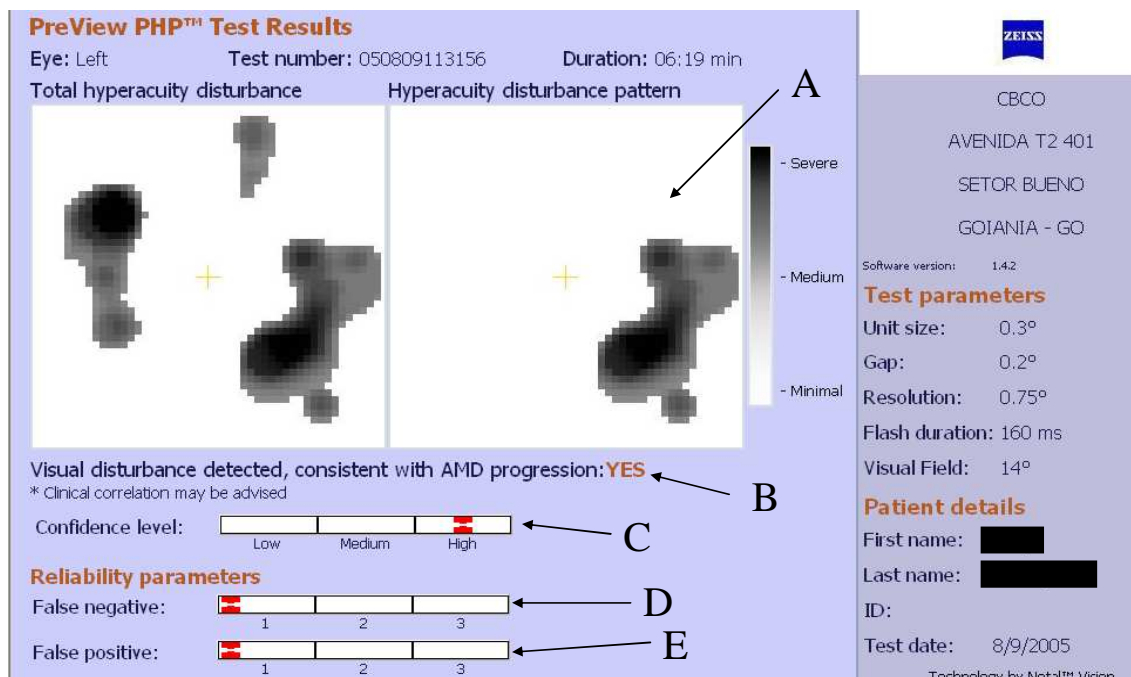


Figura 10 – Resultado de teste do PHP do olho esquerdo de paciente do grupo *DMRI neovascular* (DFA, 70 anos, sexo feminino). **A**: Gráfico de tons cinza, através do qual observa-se o padrão de metamorfopsia detectado (escotoma). **B**: Resultado de análise programa de computação do PHP, onde observa-se o resultado “YES” (SIM), referente à presumida detecção de NVC. **C**: Nível de Confiabilidade inicial (*Low*: baixa, *Medium*: média, *High*: alta). **D**: Valor de falso-negativos. **E**: Valor de falso-positivos. Os valores de falso-negativos e falso-positivos são classificados em um intervalo de 1 a 3, em ordem crescente.

Não existe na literatura trabalho que compare o PHP com a tela de Amsler original, mais sensível, como demonstrado por AUGUSTIN et al (2005). Acredita-se que a tela de Amsler, mesmo sendo um método pouco sensível de avaliação da função macular, tem no seu formato original aquele com maior sensibilidade e valor diagnóstico (LOEWENSTEIN, 2005).

Com o avanço nos tratamentos disponíveis para a DMRI neovascular e o comprovado benefício na utilização de vitaminas e antioxidantes (AREDS REPORT N° 8, 2001), o diagnóstico precoce e monitorização dos pacientes tornaram-se muito importantes, uma vez que os tratamentos disponíveis demonstraram ter maior eficácia em

pacientes cuja doença é diagnosticada precocemente (TAP AND VIP report nº 1, 2003, GRAGOUDAS et al, 2004; MICHAELS & ROSENFELD, 2005; ROSENFELD et al, 2006).

Por se tratar de teste psico-físico, dois equipamentos de PHP foram disponibilizados pelo fabricante a duas universidades brasileiras (Universidade Federal de Goiás - UFG e Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP), para a avaliação de pacientes em nosso meio.

Este estudo propõe, de forma inédita na literatura, uma comparação entre o Perímetro de Hiperacuidade Preferencial e a tela de Amsler original em pacientes maiores que 50 anos de idade, portadores ou não de degeneração macular relacionada à idade.

## **2. OBJETIVOS:**

1. Avaliar a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do Perímetro de Hiperacuidade Preferencial e da tela de Amsler original, como métodos de diagnóstico de neovascularização de coróide em pacientes com degeneração macular relacionada à idade.
2. Comparar os achados da tela de Amsler original com os do Perímetro de Hiperacuidade Preferencial, em pacientes com idade superior a 50 anos, sem doença retiniana ou portadores de diferentes estágios de DMRI.

### **3. METODOLOGIA:**

#### **3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO:**

Estudo prospectivo, analítico-descritivo, em corte transversal, realizado no Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) da Universidade Federal de Goiás – UFG (Goiânia, Brasil) entre 1º de junho de 2005 e 5 maio de 2006.

#### **3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO:**

Os pacientes foram considerados para a realização dos testes após observação dos critérios de inclusão/exclusão. Destes, seriam ainda excluídos da amostra pacientes que apresentassem: discordância na classificação dos grupos propostos e testes não confiáveis do PHP.

##### **3.2.1 Grupo de Pacientes:**

Os pacientes foram classificados nos seguintes grupos:

- *sem DMRI* (Figura 11),
- *DMRI leve* (Figura 12),
- *DMRI intermediária* (Figura 13),
- *DMRI neovascular* (Figura 14).

A classificação aqui empregada foi modificada e adaptada a partir das definições utilizadas no estudo AREDS nº 8 (2001) (Quadro 1).



Quadro 1 – Grupos de Pacientes:

Grupo	Definição
Sem DMRI	Menos que 5 drusas pequenas ( $<63\mu\text{m}$ ) dentro de $3000\mu\text{m}$ do centro da fóvea no olho estudado.
DMRI leve	Mais de 5 drusas pequenas e qualquer drusa de tamanho intermediário ( $\geq 63\mu\text{m}$ e $\leq 125\mu\text{m}$ ) dentro de $3000\mu\text{m}$ do centro da fóvea no olho estudado.
DMRI intermediária	Mais de 5 drusas de tamanho intermediário e qualquer drusa grande ( $\geq 125\mu\text{m}$ ) dentro de $3000\mu\text{m}$ do centro da fóvea no olho estudado.
DMRI neovascular	NVC ativa com menos que 50% de componente fibrótico e acuidade visual $\geq 20/160$ .



Figura 11 - Fotografia anérita do olho direito de paciente do Grupo *sem DMRI* (MJS, 61 anos, sexo masculino). Observa-se pólo posterior normal sem drusas ou outras alterações na mácula.

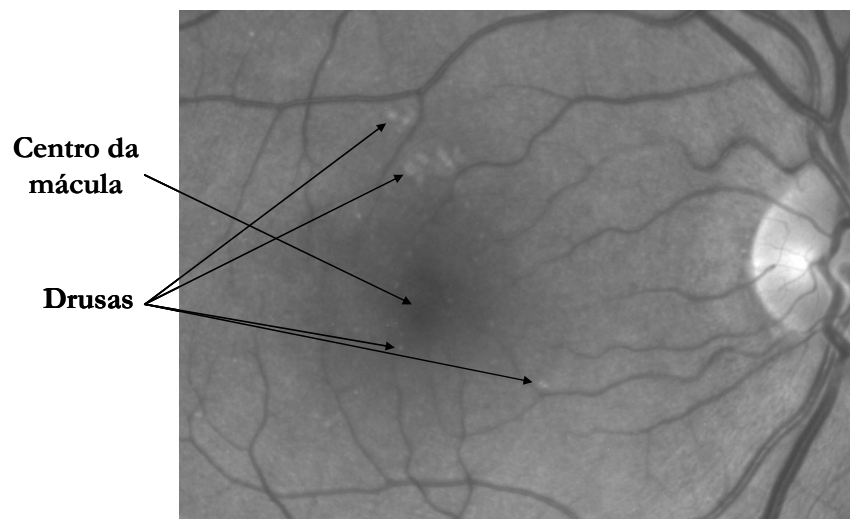


Figura 12 - Fotografia anetrta do olho direito de paciente do Grupo *DMRI leve* (JES, 65 anos, sexo feminino) (Fotografia ampliada para melhor evidênciação das drusas maculares, indicadas por setas).

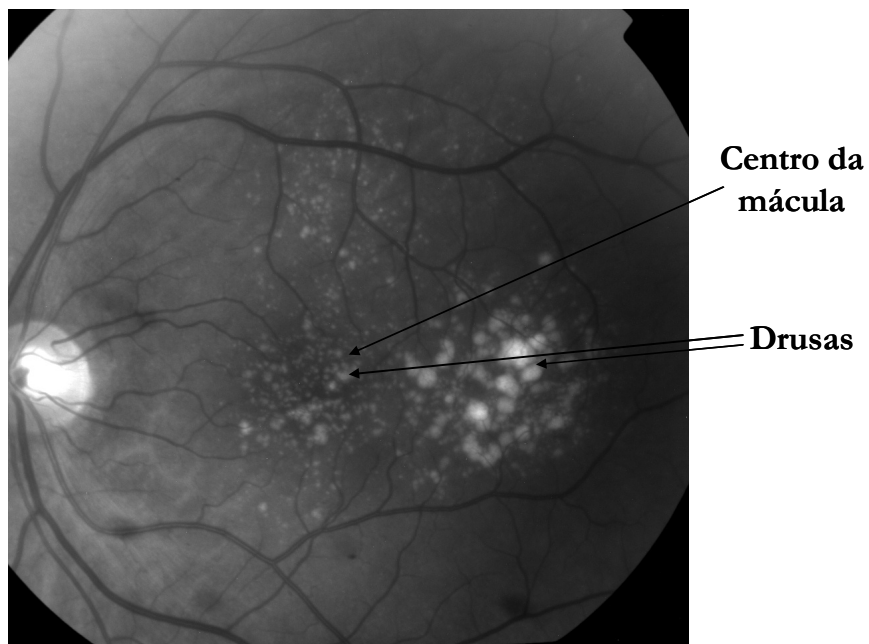


Figura 13 - Fotografia anetrta do olho esquerdo de paciente do Grupo *DMRI intermediária* (JMR, 55 anos, sexo masculino). Note na figura a presença de drusas no centro da mácula e temporais à ela.

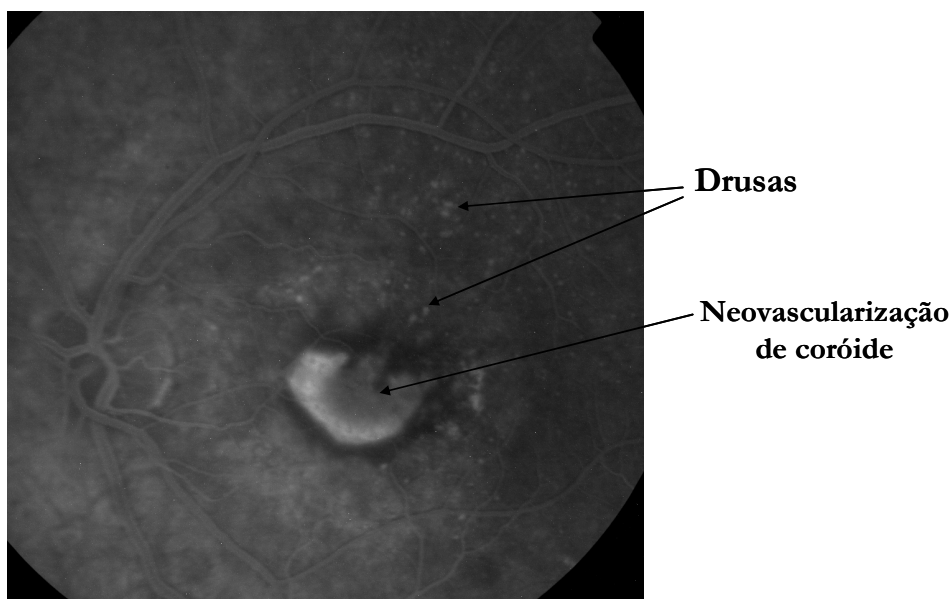


Figura 14 - Angiofluoresceinografia do olho esquerdo de paciente do Grupo *DMRI neovascular* (DFV, 85 anos, sexo feminino). Observa-se no centro da mácula a presença de lesão hiperfluorescente correspondente à neovascularização de coróide.

### 3.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão:

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Idade maior que 50 anos,
- Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) maior ou igual a 20/160 (0,125 decimal)
- Aptidão física e mental presumida para a realização dos testes de PHP e tela de Amsler.

Foram excluídos da amostra pacientes com:

- Qualquer doença macular que não DMRI,
- Opacidades de meios que impedissem avaliação biomicroscópica da mácula ou a realização de fotografias do fundo de olho,

- Catarata nuclear maior que o padrão “Nuclear Standard 2” ou subcapsular posterior maior que “PSC Standard 2” ou cortical maior que “Cortical Standard 2” de acordo com critérios definidos previamente (AREDS REPORT Nº 19, 2005) (Seção 7.2, Apêndice 2, página 46).
- Miopia superior a 6 dioptrias,
- Portadores de glaucoma,
- Atrofia geográfica (no olho considerado para o estudo),
- Cirurgia ocular há menos de 3 meses,
- Cirurgia vitreo-retiniana ou tratamento prévio para DMRI neovascular em qualquer época.

### **3.2.3 Aspectos Éticos Observados:**

O protocolo para a realização do presente estudo foi inicialmente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (protocolo CEPMHA/HC/UFG 116/2005) e todos os pacientes incluídos no estudo leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Seção 7.1, Apêndice 1, páginas 42 a 45).

### **3.3 COLETA DE DADOS (Exame Oftalmológico e Exames Complementares):**

Todos os pacientes considerados para inclusão neste estudo foram inicialmente examinados pelo pesquisador, e pré-agrupados nos grupos de pacientes (Seção 3.2.1, página 20) por meio de anamnese, medida preliminar da acuidade visual corrigida, biomicroscopia dos segmentos anterior e posterior e oftalmoscopia indireta. Após leitura, compreensão e assinatura do TCLE foi agendada nova visita para a realização de exame oftalmológico completo, dos testes com o PHP e com a tela de Amsler, e exames fotográficos.

Nesta visita, todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico constando de: medida da MAVC, tonometria com tonômetro de aplanção e biomicroscopia do segmento anterior. Após estes exames, os pacientes foram submetidos aos testes da tela de Amsler e em seguida ao PHP (cerca de uma hora após biomicroscopia e tonometria).

Após a realização dos testes, procedeu-se dilatação pupilar para identificação e classificação de catarata, identificação de possível doença retiniana não diagnosticada no exame preliminar e classificação dos pacientes nos grupos propostos por meio de oftalmoscopia indireta e biomicroscopia de fundo. Todos os pacientes foram submetidos a fotografias coloridas e anéritras do fundo de olho. A angiofluoresceinografia foi realizada caso houvesse suspeita de NVC pelo exame clínico e/ou fotografias do fundo de olho através da observação de áreas suspeitas ou da presença de hemorragias, exsudatos ou edema. A angiofluoresceinografia foi também realizada se o paciente apresentasse resultados positivos aos exames do PHP e/ou tela de Amsler. Desde que houvesse, pelo método estatístico empregado, a necessidade da determinação de Padrão-Ouro para o diagnóstico de NVC, considerou-se para este fim a combinação do exame clínico, fotografias anéritras e coloridas e angiofluoresceinografia, nos casos indicados.

Todos os pacientes foram examinados e classificados nos grupos propostos por um único oftalmologista (pesquisador), com título de especialista em oftalmologia pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia. A classificação foi confirmada por um segundo examinador, igualmente qualificado e com ampla experiência em doenças maculares (orientador desta tese), através da análise de fotografias de fundo de olho, coloridas estereoscópicas e anéritras digitais. Este examinador não conhecia a distribuição dos pacientes nos grupos propostos. Caso não houvesse concordância quanto ao diagnóstico realizado pelos examinadores, o paciente seria excluído da análise.

Se um paciente apresentasse os dois olhos elegíveis para o estudo, um deles seria incluído aleatoriamente, exceto se um dos olhos apresentasse NVC. Neste caso, este olho seria o incluído, desde que obedecesse aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

### **3.3.1 Medida da Acuidade Visual:**

Todos os pacientes foram submetidos à medida da acuidade visual de maneira padronizada, em uma mesma sala, com a utilização da mesma tabela de optotipos (Snellen). Foram submetidos à refratometria e verificação da Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) por um único examinador (pesquisador).

### **3.3.2 Teste com a tela de Amsler:**

Utilizou-se tela de Amsler original (grade branca sobre fundo preto – figura 4), em todos os pacientes. Todos os testes foram realizados pelo mesmo examinador (pesquisador). Utilizaram-se os seguintes procedimentos:

- Sala de exames única, climatizada, dotada de iluminação ambiente e foco de luz incandescente (40 watts) disposto em braço telescópico a ser posicionado por detrás do paciente à realização de cada teste.

- Colocação de + 3,00 dioptrias de adição somadas à refração do paciente para longe.

- Oclusão do olho não estudado.

- Início do teste com colocação da tela de Amsler a uma distância de 33 cm do olho do paciente.

- Realização de cinco perguntas padronizadas, baseadas em questões utilizadas em estudo prévio (GOLDSTEIN et al, 2005) (Quadro 2).

Se qualquer escotoma, linha borrada ou metamorfopsia fosse detectada o teste seria considerado *positivo*. Todos os pacientes foram testados sem dilatação pupilar.

Quadro 2. Perguntas apresentadas durante a realização do teste com a tela de Amsler.

1. Você consegue ver o ponto branco no centro da tela?
2. Mantendo a visão fixa no ponto branco, você consegue ver os quatro lados da tela?
3. Mantendo a visão fixa no ponto branco, você consegue ver todos os pequenos quadrados que compõem a tela?
4. Mantendo a visão fixa no ponto branco, você vê algum ponto preto, buracos na tela ou ainda áreas borradas ou linhas distorcidas?
5. Mantendo a visão fixa no ponto branco, você seria capaz de apontar a exata localização dos defeitos percebidos na tela? (Se houve alguma alteração percebida na questão 4).

### 3.3.3 Teste com o PHP:

Foi utilizado aparelho PHP – Perímetro de Hiperacuidade Preferencial (CARL ZEISS, San Leandro, CA, EUA), ano de fabricação 2005. Todos os testes foram realizados em uma única sala, dotada de iluminação ambiente e iluminação indireta com lâmpada incandescente de 25 watts. Durante a realização do exame a iluminação ambiente foi reduzida, tendo sido mantida iluminada pela luz indireta. Todos os testes foram realizados sem dilatação pupilar e por um mesmo examinador (pesquisador). Procederam-se os seguintes passos:

- Breve explanação sobre o funcionamento do aparelho.
- Realização de “tutorial” fornecido pelo programa de computação do PHP, onde o paciente recebeu informações sobre o teste e sua realização.

- Oclusão do olho não estudado.
- Colocação de adição de +2,00 dioptrias à refração para longe do paciente.
- Posicionamento do paciente com distância de 50cm entre o olho estudado e a tela do aparelho.
- Realização do teste.
- Processamento dos resultados, através de análise por algoritmo interno do aparelho, baseado na possível detecção de NVC e expresso em “visual disturbance detected consistent with AMD progression: YES (sim) ou NO (não)”.
- Impressão dos resultados em papel térmico.
- Análise do exame quanto aos critérios de confiabilidade (fornecidos com o aparelho e dispostos no quadro 3). A determinação da confiabilidade de um exame do PHP é dada pela combinação de valores de falso-positivos e falso-negativos disponibilizados nos resultados do teste. Testes considerados não-confiáveis foram excluídos da análise estatística. Nas Figuras 15 e 16, observam-se exemplos de exames confiáveis e não-confiáveis.

Quadro 3. Critérios de confiabilidade de um exame de PHP (fornecido pelo fabricante), baseados nos achados de falso-positivo e falso-negativo. Os resultados *Falso-Negativos* encontram-se dispostos nas colunas, enquanto os **Falso-positivos** estão dispostos nas linhas.

<i>Falso-Negativos</i>	1	2	3	<i>Não detectado</i>
<b>Falso-Positivos</b>				
PHP = YES (SIM)				
1	Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Confiável
2	Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
3	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
PHP = NO (NÃO)				
1	Confiável	Confiável	Não Confiável	Confiável
2	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
3	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável



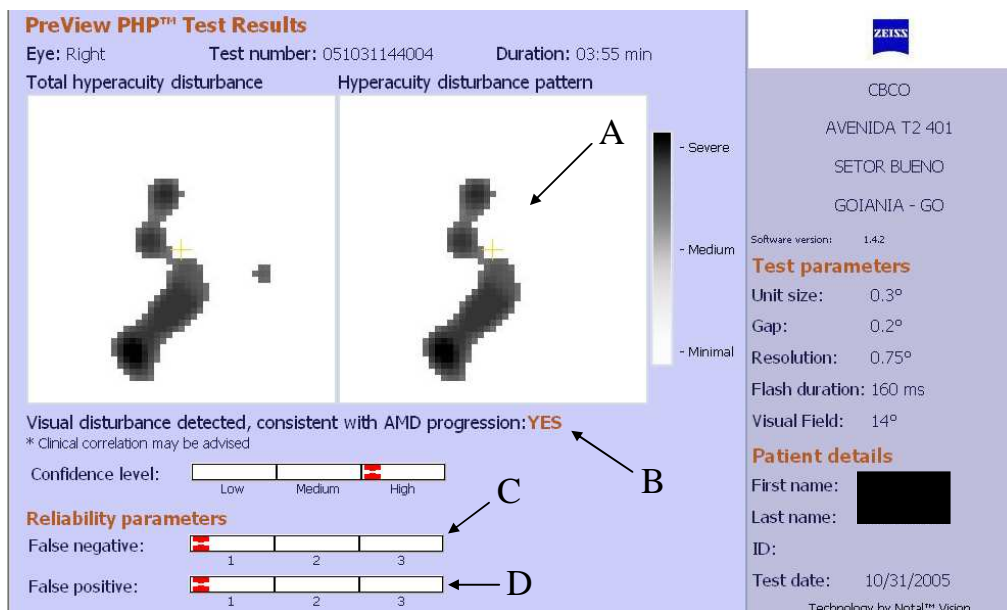


Figura 15 – Resultado de teste com o PHP com resultado indicativo de NVC (**EXAME CONFIÁVEL**) (Paciente MMM, sexo masculino, 65 anos, grupo DMRI *intermediária*). Item **A**: observa-se o gráfico em tons de cinza com o padrão de escotoma encontrado. Item **B**: observa-se a indicação de que os achados são compatíveis com a progressão para DMRI exsudativa (“YES”). Item **C**: Padrão 1 de falso-negativos. Item **D**: Padrão 1 de falso-positivos. A combinação entre os itens B, C e D conferem ao teste o caráter de CONFIÁVEL (quadro 4).

Quadro 4. Tabela de Critérios de Confiabilidade do PHP: No exemplo da figura 15 obteve-se: “falso-negativos” iguais a 1 e “falso-positivos” iguais a 1. O “cruzamento” destes achados, na tabela abaixo, conferem ao exame a característica de CONFIÁVEL.

<i>Falso-Negativos</i>		1	2	3	Não detectado
<b>Falso-Positivos</b>					
PHP = YES (SIM)					
1		Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Confiável
2		Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
3		Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
PHP = NO (NÃO)					
1		Confiável	Confiável	Não Confiável	Confiável
2		Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
3		Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável

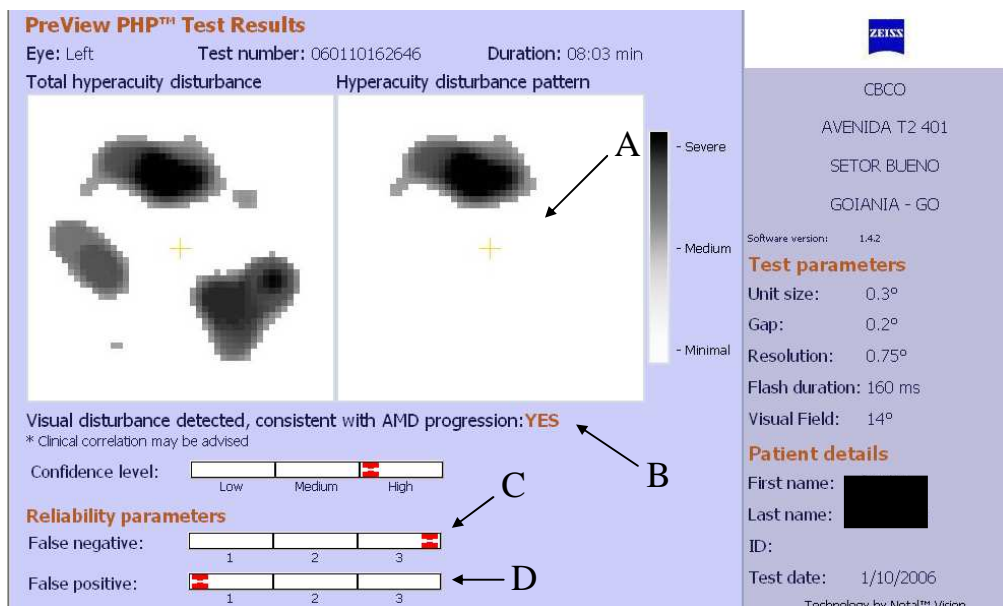


Figura 16 – Resultado de teste com o PHP com resultado indicativo de NVC (**EXAME NÃO-CONFIÁVEL**). (Paciente VLM, sexo feminino, 68 anos, excluída da amostra por apresentar exame não-confiável). Item **A**: observa-se o gráfico em tons de cinza com o padrão de escotoma encontrado. Item **B**: observa-se a indicação de que os achados são compatíveis com a progressão para DMRI exsudativa (“YES”). Item **C**: Padrão 3 de falso-negativos. Item **D**: Padrão 1 de falso-positivos. A combinação entre os itens B, C e D conferem ao teste o caráter de NÃO CONFIÁVEL (quadro 5).

Quadro 5. Tabela de Critérios de Confiabilidade do PHP: No exemplo da figura 16 obteve-se: “falso-negativos” iguais a 3 e “falso-positivos” iguais a 1. O “cruzamento” destes achados, na tabela abaixo, conferem ao exame a característica de NÃO-CONFIÁVEL.

<i>Falso-Negativos</i>		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>Não detectado</i>
<b>Falso-Positivos</b>					
PHP = YES (SIM)					
<b>1</b>		Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Confiável
<b>2</b>		Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
<b>3</b>		Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
PHP = NO (NÃO)					
<b>1</b>		Confiável	Confiável	Não Confiável	Confiável
<b>2</b>		Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável
<b>3</b>		Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável	Não Confiável

### **3.3.4 Fotografias anéritas, coloridas e angiofluoresceinografia:**

Todos os pacientes seguiram o protocolo descrito a seguir, para a realização de fotografias de fundo de olho, sendo os exames realizados por técnico com certificação para participação em estudos multicêntricos internacionais. A seqüência utilizada foi a seguinte:

- Dilatação pupilar com colírios de tropicamida 1% e fenilefrina 10 % com duas ou três instilações oculares antes do exame.
- Injeção de contraste em veia periférica do braço (escalpe e injeção venosa de 3 ml de fluoresceína sódica a 25%), em casos em que se julgou necessária a realização de angiofluoresceinografia.
- Obtenção de imagens digitais por meio de retinógrafo TRC-50A (Topcon, Japão) através do software IMAGEnet modelo 1024 para as imagens anéritas e angiofluoresceinografia.
- Obtenção de fotografias coloridas estereoscópicas em filme colorido, por meio do retinógrafo TRC-50A (Topcon, Japão).
- Imagens anéritas e de angiofluoresceinografias captadas em arquivo digital de alta resolução e impressas em impressora fotográfica (KODAK, Japão).
- Utilização de recursos de ampliação e melhoria do contraste e qualidade da imagem (IMAGEnet 1024), em todos os casos, nas fotografias anéritas e angiofluoresceinografia, durante análise das imagens no monitor do computador, pelos dois investigadores participantes.

### **3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

Por se tratar de estudo comparativo, entre dois métodos diagnósticos, sua análise estatística constitui a principal fonte para interpretação dos resultados e avaliação do valor dos métodos estudados para a presente finalidade diagnóstica.

Para a determinação do valor de cada um dos métodos estudados, calculou-se sua sensibilidade, especificidade e acurácia.

Entende-se por sensibilidade de um método diagnóstico, a probabilidade de este apresentar resultado positivo, sendo o paciente portador da doença investigada. Testes com alta sensibilidade são particularmente úteis em testes de triagem (“screening”), pois com estes, é menor a probabilidade de que um paciente doente não seja diagnosticado. A análise de sensibilidade é fundamental neste estudo, uma vez que tanto a tela de Amsler quanto o PHP tem o objetivo de detecção da NVC, proporcionando a detecção do maior número de pacientes com esta afecção. A especificidade de um método diagnóstico, por sua vez consiste na probabilidade deste método apresentar resultado negativo na ausência da doença estudada. A acurácia expressa a qualidade do método, por meio da combinação de resultados da sensibilidade e especificidade, isto é avalia a probabilidade de um método apresentar resultado positivo na presença de NVC em indivíduos com NVC e de ser negativo em indivíduos sem NVC (FLETCHER et al, 2003).

A relação entre a sensibilidade e especificidade da tela de Amsler e do PHP foi determinada, comparando-se a um Padrão-Ouro (definido, para este estudo, como a análise de biomicroscopia de fundo, fotografias coloridas estereoscópicas, anéritas digitais e angiofluoresceinografia, em casos específicos), com respectivos intervalos de confiança de

95%, por meio de curva ROC. A acurácia dos métodos foi determinada por meio da determinação da área sob a curva.

Convencionou-se como: “Alta” sensibilidade, resultados maiores ou iguais a 80%, “Alta” especificidade, resultados maiores ou iguais a 80% e “Alta” acurácia, a observação de valores maiores ou iguais a 80%, todos com intervalo de confiança de 95%. Resultados abaixo de 80% foram considerados como: “Baixa” sensibilidade, “Baixa” especificidade ou “Baixa” acurácia.

As variáveis tiveram sua distribuição avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff. Variáveis com distribuição normal (paramétricas) foram analisadas pela análise de variância (ANOVA). As demais variáveis, não-paramétricas, foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Considerou-se significativo um  $p < 0,05$  ou um intervalo de confiança (IC) de 95%. Utilizou-se o programa SPSS, versão 11.0.1 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA), para a análise estatística.

#### 4. RESULTADOS:

Setenta e oito pacientes foram considerados para a realização dos testes após observação dos critérios de inclusão/exclusão. Destes, sessenta e cinco pacientes (65 olhos) foram estatisticamente analisados e treze excluídos pelos seguintes critérios: discordância na classificação dos grupos propostos (três pacientes) e obtenção de testes não confiáveis do PHP (10 pacientes).

Dos 65 pacientes analisados, 34 (52,3%) eram mulheres. A idade média dos pacientes foi de 67 anos  $\pm 8,15$  (variando de 55 a 85 anos). A MAVC variou entre 0,15 e 1,0 (mediana 0,8). A variável idade apresentou distribuição normal, sendo estudada pela análise de variância (ANOVA). As demais variáveis, não paramétricas, foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Não houve diferença entre os grupos em relação à idade ( $p=0,09$ ) e sexo ( $p=0,73$ ). Houve diferença estatisticamente significativa em relação à acuidade visual ( $p<0,01$ ). A distribuição do número de pacientes, do sexo, da idade média e da acuidade visual nos grupos encontra-se listado na Tabela 1.

Do total de pacientes analisados, quinze foram classificados como *sem* DMRI, vinte e dois pacientes como DMRI *leve*, dezoito como DMRI *intermediária* e dez pacientes como DMRI *neovasular*.

Dos 65 pacientes analisados 15 (23,1%) apresentaram resultados positivos no teste com a tela de Amsler e 19 (29,2%) foram positivos no teste com o PHP. No grupo *sem DMRI* não houve pacientes positivos à tela de Amsler e 4 (26,7%) foram positivos ao PHP. No grupo *DMRI leve*, quatro (18,2%) pacientes foram positivos para a tela de Amsler e 4 (18,2%) foram positivos ao PHP. Entre os pacientes do grupo *DMRI intermediária*, quatro (22,2%) pacientes foram positivos à tela de Amsler e 2 (11,1%) positivos ao PHP. No grupo *DMRI neovasular*, sete (70%) pacientes foram positivos à tela de Amsler e 9 (90%) pacientes foram positivos ao PHP.

Tabela 1. Características dos 65 pacientes com e sem degeneração macular relacionada à idade estudados: (Goiânia, 2007)

		GRUPOS				P
		Sem DMRI	DMRI leve	DMRI intermediária	DMRI neovascular	
Acuidade Visual	Mediana	1,0	0,8	0,7	0,18	p<0,01
	Intervalo interquartil	0,20	0,43	0,30	0,14	
Sexo	Masculino	7	10	10	4	p=0,73
	n (%)	(46,7%)	(45,5%)	(55,6%)	(40%)	
	Feminino	8	12	08	6	
	n (%)	(53,3%)	(54,5%)	(44,4%)	(60%)	
Idade	Média	64,7	67,3	66,0	71,7	p=0,09
	(±DP)	(±5,20)	(±33,80)	(±10,13)	(±7,93)	
n (%)		15	22	18	10	65
		(23,10%)	(33,80%)	(27,70%)	(15,40%)	(100%)

(n: número de indivíduos, DMRI: degeneração macular relacionada à idade).

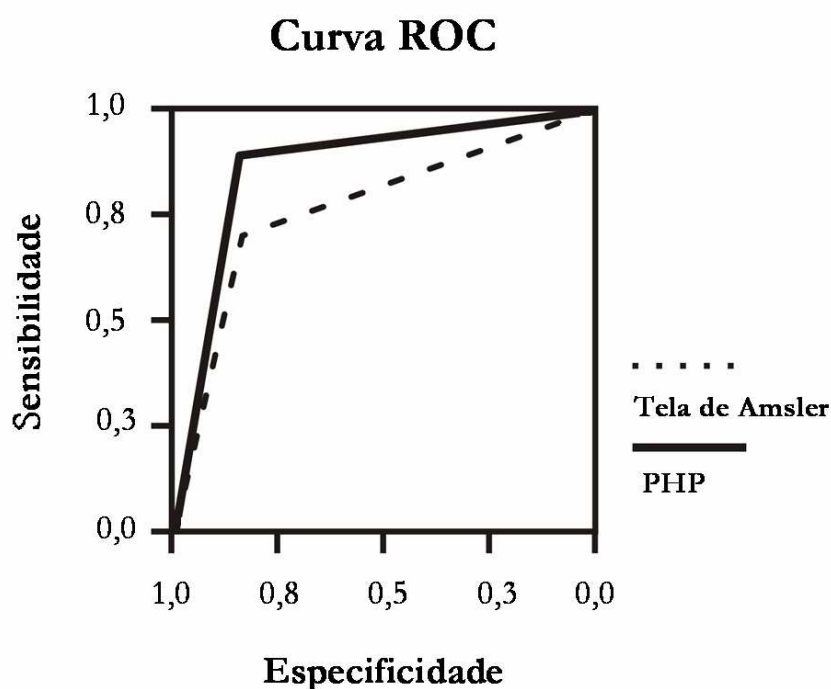
A sensibilidade de detecção de NVC entre os pacientes estudados foi de 70% (95% intervalo de confiança [IC], 58,9%-81,1%) pela tela de Amsler e 90% (95% IC, 82,7%-97,3%) pelo PHP. A especificidade da tela de Amsler foi de 85,5% (95% IC, 76,9%-94,1%) e do PHP de 81,8% (95% IC, 74,4-91,2%). A acurácia da tela de Amsler foi de 77,7% (95% IC, 60,1%-95,4%) e a do PHP de 85,9% (95% IC, 73,5%-98,4%). O PHP apresentou maior sensibilidade (estatisticamente significante) que a tela de Amsler. Não houve diferença estatisticamente significante entre a especificidade e a acurácia dos métodos. Na Tabela 2 encontram-se dispostas a sensibilidade, especificidade e acurácia dos métodos, de acordo com os critérios estabelecidos previamente (“Alta”/”Baixa”). A Figura 17 mostra a curva ROC entre a tela de Amsler e o PHP.

Tabela 2 – Resultados da sensibilidade, especificidade e acurácia do PHP e da tela de Amsler em 65 pacientes com e sem degeneração macular relacionada à idade, estudados. (Goiânia, 2007)

	<b>PHP</b>	<b>Tela de Amsler</b>
Sensibilidade	Alta sensibilidade (90%)	Baixa sensibilidade (70%)
Especificidade	Alta especificidade (81,8%)	Alta especificidade (85,5%)
Acurácia	Alta acurácia (85,9%)	Baixa acurácia (77,7%)

“Alta”: Observação de valor maior ou igual a 80%. “Baixa”: Observação de valor menor que 80%.

Figura 17 – Curva ROC com resultados de sensibilidade e especificidade do PHP e da tela de Amsler. O eixo X corresponde à especificidade, enquanto o eixo Y à sensibilidade do teste. A linha contínua representa o PHP enquanto a linha tracejada representa a tela de Amsler. Quanto mais específico o teste, mais próxima do eixo Y estará a curva e quanto mais sensível o teste mais distante do eixo X estará. Quanto mais específico e sensível o teste, maior será a área formada abaixo da curva. Esta área corresponde à acurácia do mesmo. Observa-se no gráfico a maior sensibilidade do PHP em relação à tela de Amsler.





## 5. DISCUSSÃO:

Dentre as variáveis estudadas, não houve diferença entre sexo e idade entre os grupos. No entanto, observou-se discreta predominância de mulheres nos grupos de estudo, excetuando-se o grupo DMRI *intermediária* no qual houve predomínio de homens. Observou-se ainda a maior média de idade no grupo DMRI *neovasular*, em concordância com os achados populacionais de maior prevalência das formas mais graves em grupos populacionais com idade mais avançada (FRIEDMAN et al, 2004). Presume-se que esta ligeira diferença de idade entre os grupos não tenha afetado o desempenho na realização dos testes, uma vez que LAKSHMINARAYAN et al (1992) demonstraram não haver diferença na hiperacuidade ou acuidade de Vernier, em grupos etários distintos. A variável acuidade visual apresentou-se diferente entre os grupos, sendo observada sua diminuição progressiva nos estágios mais severos da DMRI (intermediária e neovasular) (FERRIS et al, 1984; MPS, 1991; MPS, 1994).

ALSTER et al (2005) determinaram a alta sensibilidade (82% [95%IC, 70%-90%]), especificidade (88% [95%IC, 76%-95%]) e acurácia (84%) do PHP na detecção de NVC em um grupo formado por pacientes com DMRI intermediária e neovasular de início recente. Os resultados obtidos pelo PHP naquele estudo assemelham-se aos obtidos no presente estudo: sensibilidade (90%), especificidade (81,8%) e acurácia (85,9%). ALSTER et al (2005), avaliaram a capacidade de detecção de NVC comparando-se o PHP a um Padrão-Ouro de diagnóstico de NVC (angiofluoresceinografia). Naquele estudo, no entanto, não houve comparação do PHP a outro método de monitoramento existente, como a tela de Amsler.

A comparação entre o PHP e a tela de Amsler original, revelou a maior sensibilidade do PHP no diagnóstico de NVC entre pacientes com mais de 50 anos. Não houve diferença, estatisticamente significante, na especificidade e acurácia entre os métodos. Destaca-se o fato de a sensibilidade e a acurácia da tela de Amsler não terem atingido os 80% pré-determinados para a caracterização de alta sensibilidade e acurácia (baixa sensibilidade: 70%, baixa acurácia: 77,7%).

GOLDSTEIN et al (2005) compararam o PHP à tela de Amsler modificada (tela preta sobre fundo branco) em pacientes com DMRI. Neste estudo observou-se a maior sensibilidade do PHP em relação à tela de Amsler na detecção de alterações relacionadas à DMRI. Observou-se 100% de positividade com o PHP e 53% com o uso da tela de Amsler modificada em pacientes com NVC. A diferença entre a sensibilidade da tela de Amsler observada entre o presente estudo e o de GOLDSTEIN et al (2005) pode ser explicada pelos achados de AUGUSTIN et al (2005). Em seu trabalho, AUGUSTIN et al (2005) reportaram a maior sensibilidade da tela de Amsler original quando comparada à tela modificada na detecção de metamorfopsia e escotomas em pacientes com DMRI.

ZAIDI et al (2004), em estudo retrospectivo, relataram que 29 em 100 novos casos de NVC atendidos em sua instituição haviam procurado atendimento após terem percebido alterações ao exame da tela de Amsler original. Todos os 100 pacientes haviam sido instruídos em consultas anteriores quanto à utilização da tela de Amsler para o auto-monitoramento. No estudo de GOLDSTEIN et al (2005) utilizou-se a tela de Amsler modificada, tendo sido observado positividade de 53% dos pacientes com NVC, enquanto no presente estudo encontrou-se 70% de positividade, quando utilizada a tela original. Diferentes desenhos de estudo e análise dos dados não permitem a comparação direta entre os estudos, contudo no presente estudo e no de GOLDSTEIN et al (2005), a realização do exame sob a orientação e observação de um examinador, com perguntas

padronizadas e constante observação da fixação do paciente podem ter sido responsáveis pela maior sensibilidade do método na detecção da NVC.

KAMPMEIER et al (2006) compararam a tela de Amsler ao PHP em pacientes com DMRI. Neste estudo foram observados 87% de positividade com o PHP e 67 % com a tela de Amsler em pacientes com DMRI neovascular. Seus achados assemelham-se aos observados no presente estudo. Diferentemente dos achados de ZAIDI et al (2004), o presente estudo e o estudo KAMPMEIER et al (2006) realizaram o teste com a tela de Amsler sob orientação e supervisão de um examinador, sendo esta uma possível razão para o aumento de sensibilidade observado com este teste.

O PHP é um método diagnóstico destinado à detecção da progressão da DMRI da forma não-neovascular para a forma neovascular. Neste estudo, entretanto, observou-se em todos os grupos de pacientes com DMRI não-neovascular, resultados positivos para o PHP mesmo sem evidência de NVC à angiofluoresceinografia. Entre os grupos estudados observou-se positividade do PHP em 4 (26,7%) pacientes do grupo *sem DMRI*, quatro (18,2%) do grupo *DMRI leve* e 2 (11,2%) pacientes do grupo *DMRI intermediária*. Todos os pacientes testados foram submetidos ao exame do PHP pela primeira vez. É possível que, à semelhança de outros tipos de perimetria, o PHP também apresente o chamado “efeito de aprendizado” (HEIJL et al, 1989; WERNER et al, 1988) no qual os achados dos exames seguintes tornam-se melhores até que se obtenha exame confiável e reproduzível. Outra possível explicação para a observação de resultados falso-positivos pode ter sido a dificuldade motora experimentada por alguns pacientes na indicação exata da localização da distorção no estímulo apresentado.

Pode-se especular ainda, que, principalmente em indivíduos com estágios iniciais e intermediários de DMRI não neovascular poderia haver resultados positivos ao PHP, em decorrência de alterações funcionais na retina com conseqüente diminuição de sua função,

como a diminuição da sensibilidade ao contraste e ao campo visual, mesmo na ausência de NVC pela angiofluoresceinografia, fotos coloridas e aneritras (MIDENA et al, 1994; FRENNESSON et al, 1995).

Algumas limitações podem ser identificadas no presente estudo. Além do número relativamente pequeno de pacientes analisados, podemos citar o fato de o examinador responsável pela aplicação do PHP e da tela de Amsler estar ciente do diagnóstico. Reconhece-se a angiofluoresceinografia como o Padrão-Ouro para o diagnóstico de NVC secundária à DMRI (GOLDSTEIN et al, 2005). Neste estudo, a angiofluoresceinografia foi utilizada em casos de suspeita clínica de NVC ou quando o teste com o PHP ou com a tela de Amsler demonstraram resultados positivos. A não realização da angiofluoresceinografia em todos os pacientes pode ter permitido que NVC iniciais não tenham sido diagnosticadas pelo exame de fundo de olho ou pelos testes de monitoramento, mesmo com o estudo detalhado de fotografias aneritras digitais por meio de ampliação e melhoramento na qualidade das imagens obtidas e fotografias coloridas estereoscópicas. Neste caso poderia haver a diminuição na sensibilidade, especificidade e acurácia dos testes.

O PHP é um método diagnóstico novo e promissor, destinado ao monitoramento de pacientes com DMRI não-neovascular, e tem como objetivo o diagnóstico precoce da progressão para a DMRI neovascular, a maior causa de cegueira legal no mundo ocidental em faixas etárias superiores a 50 anos. Demonstrou-se com este estudo sua maior sensibilidade na detecção de NVC que a tela de Amsler original, observando-se “alta” sensibilidade, “alta” especificidade e “alta” acurácia na sua utilização. Apesar de menos sensível, a tela de Amsler original é um método portátil, economicamente acessível e que apresenta “alta” especificidade no diagnóstico de NVC. Sua utilização pode ser recomendada para o monitoramento em pacientes com degeneração macular relacionada à idade, na indisponibilidade do PHP.

## 6. CONCLUSÕES:

1. O PHP apresentou “alta” sensibilidade, “alta” especificidade e “alta” acurácia no diagnóstico de NVC secundária à degeneração macular relacionada à idade. A tela de Amsler apresentou “alta” especificidade e “baixa” sensibilidade e acurácia no diagnóstico de NVC em grupo de pacientes com idade maior que 50 anos, com diferentes estágios de severidade de DMRI.

2. O Perímetro de Hiperacuidade Preferencial (PHP) é um método mais sensível que a tela de Amsler no acompanhamento de em pacientes com idade superior a 50 anos, sem doença retiniana ou portadores de diferentes estágios de DMRI. Não houve diferença, estatisticamente significativa, entre a acurácia e especificidade dos métodos estudados.

## **7. APÊNDICES:**

### **7.1. APÊNDICE 1:**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável, Em caso de recusa você não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida sobre seus direitos como participante, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás pelo telefone 62 – 3269 – 8338. Em caso de dúvida sobre o estudo você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Título do Projeto:

“COMPARAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DO PERÍMETRO DE HIPERACUIDADE PREFERENCIAL (PHP) E DA TELA DE AMSLER EM PACIENTES PORTADORES DE DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE”

Pesquisador Responsável:

David Leonardo Cruvinel Isaac.

Telefone para contato: XXXXXXXX (CEROF – UFG) XXXXXXXX (celular)

Pesquisadores participantes:

David Leonardo Cruvinel Isaac e Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila.

Telefones para contato: XXXXXXXX (CEROF) XXXXXXXX (consultório)

## **A PESQUISA:**

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de perda da visão central, em pessoas acima de 55 anos, em todo o mundo. Existem duas formas da doença: a forma seca, caracterizada pelo “envelhecimento” da retina (fundo de olho) e a forma neovascular, caracterizada pela formação da membrana neovascular subretiniana. A membrana neovascular subretiniana é formada por vasos sanguíneos anormais (“veias”) que crescem em local não apropriado, levando a destruição da capacidade da retina captar as imagens do ambiente com conseqüente perda da visão central, responsável pela visão de cores, detalhes e pela leitura. Esta doença leva a manchas no centro da visão e dificuldades para ler, reconhecer o rosto das pessoas, etc. No entanto não leva a cegueira total. A forma neovascular é a forma mais relacionada à perda visual, no entanto a forma seca também pode levá-la, em menor grau que a neovascular.

Não existe tratamento específico que reverta a DMRI, contudo existem tratamentos que buscam a estabilização e não progressão da doença para as formas mais graves. Para o tratamento da forma neovascular estão disponíveis tratamentos como o laser de argônio (cauterização da retina com laser), terapia fotodinâmica (laser frio) e drogas antiangiogênicas (ainda em fase final de estudo). Nenhum destes tratamentos, no entanto, proporciona a recuperação total da visão. Recentemente um importante estudo multicêntrico (realizado em diversos países e universidades do mundo) demonstrou o benefício da utilização de vitaminas antioxidantes (vit. A, C, E, zinco e cobre) na estabilização e prevenção na evolução da DMRI. Este benefício, no entanto foi demonstrado apenas em fases intermediárias da doença, não estando indicado em todos os pacientes.

Esta possibilidade reacendeu a procura por um método simples de triagem e acompanhamento de pacientes com DMRI, buscando a identificação precoce e acompanhamento de pacientes com idade maior que 55 anos (pacientes com maior risco de DMRI).

A tela de Amsler é uma tela de papel com grade branca desenhada, há muito utilizada no acompanhamento de pacientes com doença macular. No entanto apesar de muito difundida, é muito questionada quanto a sua real utilidade. Recentemente introduziu-se o perímetro de hiperacuidade preferênciã – PHP, exame não-invasivo e fácil utilização,

com o intuito de substituir de forma eficaz a tela de Amsler. Este aparelho encontra-se disponível, experimentalmente, no CEROF (Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás).

Nesta pesquisa, caracterizada como em corte-transversal (isto é, a análise do problema em uma avaliação única), você, caso concorde com este termo, será submetido a uma avaliação oftalmológica completa, inclusive com avaliação do grau de seus óculos. A seguir faremos o exame da tela de Amsler e do PHP. Todos os procedimentos são não-invasivos, isto é, livre de injeções, corantes, agulhas ou qualquer outra situação que possa lhe expor a qualquer risco de dor, contaminação ou dano ocular. Caso seja diagnosticado problema ocular outro ou DMRI grave, você será acompanhado no CEROF, onde receberá o tratamento necessário.

As despesas referentes ao transporte até o CEROF serão pagas pelo pesquisador responsável. Todos os dados obtidos serão absolutamente sigilosos, não sendo em nenhum momento divulgado seus dados pessoais ou qualquer coisa que o identifique. Caso desista da participação, você pode desistir a qualquer momento. Você pode solicitar indenização, caso acredite que o estudo lhe causou algum dano ou malefício.

O benefício deste estudo se extrapola ao aspecto individual. Através dele conheceremos melhor este novo aparelho, que esperamos que possa ajudar no acompanhamento de pacientes com DMRI, procurando evitar cegueira central por esta doença.

---

**David Leonardo Cruvinel Isaac**  
**Médico Oftalmologista**  
**Assistente do Setor de Retina e Vítreo do**  
**CEROF – UFG**



◆ **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO**

Eu, \_\_\_\_\_, RG/ CPF/ n.º de prontuário/ n.º de matrícula \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **COMPARAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DO PERÍMETRO DE HIPERACUIDADE PREFERENCIAL (PHP) E DA TELA DE AMSLER EM PACIENTES PORTADORES DE DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE**, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador David Leonardo Cruvinel Isaac sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data Goiânia, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do sujeito ou responsável:

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

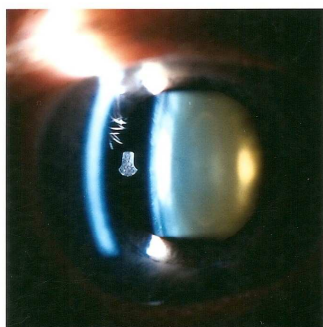
Nome: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

7.2 APÊNDICE 2:

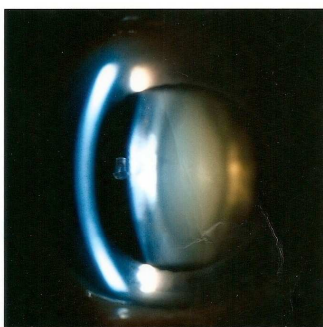
- PADRÃO PARA CLASSIFICAÇÃO DE CATARATA:



# Age - Related Eye Disease Study Clinical Lens Standards



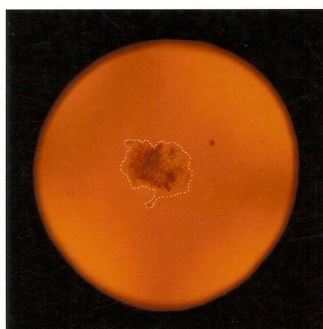
**Nuclear Standard 1**



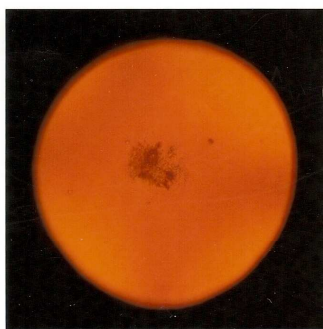
**Nuclear Standard 2**



**Nuclear Standard 3**



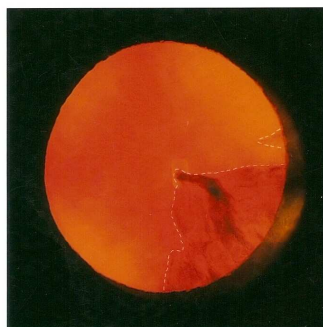
**PSC Standard 2**



**PSC Standard 2**

Preparation  
Pupil at least 5mm  
Slit lamp 10x magnification

Nuclear Sclerosis  
Slit beam 45° to viewing axis  
Width 0.3mm, height 8mm  
Judge **nuclear opalescence**  
and **blurring of normal landmarks**, i.e., the central dark interval ("sulcus") and the short bright bands ("lentils") adjacent to it anteriorly and posteriorly



**Cortical Standard 2**



**Cortical Standard 2**

Posterior Subcapsular  
Retroillumination

Cortical  
Retroillumination  
Include both posterior and anterior opacities

Grades for Each Opacity Type

1. No opacity
2. Less than Standard 2
3. Standard 2 or worse

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ACHARD, O.A.; SAFRAN, A.B.; DURET, F.C.; et al. Role of the completion phenomenon in the evaluation of Amsler grid results. *American Journal of Ophthalmology*, v.120, p. 322-339, 1995.

ALSTER, Y; BRESSLER, N.M.; BRESSLER, S.B.; et al. Preferential Hyperacuity Perimetry Research Group. Preferential Hyperacuity Perimeter (PreView PHP) for detecting choroidal neovascularization study. *Ophthalmology*, v.112, p.1758-1765, 2005.

AMSLER, M. L'Examen qualitatif de la fonction maculaire. *Ophthalmologica*, v.114, p.248-261, 1947.

AMSLER, M. Quantitative and qualitative vision. *Journal of Ophthalmic Society UK*, v.69, p.397– 410, 1949.

AMSLER, M. Earliest symptoms of diseases of the macula. *British Journal of Ophthalmology*, v.37, p.521–537, 1953.

AMSLER, M. *Amsler Charts Manual*. Hamblin Instruments, Londres, 1978.

AREDS - 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: AREDS report number 3. *Ophthalmology*, v.107, p.2224–2232, 2000.

AREDS - AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic fundus photographs: AREDS report number 6. *American Journal of Ophthalmology*, v.132, p.668–681, 2001.

AREDS - AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report number 8. *Archives of Ophthalmology*, v.119, p.1417–1436, 2001.

AREDS - AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report number 19. *Ophthalmology*, v.112, p.533-539, 2005.

AUGUSTIN, A.J.; OFFERMAN, I; LUTZ, J; et al. Comparison of The original Amsler grid with the modified Amsler grid. Result for Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, v.25, p.443-445, 2005.

ÁVILA, M.P. Neovascularização Subretiniana: Contribuição ao Estudo Angiográfico à Terapêutica da Degeneração Macular Relacionada à Idade. 1997. Dissertação (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte.

ÁVILA, M.P.; TALEB, A.C.; GONÇALVES, J.O.R.; et al: Degeneração macular relacionada à idade. In: Retina e Vítreo, Clínica e Cirurgia. Ed.Roca, São Paulo, 2000, v.1, p.433-451.

ÁVILA, M.P.; FARAH, M.E.; ISAAC, D.L.C.; et al. Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. ASRS Meeting, Montreal 2005.

ÁVILA, M.P.; ISAAC, D.L.C.; TALEB, A.C.; et al. Antiangiogênese na Degeneração Macular. In FARAH M.E. Tomografia de Coerência Óptica, texto e Atlas. Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2006, v.1, p.135-138.

BEATTY, S.; KOH, H.; PHIL, M.; et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology, v.45, p.115-134, 2000.

BIRD, A.C.; BRESSLER, N.M.; BRESSLER, S.B.; et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration: the International ARM Epidemiological Study Group. Survey of Ophthalmology, v.39, p.367-374, 1995.

BRESSLER, N.M.; BRESSLER, S.B.; GRAGOUDAS, E.S. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Archives of Ophthalmology*, v.105, p.209-213, 1987.

BRESSLER, N.M.; BRESSLER, S.B.; FINE, S.L. Age related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, v.32, p.375-413, 1988.

BRESSLER, S.B.; MAGUIRE, M.G.; BRESSLER, N.M.; et al. The macular photocoagulation study group. Relationship of drusen and abnormalities of retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, v.108, p. 1442-1447, 1990.

BRESSLER, S.B.; ROSBERGER, D.F. Nonneovascular Age Related Macular Degeneration. In *Retina-Vitreous-Macula*. W.B. Saunders Company, 1999, cap.9, p.79-93.

CHESNUTT, D.A.; STINNETT, S.; MAHMOUD, T.H. The Amsler grid: white on black or black on white? *ARVO*, Fort Lauderdale – Estados Unidos, maio 2002.

COSTA, R.A.; NAVAJAS, E.V.; FARAH, M.E.; et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Angiographic characterization of the network vascular elements and a new treatment paradigm. *Progress in Retina and Eye Research*, v.24, p.560-586, 2005.

COSTA, R.A.; JORGE, R.; CALUCCI, D.; et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation

study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v.47, p.4569-4578, 2006.

D'AMICO, D.J.; GOLDBERG, M.F.; HUDSON, H.; et al. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology*, v.110, p.2372-2383, 2003.

ENOCH, J.M.; WILLIAMS, R.A.; ESSOCK, E.A.; et al. Hyperacuity perimetry: assessment of macular function through ocular opacities. *Archives of Ophthalmology* v.102, p.1164 –1168, 1984.

FERNANDES, L.H.; FREUND, K.B.; YANNUZZI, L.A.; et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina*, v.22, p.557-568, 2002.

FERRIS III, F.L. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *American Journal of Ophthalmology*, v.118, p.132-151, 1983.

FERRIS III, F.L.; FINE, S.L.; HYMAN, L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, v.102, p. 1640-1642, 1984.

FINE, S.L. Early detection of extrafoveal neovascular membranes by daily central field evaluation. *Ophthalmology*, v.92, p. 603– 616, 1985.

FINE, A.M.; ELMAN, M.J.; EBERT, J.E.; et al. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Archives of Ophthalmology*, v.104, p.513–514, 1986.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. *Epidemiologia Clínica. Elementos Essenciais*. Artmed Editora. São Paulo 2003, v.3, p.52-83.

FREEMAN, W.R.; EL-BRADEY, M.; PLUMMER, D.J.; Scanning Laser Entoptic Perimetry for the detection of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, v.122, p.1647-1651, 2004.

FRENNESSON, C.; NILSSON, U.L.; NILSSON, S.E. Colour contrast sensitivity in patients with soft drusen, an early stage of ARM. *Documenta Ophthalmologica*, v.90, p.377-386, 1995.

FRENNESSON, C.; NILSSON, S.E.G. Prophylactic laser treatment in early related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *British Journal of Ophthalmology*, v.82, p.1169-1174, 1998.

FRIEDMAN, D.S.; KATZ, J.; BRESSLER, N.M.; et al: Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, v.106, p.1049-1055, 1999.



FRIEDMAN, D.S.; O'COLMAIN, B.J.; MUÑOZ, B.; et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. The Eye Diseases Prevalence Research Group. *Archives of Ophthalmology*, v.122, p.564-572, 2002.

GASS, J.D. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, v.70, p.409-436, 1972.

GOLDSTEIN, M.; LOEWENSTEIN, A.; BARAK, A.; et al. Preferential Hyperacuity Perimeter Research Group. Results of a Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Preferential Hyperacuity Perimeter for Detection of Age Related Macular Degeneration. *Retina*, v.25, p.296–303, 2005.

GRAGOUDAS, E.S.; ADAMIS, A.P.; CUNNINGHAM, E.T. JR; et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, v.351, p.2805-2816, 2004.

HEE, M.R.; IZATT, J.A.; SWANSON, E.A.; et al: Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of Ophthalmology*, v.113, p. 325-332, 1995.

HEE, M.R, PULIAFITO, C.A.; DUKER, J.S.; et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, v.105, p.360-370, 1998.

HEIER, J.S.; BOYER, D.S.; CIULLA, T.A.; et al. FOCUS Study Group: Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Archives of Ophthalmology*, v.124, p.1532-1542, 2006.

HEIJL, A.; LINDGREN, G.; OLSSON, J. The effect of perimetric experience in normal subjects. *Archives of Ophthalmology*, v.107, p.81-86, 1989.

HUANG, D.; SWANSON, E.A.; LIN, C.P.; et al. Optical coherence tomography. *Science*, v.254, p.1178-1181, 1981.

HYMAN, L.G.; LLIENFIELD, A.M.; FERRIS, F.L. III; et al. Senile macular degeneration: a case control study. *American Journal of Epidemiology*, v.118, p.213-227, 1983.

IBGE, BRASIL (CENSO) 2000.

ISHIKO, S.; AKIBA, J.; HORIKAWA, Y.; et al. Detection of drusen in the fellow eye of Japanese patients with age-related macular degeneration using scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*, v.109, p.2165-2169, 2002.

KAMPMEIER, J.; ZORN, M.M.; LANG, G.K.; et al. Comparison of Preferential Hyperacuity Perimeter (PHP) test and Amsler grid test in the diagnosis of different stages of age-related macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, v.223, p.752-756, 2006 (abstrato).

KLAVER, C.C.W.; WOLFS, R.C.W.; VINGERLING, J.R.; et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population. The Rotterdam Study. *Archives of Ophthalmology*, v.116, p.653-658, 1998.

KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; LINTON, K.L. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, v.99, p.933-943, 1992.

KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; JENSEN, S.C.; et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, v.104, p. 7-21, 1997.

KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; TOMANY, S.C.; et al. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Epidemiology*, v.156, p.589-598, 2002-a.

KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; WONG, T.Y.; et al. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, v.120, p.1551-1558, 2002-b.

LAKSHMINARAYAN, V.; AZIZ, S.; ENOCH, J.M. Variation of the hyperacuity gap function with age. *Optometry and Visual Science*, v.6, p.423-426, 1992.

LEIBOWITZ, H.M.; et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2,631 adults, 1973-1975. *Survey of Ophthalmology*, v.24, p. 335-615, 1980.

LOEWENSTEIN, A.; MALACH, M.; GOLDSTEIN, M.; et al. Replacing the Amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, v.110, p.966-70, 2003.

LOEWENSTEIN, A. Replacing Amsler grid: Author reply. *Ophthalmology*, v.112, p.357, 2005.

MICHAELS, S.; ROSENFELD, P.J. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, v.222, p.480-484, 2005.

MIDENA, E.; SEGATO, T.; BLARZINO, M.C.; et al. Macular drusen and the sensitivity of central visual field. *Documenta Ophthalmologica*, v.88, p.179-185, 1994.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular lesions of neovascular maculopathy. Results of a randomized clinical trial. *Archives of Ophthalmology*, v.104, p.503-512, 1986.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Archives of Ophthalmology*, v.109, p.1242-1257, 1991-a.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Archives of Ophthalmology*, v.109, p. 1109-1114, 1991-b.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Archives of Ophthalmology*, v.109, p. 1220-1231, 1991-c.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Archives of Ophthalmology*, v.112, p.480-488, 1994-a.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Archives of Ophthalmology*, v.112, p.500-509, 1994-b.

MPS - MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP: Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, v.115, p.741-747, 1997.

NOVOTNY, H.R.; ALVIS, D.L. A method of photographing fluorescence in the circulating blood in the human retina. *Circulation*, v.24, p.82-86, 1961.

OLK, R.J.; FRIBERG, T.R.; STICKNEY, K.L.; et al. Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration. Two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology*, v.106, p.2082-2090, 1999.

PIRBHAI, A.; SHEIDOW, T.; HOOPER, P. Prospective Evaluation of Digital Non-stereo Color Fundus Photography as a Screening Tool in Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, v.139, p.455-461, 2005.

PULIDO, J.S. Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Transactions of American Ophthalmological Society*, v.100, p.85-106, 2002.

PULIDO, J.S.; SANDERS, D.; KLINGEL, R.; Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action. *Canadian Journal of Ophthalmology*, v.40, p.332-349, 2005.

ROSENFELD, P.J.; RICH, R.M.; LALWANI, G.A. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmology Clinics of North America*, v.19, p.361-372, 2006.

ROY, M.S. Vision loss without Amsler grid abnormalities in macular subretinal neovascularization. *Ophthalmologica*, v.191, p.215-217, 1985.

SCHUCHARD, R.A. Validity and interpretation of Amsler grid report. *Archives of Ophthalmology*, v.111, p.776-780, 1993.

SEDDON, J.M.; COTE, J.; SPERDUTO, R.D.; et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, v.119, p.1191-1199, 2001.

SEDDON, J.M.; COTE, J.; DAVIS, N.; et al. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-rip ratio. *Archives of Ophthalmology*, v.121, p.785-792, 2003.

SMITH, W.; ASSINK, J.; KLEIN, R.; et al. Risk factors for age related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, v.108, p.697-704, 2001.

SPAIDE, R.F.; SORENSON, J.; MARANAN, L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, v.112, p.301-304, 2005.

SPAIDE, R.F.; LAUD, K.; FINE, H.F.; et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, v.26, p.383-390, 2006.

SPERDUTO, R.D.; FERRIS III, F.L.; KURINJI, N. Editorial. Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration? *Archives of Ophthalmology*, v.108, p.1403-1405, 1990.

STANGOS, N.; VOUTAS, S.; TOPOUZIS, F.; et al. Contrast sensitivity evaluation in eyes predisposed to age-related macular degeneration and presenting normal visual acuity. *Ophthalmologica*, v.209, p.194-198, 1995.

STERN, R.M.; ZAKOV, Z.N.; ZEGARRA, H.; et al. Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachment in black women. *American Journal of Ophthalmology*, v.100, p.560-569, 1985.

TAP - TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH PHOTODYNAMIC THERAPY (TAP) STUDY GROUP. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report 1. *Archives of Ophthalmology*, v.117, p.1329–1345, 1999.

TAP - PHOTODYNAMIC THERAPY OF SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH VERTEPORFIN. Two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report 2. *Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynam (TAP) Study Group. Archives of Ophthalmology*, v.119, p.198-207, 2001.

TAP & VIP - TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH PHOTODYNAMIC THERAPY (TAP) AND VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY STUDY GROUPS. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with or without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular



degeneration: TAP and VIP report no. 1. *American Journal of Ophthalmology*, v.136, p.407-418, 2003.

THE EYE DISEASE CASE–CONTROL STUDY GROUP. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, v.110, p.1701-1708, 1997.

VAN LEEUVEN, R.; IKRAM, M.K.; VINGERLING, J.R.; et al. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, v.44, p.3771-3777, 2003.

VERTEPORFIN ROUNDTABLE PARTICIPANTS. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina*, v.25, p.119-134, 2005.

VINGERLING, J.R.; HOFMAN, A.; GROBBEE, D.E.; et al. Age related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Archives of Ophthalmology*, v.114, p.1193-1196, 1996.

VIP - PHOTODYNAMIC THERAPY OF SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN PATHOLOGIC MYOPIA WITH VERTEPORFIN. 1-year results of a randomized clinical trial—VIP report no. 1. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. *Ophthalmology*, v.108, p.841-852, 2001.

WALL, M.; SADUN, A.A. Threshold Amsler grid testing. Crosspolarizing lenses enhance yield. *Archives of Ophthalmology*, v.104, p.520-523, 1986.

WANG, J.J.; FORAN, S.; MITCHELL, P. Age-specific prevalence and causes of bilateral and unilateral visual impairment in older Australians: the Blue Mountains Eye Study. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, v.28, p.268-273, 2000.

WERNER, E.B.; ADELSON, A.; KRUPIN, T. Effect of patient experience on the results of automated perimetry in clinically stable glaucoma patients. *Ophthalmology*, v.95, p.764-767, 1988.

WESTHEIMER, G. The spatial sense of the eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v.18, p.893-912, 1979.

YANNUZZI, L.A.; SORENSON, J.; SPAIDE, R.F.; et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*, v.10, p.1-8, 1990.

YANNUZZI, L.A.; NEGRAO, S.; IIDA, T.; et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, v.21, p.416-434, 2001.

YOUNG, R.W. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, v.32, p.252-269, 1988.

ZAJDI, F.H.; CHEONG-LEEN, R.; GAIR, E.J.; et al. The Amsler chart is of doubtful value in retinal screening for early laser therapy of subretinal membranes. The West London Survey. *Eye*, v.24, p.503-508, 2004.