Reinaldo Flávio da Costa Ramalho

**Qualidade de vida visual em pacientes com
degeneração macular relacionada à idade neovascular
tratados com antiangiogênicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramalho, Reinaldo Flávio da Costa
Qualidade de vida visual em pacientes com
degeneração macular relacionada à idade neovascular
tratados com antiangiogênicos / Reinaldo Flávio da
Costa Ramalho. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Milton Ruiz Alves.

Descritores: 1.Qualidade de vida 2.Acuidade
visual 3.Aflibercepte 4.Ranibizumabe 5.Doença crônica
6. Degeneração macular

USP/FM/DBD-224/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha esposa Paula Ramalho e meus filhos Diego Ramalho e Enzo Ramalho, que souberam compreender e, sobretudo, apoiaram-me nos vários momentos em que necessitei me ausentar para concluir o projeto.

À minha mãe Zilma Rocha Costa, a quem devo tudo o que sou.

Ao meu pai João Ramalho Filho, pelos sábios conselhos.

Ao meu irmão Marcus Ramalho, cuja inteligência e potencial sempre me inspiram.

Ao Luiz Alberto Ferreira Gomes (*in memoriam*), em tributo à saudade que sua partida precoce deixou.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Milton Ruiz Alves que me despertou o interesse pela pesquisa, pelos conselhos para superar as dificuldades e mostrar o melhor caminho quando tudo parecia nebuloso.

Aos pacientes que concordaram em participar deste estudo. Que Deus possa minimizar os sofrimentos que a degeneração macular relacionada à idade lhes causa!

Ao Dr. Cláudio Dalloul, médico oftalmologista, especialista em retina e vítreo na cidade de São José do Rio Preto/SP, pela disposição inabalável e a paciência em me ceder todos os dados necessários para a realização deste estudo.

Ao Dr. Paulo Henrique Spirandelli, médico oftalmologista, especialista em retina e vítreo na cidade de Araras/SP, pela extrema gentileza em me encaminhar os dados relativos a seus pacientes.

À Dra Lorena Aparecida Galhardo Ribeiro, oftalmologista, pela disposição em coletar parte dos dados deste estudo.

"O que mata um jardim não é o abandono. O que mata um
jardim é esse olhar de quem passa por ele indiferente.
E assim é com a vida. Você mata os sonhos que finge não ver."

Mario Quintana

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suelly Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras e gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
2.1	Objetivo principal	4
2.2	Objetivos secundários	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1	Causas globais de cegueira e baixa visão	5
3.2	Caracterização, epidemiologia e etiologia da DMRI	6
3.3	Neovascularização de coróide associada à DMRI	10
3.4	Terapias antiangiogênicas para o tratamento da DMRI	12
3.5	Qualidade de vida visual (QVV)	15
3.6	Questionário NEI VFQ-25	17
4	MÉTODOS	19
4.1	Aspectos éticos	19
4.2	Tipo de estudo e pacientes	19
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	20
4.4	Variáveis do estudo	20
4.5	Procedimentos experimentais	21
4.6	Processamento dos dados e análise estatística	21
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	33

7	CONCLUSÕES	38
8	ANEXOS	41
	Anexo A – Questionário NEI VFQ – 25.	41
	Anexo B – Documento de aprovação do Comitê de Ética.	44
	Anexo C – Formulário específico de tratamento em regime Tratar e Estender (<i>Treat and Extend</i>).....	45
	Anexo D - Formulário específico de tratamento inicial em regime PrONTO.....	46
	Anexo E - Formulário específico de continuação de tratamento em regime PrONTO.....	48
9	REFERÊNCIAS	50

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

- Figura 1** - Aspecto da retinografia colorida da retina com quadro de degeneração macular relacionada à idade clássica ou seca (A) e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente (B). Fonte: Guimarães & Gerenutti²..... 7
- Figura 2** - Aspecto da retinografia colorida da retina com quadro de degeneração macular relacionada à idade neovascular ou exsudativa e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente. Fonte: Guimarães & Gerenutti²..... 8
- Figura 3** - Esquema de fisiopatologia de degeneração macular relacionada à idade: (A) corte histológico da retina de coelho (corado com Hematoxilina-Eosina), (B) retina normal, (C) depósitos insolúveis no epitélio pigmentar da retina, (D) depósitos insolúveis na membrana de Bruch, (E) morte de fotorreceptores em razão da hipoxemia, (F) neovascularização retiniana. Fonte: Adaptado de Ratner & Nathans⁴². 12
- Gráfico 1** - Contribuição do melhor olho (MO) e do pior olho (PO) para a qualidade de vida visual (QVV) dos pacientes com DMRI avaliada pelo *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, 25 ítems (NEI VFQ - 25).....32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação de confiabilidade do questionário NEI VFQ-25 por meio dos coeficientes alpha de Cronbach.....	25
Tabela 2 - Médias e desvios-padrão (DP) das pontuações dos domínios do questionário NEI VFQ-25.....	26
Tabela 3 - Médias das pontuações dos domínios do questionário NEI VFQ-25, conforme o sexo dos pacientes	27
Tabela 4 - Médias das pontuações dos domínios do NEI VFQ-25, conforme a idade dos pacientes	28
Tabela 5 - Médias das pontuações do NEI VFQ-25, conforme a lateralidade da DMRI neovascular.....	29
Tabela 6 - Análises de variância (valores p) das pontuações do NEI VFQ-25, conforme a classificação do melhor olho (MO) e do pior olho (PO) e interação do MO e PO (MO x PO)	30
Tabela 7 - Efeito independente do melhor olho (MO) e pior olho (PO) para a pontuação do questionário NEI VFQ-25 na ausência de interação significativa entre o MO e o PO	31

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AF	angiofluoresceinografia
ABC4	proteína cassete ligante de adenosina trifosfato encontrada em bastonetes e cones da fóvea
AMD	age-related macular degeneration
ANCHOR	Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD Trial
ANOVA	análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ApoE	gene da alipoproteína E
AV	acuidade visual
AVc	acuidade visual corrigida
AVD	atividades da vida diária
BVMI	baixa de visão moderada intensa
DMRI	doença macular relacionada à idade
DP	desvio-padrão
EE	equivalente esférico
EPR	epitélio pigmentado da retina
Fab	fragmento de anticorpo monoclonal humano recombinante
FDA	Food and Drug Administration
FGF	fator de crescimento de fibroblastos
FIR	fluido intraretiniano
FSR	fluido subretiniano
ICV	indocianina verde
IgG1	imunoglobulina G subclasse1
ITMP	inibidores tissulares de metaloproteína
MARINA	Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD Trial

MMP	Metaloproteinases
MO	melhor olho
n	número
NA	não aplicável
NEI VFQ-25	25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire
NEI VFQ-51	51-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVC	neovascularização de coroide
OCT	tomografia de coerência óptica
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	probabilidade de significância
PEDF	fator derivado do epitélio pigmentado
Periferina/RDS	glicoproteína das membranas dos discos da membrana externa de cones e bastonetes para a integridade estrutural
PIGF	fator de crescimento placentário
PO	pior olho
PrONTO	Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraOcular Ranibizumab
QVV	Qualidade de vida visual
SUS	Sistema Único de Saúde
TIMP-3	inibidor tecidual de metaloproteinase
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular
VEGF-A	fator de crescimento endotelial vascular – A
VEGFR-1	fator de crescimento endotelial vascular receptor 1
VEGFR-2	fator de crescimento endotelial vascular receptor 2
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
VMD2	gene da bestrofina

RESUMO

Ramalho RFC. *Qualidade de vida visual em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular tratados com antiangiogênicos* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de perda de visão irreversível e cegueira mundialmente. A perda da visão central interfere nas atividades de vida diária, como o reconhecimento facial, leitura e escrita, direção de veículos automotores e em atividades funcionais e de lazer. Esta perda de visão relaciona-se também com o desencadeamento de quadros de ansiedade e depressão. Este estudo avaliou a qualidade de vida visual em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular por meio do questionário de função visual 25-item *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire* (NEI VFQ-25). **MÉTODOS:** Estudo clínico observacional de 87 pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 50 anos e com o diagnóstico de DMRI neovascular unilateral ou bilateral. Todos os pacientes responderam ao questionário de função visual NEI VFQ-25 no final do tratamento em regime Tratar e Estender ou PrONTO, com as drogas antiangiogênicas ranibizumabe ou aflibercepte. **RESULTADOS:** A idade dos pacientes foi a variável que menos influenciou a qualidade de vida visual dos pacientes. O gênero teve uma influência um pouco maior que a idade, no entanto, a lateralidade da doença demonstrou maior influência na qualidade de vida visual, comparada ao gênero e idade dos pacientes e foi significativa para oito dos 12 domínios do questionário de função visual NEI VFQ-25. Os pacientes com acometimento bilateral tiveram pontuações mais baixas que os com doença unilateral em todos os domínios do questionário. A acuidade visual corrigida (AVc) foi a variável que apresentou o maior número de domínios com valores significantes e, portanto, foi a variável que mais se correlacionou com a qualidade de vida visual. A AVc do melhor olho (MO) foi significativa para a maioria dos domínios relacionados com a visão, ao contrário do pior olho (PO) que não foi significativa para nenhum domínio do questionário. **CONCLUSÃO:** Todas as variáveis testadas afetaram a qualidade de vida visual dos pacientes, onde a lateralidade teve uma maior influência, seguida pela idade e sexo dos pacientes. Na tomada de decisão para o tratamento de pacientes com DMRI neovascular, pelo menos para esta população, a manutenção da AVc do MO $\geq 0,5$ (escala decimal de Snellen) foi essencial para a manutenção de boa qualidade de vida visual, independente da AVc do PO, que não teve efeito significativo em nenhum domínio do questionário de função visual NEI VFQ-25.

Descritores: Qualidade de vida, Acuidade visual, Aflibercepte, Ranibizumabe, Doença crônica.

SUMMARY

Ramalho RFC. *Vision-related quality of life in neovascular age-related macular degeneration patients treated with antiangiogenics* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: The neovascular age-related macular degeneration (AMD) is the main cause of irreversible loss of vision and blindness worldwide. The loss of the central visual field interferes on daily activities such as facial recognition, reading and writing, driving as well as functional and leisure activities. This loss of vision may also increase anxiety and depression for this age group. To evaluate the impact of neovascular AMD on the visual quality of life of patients using the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25). **METHODS:** This was an observational clinical, with 87 patients of both genders, with age ≥ 50 years and a clinical diagnosis of unilateral or bilateral neovascular age related macular degeneration. All patients answered the visual functioning questionnaire NEI VFQ-25 at the end of the treatment with the Treat and Extend or PrONTO regimen using antiangiogenic drugs ranibizumab or aflibercept. **RESULTS:** The age of patients was the variable with the lower influence on the quality of life of the patients. Gender had an influence slightly higher than the age, however, the laterality of the disease had the highest influence on the quality of life, compared with age and gender, and was significant for 8 of the 12 domains of the visual functioning questionnaire NEI VFQ-25. The patients with bilateral age-related macular degeneration had lower scores than patients with unilateral disease for all domains of the questionnaire. Visual acuity was the variable with the higher number of domains with significant values, and therefore the variable with the higher correlation with the quality of life. The visual acuity of the best eye (BE) was significant for most of the vision related domains, in opposition to the visual acuity of the worst eye (WE) which was not significant for any domain of the questionnaire. **CONCLUSION:** All variables tested affected the visual quality of life, where the laterality of the disease had the highest influence, followed by the age and gender of the patients. The decision process for the treatment of patients with neovascular AMD, at least for this population, keeping the visual acuity of the BE $\geq 0,5$ (Snellen's decimal scale) was essential to maintain a long term quality of life, despite the visual acuity of the worst eye, that had no significant effect on any domain of the visual functioning questionnaire NEI VFQ-25.

Descriptors: Quality of life, Visual acuity, Aflibercept, Ranibizumab, Chronic disease.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural do corpo humano em que se acentua o aparecimento de enfermidades crônicas relacionadas à idade como a hipertensão arterial, a artrite ou o reumatismo, as doenças do coração e as relacionadas à visão^{1,2}. Entre as afecções relacionadas à visão, estima-se que 50 milhões de pessoas no mundo apresentem algum grau de degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Esta desordem degenerativa da visão promove uma diminuição da acuidade visual (AV) e, conseqüentemente, compromete a habilidade dos pacientes para realizar atividades essenciais como ler e dirigir³. Além disso, o número de idosos no mundo está aumentando e isso incrementa a prevalência do acometimento visual pela DMRI, tornando-a um relevante problema de saúde pública^{2,3}.

A DMRI é uma afecção adquirida que acomete a mácula e provoca a perda progressiva de visão, comprometendo a visão central de pacientes em idade avançada. Esta afecção é considerada uma das principais causas de cegueira e baixa acuidade visual em pessoas acima de 60 anos⁴⁻⁷. A sua prevalência aumenta a cada década de vida e estima-se que entre 6% e 10% da população acima de 65 anos seja acometida pela doença⁸. Além disso, cerca de 30% dos pacientes com mais de 75 anos apresentam algum grau de DMRI⁸.

A DMRI desenvolve-se predominantemente em duas formas clínicas distintas. A primeira, denominada seca, é responsável por 85% a 90% dos casos diagnosticados e é caracterizada pela formação de drusas e/ou alterações de pigmentação na área macular que levam a uma perda visual lenta e gradativa. A outra forma clínica, chamada de

neovascular, manifesta-se entre 10 e 15% dos pacientes e desenvolve-se de forma mais agressiva, sendo implicada com a perda visual de 90% dos casos de cegueira relacionada a DMRI⁹⁻¹¹.

Por ser uma doença degenerativa, a DMRI não possui cura definitiva, tanto para a forma clínica seca como para a neovascular. Atualmente, existem diversos tratamentos que podem minimizar os sintomas e a progressão dessa afecção. A fotocoagulação e a terapia fotodinâmica foram inicialmente utilizadas para o tratamento da DMRI¹². No entanto, o padrão ouro no tratamento da forma clínica neovascular da DMRI é realizado por meio de injeções intravítreas de medicamentos antiangiogênicos, como os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)¹²⁻¹⁶. Este tratamento intravítreo produz resultados satisfatórios em relação à melhora da AV e qualidade de vida dos pacientes idosos diagnosticados com DMRI¹⁷.

A progressão da DMRI afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes que, por vezes, já está comprometida por outros problemas relacionados à faixa etária avançada. Entre os impactos na qualidade de vida associados à DMRI, destacam-se a depressão clínica, que afeta cerca de 30% dos pacientes, e as dificuldades diárias relativas à baixa AV, que afeta 60% dos pacientes¹⁸⁻²⁰. Com o aumento na longevidade humana, as estimativas nos Estados Unidos da América são de que um em cada 10 indivíduos com mais de 80 anos terá DMRI na forma avançada em 2020, aumentando também a demanda por serviços que garantam uma melhora na qualidade de vida de pacientes diagnosticados com DMRI, assim como os gastos com assistência e reabilitação visual²¹.

Conforme Picotto et al.²², a avaliação do impacto da DMRI pode ser considerada dentro de algumas categorias de marcadores, como os marcadores clínicos (medida da AV), os marcadores relatados pelo clínico de sua percepção sobre o impacto da doença

e os marcadores reportados pelo doente. Embora a medição clínica objetiva das medidas de função visual em um doente, como a AV, forneça dados quantitativos, esta não reflete o impacto das dificuldades da visão nas atividades da vida diária (AVD) deste. Por isso, enfatiza-se que a quantificação da qualidade de vida visual (QVV) forneça informações extras sobre o impacto de uma doença na função, particularmente, nas AVD do paciente²².

No Brasil, atualmente, existe uma grande mudança na curva demográfica em razão do aumento constante do número de pessoas idosas. Assim, como a maioria dos pacientes necessita de tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é necessário melhor aplicação de recursos pelo poder público para que sejam contemplados de modo eficiente a realização de exames médicos e laboratoriais periódicos, assistência de saúde permanente, e oferta contínua de medicamentos²³. Privilegiar e garantir o acesso das pessoas com DMRI neovascular ao SUS, para receberem tratamento com antiangiogênicos, abrange questões éticas e bioéticas da alocação de recursos e não teria significado se não pudesse reabilitar e/ou influenciar significativamente a qualidade de vida de pacientes idosos com DMRI²⁴.

O reconhecimento do impacto na qualidade de vida de pacientes com perda da AV decorrente da DMRI entre profissionais de saúde e membros da comunidade em geral ainda é baixa. Nesse sentido, a escolha deste tema para investigação foi motivada pela necessidade de se avaliar a qualidade de vida visual de pacientes com DMRI neovascular tratados com medicamentos antiangiogênicos por meio da aplicação de um questionário estruturado, bem como para analisar o impacto relativo do tratamento antiangiogênico na AVc final de pacientes com DMRI.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- Avaliar a QVV em pacientes com DMRI neovascular tratados com antiangiogênicos por meio da aplicação do questionário de função visual NEI VFQ-25.

2.2 Objetivos secundários

- Correlacionar as variáveis idade, sexo e lateralidade da doença à QVV em pacientes com DMRI neovascular tratados com antiangiogênicos.
- Avaliar a influência do acometimento da AVc do MO e do PO na QVV em pacientes com DMRI neovascular tratados com antiangiogênicos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Causas globais de cegueira e baixa visão

As principais causas globais de cegueira, entre 1990 e 2010, baseadas na medida da AV foram: catarata, erros de refração não corrigidos e degeneração macular²⁵. As causas evitáveis de perda visual, preveníveis ou tratáveis, afetaram 68% de 31,8 milhões de pessoas cegas em 1990 e diminuíram significativamente para 65% de 32,4 milhões de cegos em 2010²⁵. Em 2010, a proporção da cegueira causada por catarata foi menor que 15% em regiões do mundo com maior poder aquisitivo e maior que 40% nas regiões Sul e Sudeste da Ásia e Oceania²⁵. Os erros de refração não corrigidos causaram a maior proporção de baixa visão moderada intensa (BVMI) no Sul da Ásia do que nas demais regiões, com variações estatisticamente significantes. Da mesma forma, a BVMI causada por degeneração macular foi menor em todas as regiões²⁵.

A proporção da cegueira causada por degeneração macular foi maior nas regiões com população mais idosa e com maior poder aquisitivo, com média de 15% na América do Sul e Central e na Europa Oriental, e menor no sul da Ásia com uma média de 2,6%²⁵. Na Austrália, a DMRI foi a causa principal de cegueira e BVMI afetou 0,45% da população²⁶, e na Holanda, em pessoas com mais de 75 anos, a DMRI foi também a principal causa de cegueira²⁷. Em contraste, as causas mais frequentes de cegueira e BVMI descritas pelo Beijing Eye Study foram catarata, degeneração

miópica, glaucoma, opacidade de córnea e outras neuropatias ópticas²⁸. Já a DMRI e a retinopatia diabética foram responsáveis pela menor proporção de casos²⁸.

No Brasil, não existem estudos multicêntricos que forneçam dados sobre as causas de cegueira e baixa visão. No entanto, dados epidemiológicos para pacientes previamente triados para atendimentos em hospitais de níveis secundário e terciário apontaram que as principais causas de deficiência visual foram catarata, doenças da retina, glaucoma, doenças da córnea e doenças da conjuntiva²⁹. A taxa de cegueira bilateral entre os participantes deste estudo foi 3,1% e os principais determinantes foram catarata e doenças da retina. As doenças com menor prevalência foram o glaucoma e transtornos da córnea²⁹. Nesse estudo, a DMRI foi incluída dentro da designação doenças da retina³⁰.

3.2 Caracterização, epidemiologia e etiologia da DMRI

A DMRI faz parte de um conjunto de doenças hereditárias que compartilham características comuns. Entre estas características estão a associação com a idade afetando, geralmente, pessoas com mais de 50 anos, histórico familiar positivo, presença de material amarelo-acinzentado na membrana de Bruch, degeneração crônica e progressiva dos fotorreceptores, do epitélio pigmentado da retina (EPR) e dos coriocapilares da mácula³¹. Estas alterações podem levar à diminuição da função visual, do campo visual central, da velocidade de leitura, do contraste e da visão de cores³.

A forma clínica seca da DMRI ocorre em 90% dos casos e é responsável por 20% dos casos de cegueira (Figura 1). Esta forma caracteriza-se pela presença de

anormalidades no nível do EPR e da membrana de Bruch. Entre estas anormalidades, as drusas representam os achados clínicos mais característicos da DMRI. As drusas são constituídas por depósitos brancos ou levemente amarelados e discretamente elevados, localizados entre o EPR e a membrana de Bruch. Os casos em que ocorrem uma perda visual gradual estão relacionados à atrofia geográfica, atingindo o centro foveal³².

Figura 1 - Aspecto da retinografia colorida da retina com quadro de degeneração macular relacionada à idade clássica ou seca (A) e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente (B). Fonte: Guimarães & Gerenutti².

A forma clínica neovascular ou exsudativa da DMRI está mais associada à perda visual. Nesta forma, diferenciando-se da forma seca, existe a presença de neovascularização de coroide (NVC) na região localizada abaixo do EPR e/ou espaço virtual compreendido entre o EPR e a retina neurosensorial (Figura 2). Uma série de eventos imunológicos e inflamatórios está relacionada com a formação da NVC e tem como a principal via final comum o aumento do VEGF².

Figura 2 - Aspecto da retinografia colorida da retina com quadro de degeneração macular relacionada à idade neovascular ou exsudativa e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente. Fonte: Guimarães & Gerenutti².

Conforme os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2010, a DMRI ocupa o terceiro lugar no mundo como causa de deficiência visual, com prevalência de cegueira estimada em 5%, sendo a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos³³. A prevalência da DMRI deve aumentar com o envelhecimento da população, pois estima-se que esta população acima de 85 anos deva dobrar até o ano de 2020^{34,35}. Além disso, as estimativas de prevalência da DMRI variam dependendo dos critérios de diagnóstico e dos sistemas de classificação utilizados como: idade, localização geográfica e época do estudo populacional.

Enquanto o estudo *Beaver Dam Eye Study* constatou prevalência de DMRI em 30% dos pacientes com 75 anos ou mais⁴, o *Netherlands Rotterdam Eye Study* encontrou uma prevalência de DMRI em 1,1% da população com idade entre 55-84 anos e 11% na população com idade acima de 84 anos⁷. O *Framingham Eye Study* evidenciou que 5,7% dos pacientes examinados com idade superior a 52 anos apresentavam DMRI e que a manifestação dessa doença aumentava significativamente com o avanço da idade, observando uma prevalência de 28% em pessoas com mais de 75 anos⁵.

No Brasil, estudos sobre a prevalência da DMRI ainda são escassos; no entanto, estima-se que 3 milhões de idosos apresentem DMRI em diferentes estádios³⁶. Além disso, a prevalência da doença está aumentando em razão de aumento da expectativa de vida e o consequente envelhecimento da população. A prevalência de DMRI foi estimada em 13,9% em uma população de idosos (>65 anos) da cidade de São Paulo³⁷ e, em 15,1% em uma população composta de japoneses e seus descendentes com mais de 60 anos de idade residentes em Londrina³⁸. Em um hospital de Pernambuco, foi observada uma prevalência de DMRI entre 2% e 30% em pacientes com idade acima dos 55 anos³⁹, e na cidade de Veranópolis, RS, a prevalência da DMRI foi 31,5% em pacientes acima de 80 anos⁴⁰.

A DMRI é uma doença multifatorial cuja etiologia e fisiopatologia ainda não foram totalmente esclarecidas. Contudo, acredita-se que fatores genéticos e ambientais possam estar associados a seu desenvolvimento^{3,41}. Entre os genes possivelmente relacionados a essa doença estão o ABCA4 (proteína cassete ligante de adenosina trifosfato encontrada em bastonetes e cones da fóvea), o TIMP-3 (inibidor tecidual de metaloproteinase), o VMD2 (gene da bestrofina), o Periferina/RDS (glicoproteína das membranas dos discos da membrana externa de cones e bastonetes para a integridade estrutural) e o ApoE (gene da alipoproteína E)². A idade avançada e a etnia caucasiana estão entre seus principais fatores de risco. Além disso, também aumentam o risco de desenvolvimento da DMRI, fatores associados ao estilo de vida, como tabagismo, aumento do índice de massa corporal, dieta e falta de exercícios físicos, assim como alterações sistêmicas como a hipertensão, hipercolesterolemia e a aterosclerose⁴¹.

Por ser um importante problema de saúde pública, especialmente em países desenvolvidos com maior expectativa de vida e população de pele mais clara, há uma vasta investigação clínica para diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença.

3.3 Neovascularização de coroide associada à DMRI

A retina humana é um tecido localizado na parte posterior do olho, que é responsável por transformar estímulos luminosos em estímulos nervosos, e subsequentemente, enviá-los ao cérebro para formação das imagens. Entre todos os tecidos do corpo humano, a retina consome, proporcionalmente, uma maior quantidade de oxigênio, chegando a ter um consumo 50% maior que nos tecidos cerebrais ou renais. Os fotorreceptores são os maiores responsáveis por este consumo de oxigênio. A retina possui um rico plexo vascular formado pela circulação da coroide, intimamente ligado à membrana de Bruch, que fornece oxigênio e nutrientes ao EPR e aos fotorreceptores⁴². Um dos aspectos da fisiopatologia da DMRI é a dificuldade de eliminação de resíduos celulares que promovem uma inflamação do tecido retiniano. Resíduos celulares encapsulados, como proteínas e lipídios entre a membrana de Bruch e o EPR, são caracterizados por depósitos insolúveis de lipofuscina formando drusas. Estas dificultam a difusão de oxigênio e nutrientes para a retina, gerando uma hipoxemia que, por sua vez, induz um aumento na liberação de VEGF pelas células do EPR⁴³.

Pelo menos quatro processos contribuem para o estabelecimento da doença: a lipofuscinogênese ligada ao estresse oxidativo, a drusogênese, a inflamação local e a NVC característica da forma exsudativa (Figura 3). A inflamação na mácula, desencadeada pela presença de metabólitos e lipofuscina, provoca a ativação do sistema complemento e a migração de células inflamatórias para o espaço sub-retiniano causando, consequentemente, a destruição focal da membrana de Bruch. Além disso, o aumento na concentração do VEGF associado aos defeitos da membrana de Bruch

resulta também na NVC². O VEGF faz parte de uma família de polipeptídeos composta pelos subgrupos A, B, C, D e E, e o fator de crescimento placentário (PlGF). Entre estes subgrupos, o VEGF-A é responsável por vários componentes da neovascularização como a proliferação e migração das células endoteliais e o aumento da permeabilidade vascular. O fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o VEGF, as angiopoetinas, o fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF) e os fatores de adesão relacionados com a matriz extracelular também exercem um papel muito importante no balanço entre fatores proangiogênicos e antiangiogênicos. A invasão e a migração de células endoteliais por meio da matriz extracelular durante a angiogênese são moduladas pelas integrinas, uma família de moléculas de adesão celular¹³. Este processo é potencializado pela secreção de metaloproteinases (MMP) e é modulado por inibidores tissulares de metaloproteínas (ITMP).

A comprovação diagnóstica e a progressão da DMRI, com a atual propedêutica armada, são realizadas de forma precisa a partir de quatro exames: a biomicroscopia de fundo de olho e/ou oftalmoscopia indireta, a angiofluoresceinografia (AF, método de escolha para o diagnóstico e caracterização da NVC), a angiografia digital com indocianina verde (ICV, método auxiliar de diagnóstico à AF, sobretudo na avaliação de NVC ocultas) e a tomografia de coerência óptica (OCT, permite o estudo da citoarquitetura retiniana e correlaciona-se à AF e à ICV no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com a doença). O diagnóstico clínico de DMRI neovascular é definido pela presença de uma membrana formada por NVC e fibroblastos, resultando em um complexo fibrovascular proliferando nos espaços compreendidos entre o EPR e a membrana de Bruch e/ou entre a retina neurosensorial e o EPR.

Figura 3 - Esquema de fisiopatologia de degeneração macular relacionada à idade: (A) corte histológico da retina de coelho (corado com Hematoxilina-Eosina), (B) retina normal, (C) depósitos insolúveis no epitélio pigmentar da retina, (D) depósitos insolúveis na membrana de Bruch, (E) morte de fotorreceptores em razão da hipoxemia, (F) neovascularização retiniana. Fonte: Adaptado de Ratner & Nathans⁴².

3.4 Terapias antiangiogênicas para o tratamento da DMRI

Atualmente, o principal tratamento para DMRI é a terapia antiangiogênica. Esta terapia consiste no uso de fatores de inibição de VEGF pela via de administração intravítrea. O ranibizumabe (Lucentis®, Novartis Biociências SA) é uma droga antiangiogênica aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso nos Estados Unidos da América em 2006, e, subsequentemente, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2007, para uso no Brasil. O

ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humano recombinante (Fab – *fragment antigen- binding*), produzido em *Escherichia coli* pela tecnologia de DNA recombinante, que tem como alvo o VEGF-A. A droga liga-se com alta afinidade às isoformas do VEGF-A, deste modo, prevenindo a ligação do VEGF-A a seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação do VEGF-A a seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais se acredita que contribuam para a progressão da forma neovascular de DMRI⁴⁴.

O aflibercepte foi aprovado pelo FDA para uso nos Estados Unidos da América em 2011 e, em 2012, para uso no Brasil pela ANVISA. O aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano, fundidas com a porção Fc da Imunoglobulina G subclasse I (IgG1) humana. É produzida em células K1 do ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante. Esta droga atua como um receptor chamariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PlGF. Por apresentar uma afinidade mais elevada do que a demonstrada pelos seus receptores naturais, o aflibercepte promove a inibição da ligação e a ativação dos receptores aparentados do VEGF⁴⁵.

O VEGF-A e o PlGF são membros da família VEGF de fatores angiogênicos que atuam como fatores potentes mitogênicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular no nível das células endoteliais. O PlGF liga-se apenas ao VEGFR-1, que também se encontra presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva destes receptores pelo VEGF-A pode resultar em neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PlGF pode ser sinérgico com o VEGF-A nesses processos, sendo também conhecido por favorecer a infiltração leucocitária e a inflamação vascular⁴⁵.

O desenvolvimento dessas drogas mudou de forma clinicamente relevante o tratamento da DMRI nos últimos anos e diversos regimes terapêuticos foram propostos.

Entretanto, como demonstrado em estudos pivotais como MARINA (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD Trial*) e ANCHOR (*Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD Trial*), a necessidade de controles e tratamentos mensais para manter a AV estável não são custo efetivos^{46,47}. Por outro lado, as evidências e a prática clínica vêm demonstrando que os regimes de tratamento variáveis relativos PrONTO (*Prospective OCT Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intraocular Lucentis*), embora resultem em um menor número de aplicações, requerem monitorização mensal, sendo menos efetivos do que os tratamentos proativos com doses fixas para manter os resultados funcionais e anatômicos alcançados, inicialmente, com as doses de carga⁴⁸.

O regime terapêutico Tratar e Estender (do inglês *Treat and Extend*) representa uma destas alternativas e caracteriza-se pela aplicação de doses intravítreas mensais de antiangiogênico até que não se observem sinais de NVC detectável. O tratamento é estendido em intervalos de 2 semanas, sempre que não se detectam sinais de NVC ao exame de OCT. Se sinais de fluido intrarretiniano (FIR), fluido sub-retiniano (FSR) ou hemorragia macular são detectados ou ocorrer baixa de AV, o intervalo de tratamento será reduzido em 2 semanas⁴⁸. Admite-se que 12 semanas seja o período máximo que o paciente possa ficar sem a aplicação da droga. Este regime de tratamento parece alcançar e manter os resultados visuais obtidos no estudo pivotal *VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD* (VIEW) durante o primeiro ano em uma porcentagem relevante de pacientes. Mas, ainda que não tenham sido realizados ensaios clínicos controlados e aleatorizados para esta finalidade, sugere-se um melhor custo efetividade por meio do regime terapêutico Tratar e Estender⁴⁹.

3.5 Qualidade de vida visual (QVV)

O ser humano depende da visão para realizar suas atividades diárias e o comprometimento da AV pode afetar seu desempenho físico, funcional e emocional. Pacientes com DMRI também mostram uma redução na mobilidade e no bem-estar emocional, comparados com pacientes sem DMRI^{50,51}. A limitação da capacidade motora gera uma dependência física ou mental que diminui o bem-estar emocional do paciente e pode até aumentar o risco de mortalidade, em razão do elevado risco de acidentes³⁵. Além disso, a perda da AV afeta negativamente atividades cotidianas, como o reconhecimento facial, o uso de computadores, a preparação de refeições, a realização de compras e limpeza, e a percepção de cenas de televisão e leitura⁵².

A OMS caracteriza a qualidade de vida como “a percepção do indivíduo em relação a sua posição na vida, ao contexto cultural e ao sistema de valores em que vive e a seus objetivos, expectativas, preocupações e desejos”. Portanto, a QVV de um indivíduo está intimamente relacionada à sua qualidade de vida, podendo provocar impactos tão negativos na qualidade de vida como doenças sistêmicas graves⁵³. Embora testes objetivos como os de AV, sensibilidade ao contraste e visão cromática quantifiquem alterações específicas de cada função visual, eles falham em avaliar o impacto que a disfunção exerce na QVV do indivíduo. Estes testes não levam em conta a percepção de como a perda da AV do paciente afeta sua qualidade de vida⁵⁴.

Para avaliar como a QVV afeta a qualidade de vida do paciente, é necessário fazer uma análise subjetiva da percepção visual do próprio paciente durante o desempenho de suas AVD. Além disso, é preciso avaliar a lateralidade da doença e o nível de perda da AV no melhor olho (MO) e no pior olho (PO). A qualidade de vida de pacientes com

deficiência visual binocular tende a ser significativamente menor que de pacientes com deficiência visual monocular. Entretanto, indivíduos diagnosticados com cegueira em pelo menos um olho tendem a ter pontuações de qualidade de vida mais baixos⁵⁵.

Geralmente, as doenças oculares afetam os dois olhos de maneira diferente, com pacientes apresentando um MO com uma AVc maior do que a do PO. Embora os desafios relacionados com a avaliação de quanto cada olho contribua separadamente para a QVV, um estudo confirmou que a percepção de qualidade de vida do paciente é maior quando a AVc do MO é maior que 0,5 na escala decimal de Snellen⁵⁶. Como, geralmente, o tratamento do PO não resulta em melhoras significativas da AVc, em razão da perda avançada da visão, a manutenção da QVV do paciente parece estar mais diretamente associada com a AVc do MO⁵⁷.

Com o objetivo de proporcionar uma avaliação mais abrangente da QVV do indivíduo, o *National Eye Institute* (Bethesda, Md, USA) elaborou o questionário *51-Item National Eye Institute Visual Function* (NEI VFQ-51). Este questionário foi validado para uso em estudos clínicos e por meio de sua aplicação na avaliação da QVV em portadores de visão baixa por doenças crônicas oculares (catarata senil, DMRI, retinopatia diabética e glaucoma, entre outras) é possível determinar as propriedades psicométricas envolvidas na percepção da qualidade de vida pelos pacientes⁵⁸.

3.6 Questionário NEI VFQ-25

A perda progressiva da visão em pacientes com DMRI traz impactos mensuráveis na qualidade de vida²⁰. Em razão da crescente necessidade de conscientização de médicos sobre o impacto da DMRI na qualidade de vida do paciente, o *National Eye Institute*, nos Estados Unidos da América, desenvolveu uma série de questionários para avaliar como o funcionamento visual do paciente afeta sua qualidade de vida. O NEI VFQ-51 foi o primeiro questionário desenvolvido com o intuito de avaliar a qualidade de vida dos pacientes com problemas visuais. O questionário avalia a dificuldade do paciente em realizar tarefas cotidianas que necessitem da visão para serem executadas. Entretanto, o grande número de perguntas aumenta o tempo gasto pelo paciente e o médico em seu preenchimento. Pelo fato de a aplicação do NEI VFQ-51 consumir muito tempo, houve dificuldades para sua implementação e incorporação à prática clínica. Foi então elaborada uma versão mais compacta, com 25 perguntas, a partir da versão de 51 perguntas: o *25-Item National Eye Institute - Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25)⁵⁸.

Apesar do NEI VFQ-25 ser bem mais compacto, o questionário demonstrou o mesmo nível de confiança e abrangência que o NEI VFQ-51⁵⁸. O formulário NEI VFQ-25 possui validade e confiabilidade adequadas e as pontuações das subescalas da versão mais curta correlacionam-se fortemente com as pontuações da versão original, apresentando inclusive, propriedades psicométricas semelhantes⁵⁹. Pela sua praticidade e efetividade, o questionário passou a ser o mais comumente utilizado para mensuração da QVV; também foi traduzido e validado para o português, mantendo sua consistência

e confiabilidade em relação à versão original em inglês. Portanto, foi concluído que o NEI VFQ-25 poderia ser aplicado em pesquisa de QVV no Brasil⁵⁹.

O questionário NEI VFQ-25 é composto de 25 perguntas que englobam 12 domínios, cada um com uma ou mais questões que avaliam a QVV (Anexo A). Os domínios são: (1) Saúde em geral; (2) Visão em geral; (3) Dor ocular; (4) Visão para perto; (5) Visão para longe; (6) Atividade social; (7) Saúde mental; (8) Limitação funcional; (9) Dependência; (10) Direção ; (11) Visão de cores e (12) Visão periférica. A pontuação total do NEI VFQ-25 varia de zero (pior função possível) a 100 (melhor função possível). A média ponderada da pontuação de todas as perguntas do questionário fornece o resultado geral de cada paciente (domínio Pontuação geral), com exceção da questão diretamente correlacionada à classificação geral de saúde visual.

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

Este estudo teve seu protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o Processo número 253/15 (Anexo B).

4.2 Tipo de estudo e pacientes

Um estudo clínico observacional foi realizado em pacientes portadores de DMRI neovascular tratados com antiangiogênicos. A população do estudo compôs-se de 87 pacientes adultos de ambos os sexos. Estes foram seguidos em consulta de rotina por DMRI neovascular, unilateral ou bilateral, em tratamento com os medicamentos antiangiogênicos: aflibercepte (EYLIA[®], Regeneron Pharmaceuticals Inc., Rensselaer, Estados Unidos da América) e ranibizumabe (LUCENTIS[®], Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça). A pesquisa foi realizada em três centros clínicos oftalmológicos, situados nas cidades de Araras e São José do Rio Preto, em São Paulo, e Londrina, no Paraná. Os dados foram coletados entre setembro de 2013 e novembro de 2016.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, com diagnóstico clínico de DMRI neovascular, confirmada pelos exames de OCT em modo espectral e/ou AF e retinografia, tratados com ranibizumabe, aflibercepte ou ambas as drogas em regime Tratar e Estender ou PrONTO.

Como critérios de exclusão foram consideradas a presença de outras doenças oftalmológicas comprometendo a visão, como glaucoma não controlado, neuropatia óptica isquêmica, edema macular diabético e/ou retinopatia diabética clinicamente significativa, opacidade de meios impedindo a realização de fundoscopia e/ou retinografia de boa qualidade, alta miopia (equivalente esférico EE > -8,00D), estrias angioides, doença coriorretiniana infecciosa ou inflamatória ou doenças coriorretinianas hereditárias com comprometimento da área macular.

4.4 Variáveis do estudo

Neste estudo, as variáveis avaliadas foram:

- Idade;
- Sexo;
- Lateralidade da doença;
- Acuidade visual corrigida (AVc), pela escala decimal de Snellen do MO e PO.

4.5 Procedimentos experimentais

Após a avaliação de conformidade dos critérios de inclusão e exclusão determinados acima, foi preenchido para cada paciente um formulário específico de tratamento em regime Tratar e Estender ou PrONTO (Anexos C e D, respectivamente). Subsequentemente, foram coletados dos prontuários dos pacientes dados das seguintes variáveis: idade, sexo, lateralidade da doença e a AVc final, pela escala decimal de Snellen do MO e do PO. No final do seguimento de tratamento, os pacientes reponderam ao Questionário NEI VFQ-25. As avaliações oftalmológicas dos pacientes foram acompanhadas de realização de exames de OCT em modo espectral.

4.6 Processamento dos dados e análise estatística

Para o processamento dos dados foi construído um banco de dados com o *software* Excel do Office® 2000. O nível de significância (p) foi fixado em 5% e todas as análises foram feitas utilizando o *software* SYSTAT (versão 12). Para as variáveis contínuas, foi feita uma análise descritiva, obtendo-se média e desvio-padrão (DP), dependendo da distribuição da variável. As variáveis categóricas, tais como o sexo, foram descritas em porcentagens e em valores absolutos. Os valores faltantes foram substituídos pela média de todos os pacientes do mesmo grupo, exceto para o domínio Direção onde os valores faltantes foram excluídos das análises estatísticas⁵⁷.

Após o cálculo das pontuações de cada domínio do NEI VFQ-25, procedeu-se o cálculo do coeficiente alpha de Cronbach para avaliação da estabilidade da escala ao longo de suas aplicações (amostra geral e domínios). O coeficiente alpha de Cronbach é obtido da seguinte forma⁶⁰:

$$\alpha = \frac{k}{k-1} \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^k S_i^2}{S_{total}^2} \right)$$

em que:

k é o número de itens.

S_i^2 é a variância das n pontuações das pessoas a i -ésimo item ($i = 1, \dots, k$),

S_{total}^2 é a variância dos totais T_j ($j = 1, 2, \dots, n$) de pontuações de cada respondente.

Posteriormente, realizou-se a análise descritiva de cada domínio obtendo-se a média, desvio-padrão e teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Como o teste de Shapiro-Wilk indicou que os domínios não seguem a distribuição normal de probabilidade, a comparação de grupos foi feita com teste não-paramétrico⁶¹. A comparação das pontuações dos domínios em relação ao sexo (masculino e feminino) e à lateralidade (unilateral e bilateral), em que há dois grupos, foi feita com o teste Mann-Whitney. A idade foi dividida em três grupos (< 75 anos, entre 75 e 84 anos e > 84 anos). A comparação entre os três grupos foi realizada com o teste de Kruskal-Wallis.

Por último, realizou-se a análise de variância (ANOVA), para avaliar o impacto da AVc do MO e do PO sobre as pontuações de cada domínio. Utilizou-se um modelo fatorial em dois níveis⁶¹:

$$E_{ijk} = \alpha + \beta_i + \gamma_j + \delta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

em que:

E_{ijk} : é a resposta da pontuação de cada domínio, para o i -ésimo efeito AVc (MO), j -

ésimo efeito AVc (PO)

α : é um efeito comum a todas pontuações

β : é o efeito AVc (MO) $\geq 0,3$ e AVc (MO) $< 0,3$;

γ : é o efeito AVc (PO) $\geq 1,0$ e AVc (PO) $< 1,0$;

δ : é o efeito da interação entre AVc (MO) e AVc (PO)

ε_{ijk} : é um efeito aleatório

5 RESULTADOS

Entre os 87 pacientes com DMRI neovascular avaliados neste estudo, 57 pacientes, ou 65,5%, eram mulheres e 30, ou 34,5%, eram homens. A média e o DP da idade dos pacientes foram 78,4 e 7,9 anos, respectivamente. A idade foi, posteriormente, estratificada em três grupos: <75 anos com 27 pacientes (31%); entre 75 e 84 anos com 34 pacientes (39%); > 84 anos com 26 pacientes (30%). Quanto à lateralidade da DMRI neovascular, 62 (72,9%) pacientes apresentaram a doença em apenas um dos olhos e 25 (26,1%) em ambos os olhos. As médias e desvios-padrão das AVc do MO e do PO foram, respectivamente, $0,38 \pm 0,19$ e $0,13 \pm 0,11$.

As respostas do questionário NEI VFQ-25 para todos os domínios atenderam aos critérios básicos para consistência interna do coeficiente alpha de Cronbach (0,70), que consiste em um indicador de consistência interna das respostas do questionário, exceto Dor ocular e Direção (Tabela 1). Para os domínios Saúde em geral, Visão em geral, Visão de cores e Visão periférica não foi possível calcular o coeficiente de alpha Cronbach, pois estes domínios são compostos só por uma pergunta no questionário NEI VFQ-25 (Tabela 1).

Tabela 1 - Avaliação de confiabilidade do questionário NEI VFQ-25 por meio dos coeficientes alpha de Cronbach

Domínios	Número de itens	Coeficiente alfa de Cronbach
Saúde em geral	1	NA
Visão em geral	1	NA
Dor ocular	2	0,65
Visão para perto	3	0,86
Visão para longe	3	0,93
Atividade social	2	0,72
Saúde mental	4	0,74
Limitação funcional	2	0,90
Dependência	3	0,91
Direção	3	0,65
Visão de cores	1	NA
Visão periférica	1	NA
Pontuação geral	25	0,96

As pontuações médias obtidas em cada domínio do questionário NEI VFQ-25 estão descritas na

Tabela 2. Os valores médios mais altos de pontuação (acima de 90%), foram observados aos domínios Dor ocular (92,96), Atividade social (90,23), Visão de cores (93,60) e Visão periférica (90,52). Em seguida, os domínios Direção (77,96), Dependência (74,71) e Pontuação geral (72,26) obtiveram registros acima de 70%, já os domínios Visão em geral (61,84), Visão para perto (62,06), Visão para longe (65,85), Saúde mental (63,15), Limitação funcional (68,82) obtiveram registros acima de 60%.

Tabela 2 - Médias e desvios-padrão (DP) das pontuações dos domínios do questionário NEI VFQ-25

Domínios	n	Média	DP	p*
Saúde em geral	87	49,43	21,89	0,000
Visão em geral	87	61,84	17,42	0,019
Dor ocular	87	92,96	15,21	0,000
Visão para perto	87	62,06	33,50	0,020
Visão para longe	87	65,85	34,31	0,000
Atividade social	87	90,23	15,06	0,000
Saúde mental	87	63,15	20,06	0,000
Limitação funcional	87	68,82	30,55	0,002
Dependência	87	74,71	31,71	0,000
Direção	31	77,96	24,01	0,000
Visão de cores	87	93,60	18,06	0,000
Visão periférica	87	90,52	19,15	0,000
Pontuação geral	87	72,26	19,29	0,001

*teste de Shapiro-Wilk. Valores em negrito são significantes ($p < 0,05$).

As médias de pontuação dos domínios do questionário NEI VFQ-25, conforme o gênero dos pacientes estão descritas nos dados da Tabela 3. Os domínios Visão para perto, Visão para longe, Limitação funcional, Direção e Pontuação geral foram significantes com relação ao sexo. Os pacientes do sexo masculino tiveram uma pontuação mais alta que os do sexo feminino em todos os domínios, com exceção do domínio Direção.

Tabela 3 - Médias das pontuações dos domínios do questionário NEI VFQ-25, conforme o sexo dos pacientes

Domínios	n	Masculino	n	Feminino	p*
Saúde em geral	30	53,33	57	47,36	0,187
Visão em geral	30	63,33	57	61,05	0,493
Dor ocular	30	93,81	57	92,64	0,478
Visão para perto	30	74,21	57	55,51	0,009
Visão para longe	30	77,86	57	59,66	0,015
Atividade social	30	93,43	57	89,17	0,122
Saúde mental	30	64,23	57	63,14	0,996
Limitação funcional	30	79,7	57	63,29	0,021
Dependência	30	80,86	57	71,47	0,070
Direção	12	73,61	19	80,7	0,030
Visão de cores	30	95,83	57	92,12	0,360
Visão periférica	30	95,01	57	87,94	0,085
Pontuação geral	30	77,71	57	69,32	0,045

*p (teste Mann-Whitney). Valores de p em negrito são significantes (p<0,05).

As médias de pontuação dos domínios do questionário NEI VFQ-25, conforme a idade dos pacientes estão descritas nos dados da Tabela 4. Nos domínios Limitação funcional e Dependência variaram significativamente entre os grupos de idade. No domínio Limitação funcional os pacientes com idade <75 anos e entre 75 e 84 anos tiveram uma pontuação mais alta comparada aos pacientes com idade >84 anos. No domínio Dependência, os pacientes <75 anos tiveram a maior pontuação, seguidos pelos pacientes com idade entre 75 e 84 anos. A pontuação mais baixa foi observada aos pacientes com idade >84 anos.

Tabela 4 - Médias das pontuações dos domínios do NEI VFQ-25, conforme a idade dos pacientes

Domínios	n	< 75	n	75 a 84	n	> 84	p*
Saúde em geral	34	45,37	27	52,20	26	50,00	0,598
Visão em geral	34	62,22	27	65,29	26	56,92	0,318
Dor ocular	34	95,92	27	91,64	26	91,88	0,433
Visão para perto	34	69,18	27	66,44	26	48,57	0,090
Visão para longe	34	74,46	27	67,52	26	55,96	0,153
Atividade social	34	92,22	27	92,44	26	85,69	0,258
Saúde mental	34	65,30	27	66,47	26	56,76	0,152
Limitação funcional	34	76,03a	27	74,38a	26	54,50b	0,022
Dependência	34	85,85a	27	76,00b	26	61,46c	0,014
Direção	15	72,20	12	84,74	4	79,17	0,606
Visão de cores	34	97,22	27	96,32	26	86,53	0,063
Visão periférica	34	89,85	27	90,44	26	90,38	0,977
Pontuação geral	34	76,80	27	74,88	26	64,23	0,077

*p (teste Kruskal-Wallis). Valores de p em negrito são significantes ($p < 0,05$). Médias seguidas de letra diferentes apresentam diferença significativa ($p < 0,05$) e médias seguidas com letras iguais não apresentam diferença significativa ($p > 0,05$).

As médias das pontuações dos domínios do questionário NEI VFQ-25, conforme a lateralidade da DMRI dos pacientes estão descritas na Tabela 5. Os domínios Visão para perto, Visão para longe, Atividade social, Limitação funcional, Dependência, Visão de cores, Visão periférica e Pontuação geral tiveram variabilidades significantes. Além disso, para todos os domínios significantes, os valores de pontuação foram mais altos aos pacientes com DMRI unilateral comparados aos pacientes com DMRI bilateral.

Tabela 5 - Médias das pontuações do NEI VFQ-25, conforme a lateralidade da DMRI neovascular

Domínios	n	Unilateral	n	Bilateral	p*
Saúde em geral	62	50,00	25	48,00	0,709
Visão em geral	62	62,90	25	59,20	0,238
Dor ocular	62	93,41	25	92,12	0,689
Visão para perto	62	67,11	25	49,16	0,027
Visão para longe	62	73,08	25	48,24	0,008
Atividade social	62	92,83	25	85,20	0,029
Saúde mental	62	65,37	25	58,92	0,066
Limitação funcional	62	74,58	25	55,08	0,007
Dependência	62	80,03	25	60,72	0,028
Direção	24	79,54	7	72,57	0,213
Visão de cores	62	97,17	25	85,00	0,047
Visão periférica	62	94,37	25	80,00	0,001
Pontuação geral	62	76,00	25	63,08	0,009

*p (teste Mann-Whitney). Valores de p em negrito são significantes (p<0,05).

A aplicação do teste da ANOVA não identificou interações significantes entre o MO e o PO para nenhum domínio. (Tabela 6, MO x PO $p > 0,05$). Com relação ao efeito específico da AV para cada olho independentemente, os domínios Visão geral, Visão para perto, Visão para longe, Atividade social, Limitação funcional, Dependência, Visão de cores, Visão periférica e Pontuação geral foram significantes para o MO. Para o PO, nenhum dos domínios estudados foi significativo com relação ao efeito específico da AV.

Tabela 6 - Análises de variância (valores p) das pontuações do NEI VFQ-25, conforme a classificação do melhor olho (MO) e do pior olho (PO) e interação do MO e PO (MO x PO)

Domínios	n	R ²	MO	PO	MO x PO
Saúde em geral	87	0,01	0,802	0,351	0,949
Visão em geral	87	0,11	0,014	0,825	0,117
Dor ocular	87	0,04	0,272	0,418	0,821
Visão para perto	87	0,08	0,041	0,525	0,519
Visão para longe	87	0,07	0,022	0,932	0,662
Atividade social	87	0,09	0,048	0,178	0,236
Saúde mental	87	0,08	0,524	0,212	0,184
Limitação funcional	87	0,09	0,017	0,596	0,864
Dependência	87	0,13	0,045	0,120	0,318
Direção	31	0,21	0,493	0,326	0,076
Visão de cores	87	0,05	0,047	0,957	0,625
Visão periférica	87	0,06	0,034	0,235	0,595
Pontuação geral	87	0,09	0,037	0,540	0,403

Valores de p em negrito são significantes ($p < 0,05$).

Os dados da Tabela 7 apresentam o efeito independente do MO e PO para a pontuação do questionário na ausência de interação significativa entre o MO e o PO. Semelhante aos resultados descritos anteriormente, os domínios Saúde em geral e Dor ocular não foram afetados nem pelo MO nem pelo PO. A influência independente do MO foi maior em todos os domínios, exceto ao domínio Direção. Nos domínios significantes ao MO, as pontuações dos pacientes com $AV \geq 0,5$ foram mais altas que todas as pontuações de pacientes com $AV < 0,5$. Com relação ao MO, três domínios perderam mais de 20 pontos: Visão para perto (-23,64), Visão para longe (-22,34) e Limitação funcional (-20,91). A influência independente do PO foi menor que a influência do MO e variou entre 0,92 e -9,15.

Tabela 7 - Efeito independente da AVc do melhor olho (MO) e da AVc do pior olho (PO) para a pontuação do questionário NEI VFQ-25 na ausência de interação significativa entre o MO e o PO

Domínios	MO < 0,5	MO ≥ 0,5	Diff	p	PO < 0,1	PO ≥ 0,1	Diff	p*
Saúde em geral	49,57	49,14	0,43	NS	47,67	51,14	-3,46	NS
Visão em geral	57,24	71,03	-13,79	S	57,21	66,36	-9,15	NS
Dor ocular	91,38	96,12	-4,74	NS	91,28	94,60	-3,32	NS
Visão para perto	54,09	77,73	-23,64	S	52,81	61,32	-8,51	NS
Visão para longe	58,41	80,75	-22,34	S	59,59	61,97	-2,38	NS
Atividade social	77,93	94,83	-16,90	S	90,70	89,77	0,92	NS
Saúde mental	61,10	67,24	-6,14	NS	57,70	58,47	-0,77	NS
Limitação funcional	61,85	82,76	-20,91	S	61,34	66,14	-4,80	NS
Dependência	68,39	87,36	-18,97	S	64,73	74,47	-9,74	NS
Direção	76,00	80,00	-4,00	NS	66,67	73,33	-6,66	NS
Visão de cores	90,79	99,14	-8,35	S	91,28	95,93	-4,65	NS
Visão periférica	87,93	95,69	-7,76	S	88,95	92,05	-3,09	NS
Pontuação total	67,93	80,92	-12,98	S	66,70	67,70	-1,00	NS

*Valores de p estão apresentados na Tabela 6.

O Gráfico 1 mostra a contribuição do MO e do PO para a QVV dos pacientes com DMRI.

SG: Saúde em geral; VG: Visão em geral; DO: Dor ocular; VP: Visão para perto; VL: Visão para longe; AS: Atividade social; SM: Saúde mental; LF: Limitação funcional; DP: Dependência; DR: Direção; VC: Visão de cores; VPE: Visão Periférica; PT: Pontuação total.

Gráfico 1 - Contribuição do melhor olho (MO) e do pior olho (PO) para a qualidade de vida visual (QVV) dos pacientes com DMRI avaliados pelo *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, 25 itens (NEI VFQ - 25)

6 DISCUSSÃO

A perda visual associada à DMRI causa impactos profundos na QVV. A perda de visão é um dos fatores intimamente associados com o comprometimento da qualidade de vida de pacientes com DMRI, levando a aumento da dependência para realizar tarefas diárias, por desordens emocionais e mesmo quadros depressivos^{3,20,52}.

No estudo, a QVV dos pacientes com DMRI foi avaliada com o questionário NEI VFQ-25, que é a medida baseada em inquérito de pacientes mais comumente utilizada^{22,57,58,62,63}. A validade do estudo baseado no questionário NEI VFQ-25 depende da consistência interna das respostas obtidas, determinadas pelo coeficiente alpha de Cronbach⁶². Neste estudo, a consistência interna das respostas foi bem confiável, pois os coeficientes alpha de Cronbach excederam o ponto de corte de 0,70, exceto para os domínios Dor ocular e Direção, em que o índice foi muito próximo (0,65) (Tabela 1). Para os demais domínios, a confiabilidade também foi alta com coeficientes entre 0,72 e 0,93. O domínio Pontuação geral demonstrou uma excelente confiabilidade com o mais alto coeficiente (0,96). As estimativas de validade obtidas neste estudo são consistentes com estudos anteriores em pacientes com DMRI e outras doenças oculares^{62,64}.

A aplicação do questionário de função visual NEI VFQ-25 mostrou que pacientes portadores de DMRI neovascular tratados com antiangiogênicos apresentam comprometimento significativo da QVV (Tabela 2).

O sexo teve uma influência maior que a idade, e esta variável foi significativa para os domínios Visão para perto, Visão para longe, Limitação funcional, Direção e

Pontuação geral (Tabela 3). A idade dos pacientes foi a variável que menos influenciou a QVV dos pacientes e foi significativa para apenas dois dos domínios: Limitação funcional e Dependência (Tabela 4). A lateralidade da DMRI teve maior influência na QVV, sendo significativa para oito dos 12 domínios do questionário NEI VFQ-25 (Tabela 5). Os pacientes com DMRI bilateral tiveram pontuações mais baixas que pacientes com DMRI unilateral em todos os domínios. No entanto, dentre todas as variáveis estudadas, a AVC foi a que apresentou o maior número de domínios com valores significantes e, portanto, a variável que mais se correlacionou com a QVV, principalmente, com o MO. A AVC do MO foi significativa para a maioria dos domínios relacionados com a visão, ao contrário do PO que não foi significativa para nenhum domínio do questionário. Não houve interações significantes entre o MO e o PO para nenhum domínio, mostrando que o MO e o PO têm efeitos independentes na QVV (Tabela 6).

Existem evidências que pacientes com DMRI bilateral demonstram uma QVV menor em comparação a pacientes que manifestam a forma unilateral da afecção⁶⁵. Nesse estudo, os pacientes com DMRI bilateral obtiveram pontuações mais baixas em todos os domínios comparados àqueles com DMRI unilateral. Os domínios Visão para perto, Visão para longe, Atividade social, Limitação funcional, Dor ocular, Visão de cores, Visão periférica e Pontuação geral foram significativamente afetados pela lateralidade da afecção. A perda de visão, tanto para perto como para longe, é uma das maiores causas da perda de QVV entre pacientes com DMRI, assim como para outras afecções oculares que promovam a perda da visão⁶⁶. O maior efeito da DMRI bilateral foi observado para os domínios Limitação funcional e Visão para longe, em que a pontuação foi 20 pontos menor comparada a pacientes com DMRI unilateral. Soubrane et al.⁶⁷ obtiveram resultados semelhantes. Seus pacientes com DMRI bilateral

necessitaram de assistência com as atividades diárias 3,6 vezes maiores comparadas a pacientes sem DMRI NV e até 17 vezes mais assistência com atividades como transporte, cuidados pessoais e atividades de lazer. Para Rovner et al.⁶⁸, a limitação funcional de pacientes com DMRI causa grande perda de QVV, pois o sentimento de inutilidade por não poder trabalhar desencadeia e agrava quadros de depressão.

No entanto, de acordo com um estudo realizado por Group⁶⁹, a pontuação no questionário NEI VFQ-25 em quase todos os domínios foi menor mesmo quando os pacientes tinham apenas um olho afetado comparados a voluntários saudáveis, demonstrando que pacientes com DMRI unilateral também apresentam uma perda significativa de QVV. Picoto et al.²², embora tenham verificado que os pacientes com DMRI bilateral apresentaram pontuação mais baixa que os com doença unilateral, não evidenciaram diferenças significantes na QVV destes dois grupos de pacientes.

Para Hirneiss⁶⁵, as considerações relativas ao MO e PO devem incluir o ponto de corte da AVc que sinalize melhora ou piora clinicamente significativa na QVV do indivíduo. Geralmente, este ponto de corte é considerado ser a AV de 0,5 (escala decimal de Snellen). Group⁶⁹ utilizou este ponto de corte (0,5) na avaliação da influência da AVc do MO e PO na QVV em pessoas com retinopatia diabética.

No estudo, a acuidade visual do MO esteve intimamente ligada a QVV dos pacientes com DMRI. Pacientes que apresentaram AVc do MO acima de 0,5 tinham pontuação mais alta no questionário NEI VF-25 do que pacientes que apresentaram AVc do MO abaixo de 0,5 (Tabela 7 e Gráfico 1). Além disso, a AVc do PO olho não influenciou a QVV dos pacientes em nenhum domínio. Assim, na tomada de decisão para o tratamento de pacientes com DMRI, pelo menos para esta população, a manutenção da AVc do MO acima de 0,5 foi essencial para uma boa QVV,

independente da AVc do PO que não teve efeito significativo em nenhum domínio do questionário NEI QFV-25.

Diversos estudos anteriores também demonstraram que a QVV está correlacionada com a AVc do MO. Berdeux et al.⁵⁷ mostraram forte correlação entre QVV e AVc do MO e, assim, levaram os profissionais da saúde a considerar tratamentos que só envolvam a manutenção da AVC do MO. Esta estratégia mostra-se de grande importância nos casos em que a AVC do MO encontra-se abaixo de 0,5.

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) mostrou que o tratamento do PO atinge somente cerca de 30% de alcance de benefícios proporcionados pelo tratamento do MO (63). Brown et al.⁵⁴ e Deramo et al.⁷⁰ também apresentam argumentos que sustentam que a AVc do PO não está relacionada com a QVV de pacientes com DMRI. Para Hirneiss⁶⁵, a QVV pode ser mantida ou melhorada independente do tratamento aplicado no MO ou PO. Picoto et al.²² também sugerem que a preservação da AVc no PO é importante na manutenção da QVV e que o tratamento do PO deve ser priorizado para que este efeito seja garantido a longo prazo.

Os tratamentos disponíveis para DMRI preservam, mas não restauram a visão. A maioria desses tratamentos é interpretada pelas autoridades de saúde como dispendiosa e as decisões de reembolso são estabelecidas em análises de custo-efetividade. As decisões de tratamento e alocação de recursos não devem basear-se apenas no MO, nem os tratamentos devem ser disponibilizados apenas para o MO em casos afetados bilateralmente. As evidências sugerem fortemente que os pacientes devem ter acesso ao tratamento pleno quando a função em ambos os olhos é afetada. Assim, a decisão de tratamento do MO ou PO não deve ser baseada somente na avaliação quantitativa da AVc ou custo do tratamento, e sim por diversos outros fatores, como tarefas comuns da vida diária, relacionamento social e dimensões de saúde mental.

Stein et al.⁷¹ e Brown et al.⁵⁴ estabeleceram que médicos oftalmologistas e até mesmo membros do círculo social dos pacientes portadores de DMRI subestimam o impacto da doença na qualidade de vida. Assim, o uso do NEI-VFQ 25, como ferramenta auxiliar no tratamento destes pacientes, poderá subsidiar a decisão terapêutica antecipando, ou até mesmo adiando ou evitando situações em que não seja mais possível obter qualquer espécie de ganho na QVV.

7 CONCLUSÕES

1. A aplicação do questionário de função visual NEI VFQ-25 mostrou que pacientes portadores de DMRI neovascular tratados com antiangiogênicos apresentam comprometimento significativo da QVV.
2. A idade dos pacientes influenciou significativamente os domínios Limitação funcional e Dependência.
3. O sexo influenciou significativamente os domínios Visão para perto, Visão para longe, Limitação funcional, Direção e a Pontuação geral. Para estes domínios, com exceção do domínio Direção, a pontuação dos pacientes masculinos foi sempre mais alta comparada à pontuação dos pacientes femininos.
4. A lateralidade da DMRI contribuiu, de maneira significativa, na distinção dos resultados dos domínios “visão para perto, visão para longe, atividade social, limitação funcional, dependência, visão de cores, visão periférica e pontuação geral” do questionário de função visual NEI VFQ-25. A forma bilateral da doença apresentou *scores* mais baixos, mostrando um maior comprometimento na qualidade de vida visual.

5. Não houve interação significativa entre o MO e o PO. Portanto, cada olho influenciou de forma independente a QVV dos pacientes com DMRI NV. Porém, para o PO, nenhum dos domínios estudados foi significativo com relação ao efeito específico da AV.

6. A AVc final (MO) contribuiu, de maneira mais significativa, na melhora dos escores dos domínios "Visão geral, Visão para perto, Visão para longe, Atividade social, Limitação funcional, Dependência, Visão de cores, Visão periférica e Pontuação geral" do questionário de função visual NEI VFQ-25.

7. No processo de tomada de decisão para o tratamento de pacientes com DMRI NV bilateral, o estudo mostrou que a preservação da AVc do MO $\geq 0,5$ foi essencial para a manutenção da QVV, o que sugere que pacientes com AV abaixo de 0,5 necessitariam de atenção mais imediata. Contudo, tal julgamento não deve se basear somente neste parâmetro, bem como tais resultados não podem ser utilizados isoladamente para determinar que olho necessitaria ser tratado ou como o tratamento deveria ser conduzido.

.

8. Ainda que a questão econômica seja de primordial importância, mais estudos são necessários, bem como outras questões precisam ser melhor debatidas, para que se possa dimensionar o real impacto do tratamento complementar do PO em pacientes portadores de DMRI neovascular bilateral. Se o tratamento do PO influencia significativamente na QVV desses pacientes, a partir de que nível de AV tal ocorrência seria observada? E ainda, neste caso, que outras variáveis deveriam ser consideradas?

9. A avaliação da QVV deveria ser incluída em maior número de estudos futuros com o objetivo de uma melhor compreensão do impacto desta doença na vida dos pacientes e para uma perfeita avaliação do efeito do tratamento.

8 ANEXOS

Anexo A – Questionário NEI VFQ – 25.

Anexo 1. Questionário NEI-VFQ-25

PARTE 1 - SAÚDE GERAL E VISÃO	
1 - Como você acha que está a sua saúde?	
Excelente (1)	Muito boa (2)
Boa (3)	Regular (4)
Ruim (5)	
* Pule a pergunta 1 quando o VFQ-25 estiver sendo aplicado com o SF-36 ou RAND 36	
- Item Pesquisa de Saúde 1.0	
2 - Como você acha que está a sua visão (com óculos ou lentes de contato, se usuário)?	
Excelente (1)	Boa (2)
Regular (3)	Ruim (4)
Muito ruim (5)	Completamente cego (6)
3 - Você tem se preocupado com sua visão?	
Não (1)	Um pouco (2)
Algumas vezes (3)	A maior parte do tempo (4)
O tempo todo (5)	
4 - Você tem sentido dor ou desconforto nos seus olhos (p.ex.: coceira, queimação, dor)? Sim ou não? Esta dor ou desconforto é:	
Não sinto (1)	Fraca (2)
Moderada (3)	Severa (4)
Muito severa (5)	

PARTE 2 - DIFICULDADES COM ATIVIDADES

As próximas perguntas são sobre dificuldades em fazer algumas atividades, usando seus óculos ou lentes de contato, caso você os use, para as seguintes atividades:

- 5 - Você tem dificuldade para ler jornal, livro ou revista?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de ler por causa da visão (5) Deixou de ler por outros motivos, ou não se interessa por leitura .. (6)
- 6 - Você tem dificuldade para cozinhar, costurar ou ver coisas de perto?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 7 - Por causa da sua visão, você tem tido dificuldade para achar coisas quando se encontram misturadas a outros objetos (talher, sapato, roupa)?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 8 - Você tem dificuldade para ler placas na rua ou letreiro do ônibus?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 9 - Você tem tido dificuldade para descer escadas?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 10 - Você tem tido dificuldade para enxergar os objetos a seu lado quando você está andando sozinho?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso (6)
- 11 - Você tem dificuldade para conversar com os amigos ou parentes por causa da sua visão?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 12 - Você tem dificuldade, por causa da visão, para diferenciar as cores?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de trocar de roupa sozinho por causa da visão .. (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 13 - Você tem dificuldade, por causa da visão, para reunir-se com os amigos ou parentes em suas casas, em festas ou em reuniões?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de fazer devido à visão (5) Deixou de fazer por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 14 - Você tem dificuldade, por causa da visão, para enxergar as pessoas quando estão do outro lado da rua?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de assistir por causa da visão (5) Deixou de assistir por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)
- 15 - Você dirige, mesmo que de vez em quando?
- Sim (vá para questão 15c) (1) Não (2)
- 15a- Você nunca dirigiu ou desistiu de dirigir?
- Nunca dirigiu (vá para parte 3, questão 17) (1) Desistiu (2)
- 15b- Se você desistiu, foi devido à visão, por outras razões ou as duas coisas ao mesmo tempo?
- Principalmente pela visão (vá para parte 3, questão 17) .. (1) Por outros motivos (vá para parte 3, questão 17) (2)
 Pela visão e outros motivos (vá para parte 3, questão 17) .. (3)
- 15c- Você tem dificuldade para dirigir, durante o dia, em lugares conhecidos?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Moderara dificuldade (3) Muita dificuldade (4)
- 16 - Você tem dificuldade para dirigir durante a noite?
- Não tenho dificuldade (1) Pouca dificuldade (2)
 Dificuldade moderada (3) Muita dificuldade (4)
 Deixou de dirigir devido à visão (5) Deixou de dirigir por outros motivos, ou não se interessa por isso .. (6)

PARTE 3 - REAÇÕES AOS PROBLEMAS DE VISÃO

As próximas perguntas são sobre como as coisas que você faz podem ser afetadas pela sua visão.

17 - Você tem deixado de realizar coisas que gosta por causa da sua visão?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

18 - Você se acha limitado para trabalhar ou realizar outras atividades por causa da visão?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

19 - Você sente desconforto nos olhos ou em volta deles (por ex.: queimação, coceira, dor) que faz você deixar de fazer coisas que gosta?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

20 - Você fica muito tempo em casa por causa da sua visão?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

21 - Você tem se sentido triste por causa da sua visão?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

22 - Você tem sentido receio de fazer coisas que estava acostumado a fazer (cozinhar, lavar roupa, trabalhar com ferramentas etc.) por causa da visão?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

23 - Você, por causa da visão, depende do que as outras pessoas falam?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

24 - Por causa da sua visão, você tem precisado da ajuda dos outros?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)
Nunca (5)	

25 - Por causa da sua visão, você tem tido receio de fazer algumas coisas com medo de passar vergonha, p.ex. entrar no banheiro errado, não falar com pessoas conhecidas, urinar fora do sanitário, etc.?

Sempre (1)	A maioria das vezes (2)
De vez em quando (3)	Poucas vezes (4)

Fonte: O questionário NEI-VFQ-25 é um produto da análise e redução de itens do NEI-VFQ-51 (MANGIONE et al. 2001)⁽¹⁵⁾. Este questionário NEI-VFQ-25 foi traduzido para o português e submetido à adaptação cultural (FERRAZ et al. 2002)⁽¹²⁾.

Anexo B – Documento de aprovação do Comitê de Ética.

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **24/06/2015**, APROVOU o **Protocolo de Pesquisa nº 253/15** intitulado: “REGIME TERAPÊUTICO “TREAT AND EXTEND”: ESTUDO RETROSPECTIVO DE USO DE AFLIBERCEPT EM DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE (DMRI).” apresentado pelo Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: PROF. DR MILTON RUIZ ALVES

Pesquisador (a) Executante: REINALDO FLÁVIO DA COSTA RAMALHO

CEP-FMUSP, 24 de Junho de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C – Formulário específico de tratamento em regime Tratar e Estender (*Treat and Extend*).

RELATÓRIO DE REGULAÇÃO PADRÃO PROTOCOLO TREAT AND EXTEND 12/01/2015 <small>(Em conformidade com os critérios definidos pelas diretrizes estabelecidas pela Resolução Normativa ANS – RN nº 387 de 28 de outubro de 2015, que fixa as diretrizes de Atenção à Saúde Suplementar e atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde).</small>	
Identificação do Paciente	
1. Nome	2. Código Identificador
3. Data / /	4. Idade
Olio a ser tratado	
☐ Olio direito ☐ Olio esquerdo ☐ Ambos os olhos	
Trata-se de troca de regime adotado?	
☐ Sim ☐ Não	
Em caso afirmativo, apontar as razões e listar as datas prévias de aplicações:	
Trata-se de troca de droga?	
☐ Sim ☐ Não	
Em caso afirmativo, apontar as razões e listar as datas prévias de aplicações:	
Melhor AV/CC (Pré-tratamento)	
OD:	OE:
Data da 1ª aplicação: / /	Data da 2ª aplicação: / /
Data da 3ª aplicação: / /	
Melhor AV/CC:	OE:
Observação quanto aos achados na OCT:	
Presença de fluido: ☐ Sim ☐ Não	
Data da 4ª aplicação: / /	Número de semanas a contar da última aplicação:
Melhor AV/CC:	OE:
Observação quanto aos achados na OCT:	
Presença de fluido: ☐ Sim ☐ Não	
Observações adicionais:	
Data da 5ª aplicação: / /	Número de semanas a contar da última aplicação:
Melhor AV/CC:	OE:
Observação quanto aos achados na OCT:	
Presença de fluido: ☐ Sim ☐ Não	
Observações adicionais:	

Versão: 02

Dt. Emissão: 12.01.15

Autor: Dr Reinaldo F. C. Ramalho

NF. Página: 1 de 9

Anexo D - Formulário específico de tratamento inicial em regime PrONTO.

RELATÓRIO PADRONIZADO PARA SOLICITAÇÃO DE ANTIANGIOGÊNICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA MACULAR RELACIONADA À IDADE – DMRI Tratamento inicial (De primeira a terceira aplicação) 12/01/2015		
I. Identificação do Médico Assistente		
1. Nome	2. CRM	3. Celular
4. Retinólogo ☐ Sim ☐ Não		
II. Termo de Responsabilidade - Tratamento Restrito a Retinólogos		
<p>Declaro que sou responsável pela supervisão deste tratamento e prestarei ao beneficiário, à vigilância sanitária e à equipe envolvida na administração do medicamento as informações médicas que se fizerem necessárias.</p> <p>Em conformidade com a Resolução CFM 1614/2001, autorizo os auditores médicos da Unimed XXXXX a consultarem o prontuário médico mantido no meu serviço, para informações complementares, desde que haja autorização prévia emitida pelo Diretor Técnico da Unidade.</p> <p>Em situações excepcionais o beneficiário poderá ser contatado para maiores esclarecimentos estando, inclusive, sujeito a exame pericial.</p>		
III. Identificação do Paciente		
1. Nome	2. Código Identificador	
3. Data de Nascimento / /	4. Sexo	5. Telefone
IV. Critérios de Inclusão		
A. Diagnóstico		
• Degeneração Macular Relacionada à Idade: Forma Exsudativa: ☐ Olho direito ☐ Olho esquerdo ☐ Ambos os olhos Cicatriz Disciforme: ☐ Olho direito ☐ Olho esquerdo ☐ Ambos os olhos ☐ Não apresenta		
• Membrana Neovascular Ativa: ☐ Sim ☐ Não Se sim, indique os achados:		
I. Mapeamento de Retina: ☐ Fluido sub-retiniano ☐ Hemorragia ☐ Fibrose sub-retiniana ☐ DEP		
II. Angiografia Fluoresceínica (AGF): Presença de vazamento de contraste em áreas suspeitas: ☐ Sim ☐ Não		
III. Tomografia de Coerência Óptica (OCT): ☐ Fluido sub-retiniano ☐ Fluido intra-retiniano ☐ DEP		
IV. Angiografia c/ Indocianina Verde (ICG): ☐ Não realizada ☐ Realizada		
Achados da ICG:		
• Metamorfopsia: ☐ Sim ☐ Não		
• BAV: ☐ Sim ☐ Não		
B. Acuidade Visual Pré Tratamento (Snellen)		
OD: AV/ CC	OE: AV/ CC	
C. Achados no(s) Exame(s) – Campo destinado a observações adicionais:		
Achados de Mapeamento de Retina (MR), Angiografia Fluoresceínica (AFG), Angiografia com Indocianina Verde e/ ou Tomografia de Coerência Óptica.		
Encaminhar laudos e imagens impressas ou em CD/DVD dos exames realizados.		
Autor: Dr Reinaldo F. C. Ramalho – Consultor em Oftalmologia da Unimed XXXXXX		
Versão: 06	Dt. Emissão: 12.01.15	Nº: Páginas: 1 de 2

**RELATÓRIO PADRONIZADO PARA SOLICITAÇÃO DE ANTIANGIOGÊNICOS
NO TRATAMENTO DA DOENÇA MACULAR RELACIONADA À IDADE – DMRI**
Tratamento inicial (De primeira a terceira aplicação) 12/01/2015

V. Plano Terapêutico *

Este relatório encerra informações referentes às 3 (três) primeiras aplicações de antiangiogênicos, (espaçadas por intervalo mínimo de 1 mês) ou à complementação deste esquema inicial.

A partir da 4ª (quarta) aplicação com a mesma droga, será necessário envio apenas do RELATÓRIO DE CONTINUIDADE DE TRATAMENTO.

(*) A autorização de cada aplicação será vinculada ao envio de guia à Unimed, acompanhada do Relatório padrão adequadamente preenchido.

TRATAMENTO PROPOSTO	
☐ LUCENTIS® (RANIBIZUMABE)	☐ EYLEA® (AFLIBERCEPT)
Trata-se de mudança de medicamento?	☐ NÃO ☐ SIM
Data da avaliação médica: / /	
Justificativa para troca da droga:	
Caso se opte por marcar SIM, informar quantidade de aplicações prévias de antiangiogênicos e datas em que as mesmas ocorreram (por órgão acometido):	
:	
☐ Olho direito () sem doses prévias de antiangiogênicos () com doses prévias de antiangiogênicos 1ª aplicação: Data: / / 2ª aplicação: Data: / /	☐ Olho esquerdo () sem doses prévias de antiangiogênicos () com doses prévias de antiangiogênicos 1ª aplicação: Data: / / 2ª aplicação: Data: / /

/ /

Data

Assinatura e Carimbo do Médico Assistente

Autor: Dr Reinaldo F. C. Ramalho – Consultor em Oftalmologia da Unimed XXXXXX

Versão: 06

Dt. Emissão: 12.01.15

Nº: Páginas: 2 de 2

Anexo E - Formulário específico de continuação de tratamento em regime PrONTO.

**RELATÓRIO PADRONIZADO PARA SOLICITAÇÃO DE ANTIANGIOGÊNICOS NO
TRATAMENTO DA DOENÇA MACULAR RELACIONADA À IDADE – DMRI**
Continuação do tratamento (a partir da quarta aplicação) 12/01/2015

1. Identificação do Paciente

Nome		Código Identificador
Data de Nascimento / /	Sexo	Telefone

2. Identificação do Médico Assistente

Nome	CRM	Celular
------	-----	---------

3. Tratamento Proposto

☐ LUCENTIS® (RANIMIZUMABE)	☐ EYLEA® (AFLIBERCEPT)																																																																								
☐ Olho direito	☐ Olho esquerdo																																																																								
3.1 () 3 aplicações OD: (1ª) Data: (2ª) Data: (3ª) Data: / / / / / /	() 3 aplicações OE: (1ª) Data: (2ª) Data: (3ª) Data: / / / / / /																																																																								
3.2 () mais de 3 aplicações OD: Datas em que ocorreram as aplicações: <table border="0"> <tr><td>4ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>5ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>6ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>7ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>8ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>9ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>10ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>11ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>12ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> </table>	4ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	5ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	6ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	7ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	8ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	9ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	10ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	11ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	12ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	() mais de 3 aplicações OE: Datas em que ocorreram as aplicações: <table border="0"> <tr><td>4ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>5ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>6ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>7ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>8ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>9ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>10ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>11ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> <tr><td>12ª Aplicação:</td><td>AV/CC</td><td>Data</td><td>/ /</td></tr> </table>	4ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	5ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	6ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	7ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	8ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	9ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	10ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	11ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /	12ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /
4ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
5ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
6ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
7ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
8ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
9ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
10ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
11ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
12ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
4ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
5ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
6ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
7ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
8ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
9ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
10ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
11ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						
12ª Aplicação:	AV/CC	Data	/ /																																																																						

Registro dos achados mais relevantes

Achados mais relevantes dos exames de Mapeamento de Retina (MR), Angiografia Fluoresceína (AFG), Angiografia com Indocianina Verde (ICG) e/ou Tomografia de Coerência Óptica (OCT) posteriores à última aplicação (**):

☐ MR	☐ AFG	☐ OCT	☐ ICG	Data: / /
-----------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------

Resumo do Laudo:

Autor: Dr Reinaldo F. C. Ramalho – Consultor em Oftalmologia da Unimed XXXXXX

Versão: 06	Dt. Emissão: 12.01.15	Nº. Páginas: 1 de 2
------------	-----------------------	---------------------

**RELATÓRIO PADRONIZADO PARA SOLICITAÇÃO DE ANTIANGIOGÊNICOS NO
TRATAMENTO DA DOENÇA MACULAR RELACIONADA À IDADE – DMRI**
Continuação do tratamento (a partir da quarta aplicação) 12/01/2015

**** Encaminhar laudos e imagens impressas ou em CD/DVD dos exames realizados.**

Data: / /

Assinatura e carimbo do médico assistente

Autor: Dr Reinaldo F. C. Ramalho – Consultor em Oftalmologia da Unimed XXXXXX

Versão: 06

Dt. Emissão: 12.01.15

Nº. Páginas: 2 de 2

9 REFERÊNCIAS

1. Giatti L, Barreto SM. Saúde, trabalho e envelhecimento no Brasil Health, work, and aging in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):759-71.
2. Guimarães HC, Gerenutti M. Alternativas terapêuticas para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade: um desafio para a saúde pública. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(4):459-68.
3. Teles ICM, de Sousa GHC, Cruz JA, Beckmann GA, Mota DD, de Alvarenga DP. Degeneração macular relacionada com a idade: uma revisão bibliográfica. *Rev Med Saúde Brasília*. 2015;4(3):373-8.
4. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.
5. Leibowitz HM, Krueger D, Maunder L, Milton R, Kini M, Kahn H, 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 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(Suppl):335-610.
6. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1450-60.

7. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102(2):205-10.
8. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(6):493-7.
9. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(3):171-5.
10. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang G-H. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1767-79.
11. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1987;31(5):291-306.
12. Farah ME, Oshima A, Costa RA, Sallum JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64:593-8.
13. Augustin AJ, Scholl S, Kirchhof J. Treatment of neovascular age-related macular degeneration: Current therapies. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:175-82.

14. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J; Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(4):533-40.
15. Rodrigues EB, Rossi EE, Grumann Junior A, Meyer CH, Ho AC. Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(5):756-65.
16. Smiddy WE. Economic implications of current age-related macular degeneration treatments. *Ophthalmology*. 2009;116(3):481-7.
17. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Intravitreal injection of ranibizumab using a pro re nata regimen for age-related macular degeneration and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1711-6.
18. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1893-900.
19. Rovner BW, Casten RJ. Activity loss and depression in age-related macular degeneration. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(3):305-10.
20. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):514-20.

21. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, De Jong P, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-72.
22. Picoto M, Galveia J, Patrício S, Rodrigues A, Vaz F. Qualidade de vida relacionada com a visão em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular. *Rev Bras Oftalmol*. 2015;74(4):216-21.
23. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):548-54.
24. Battistella LR. A ética na saúde. Um bilhão de motivos. In: SPDM - Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina; Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (orgs.). *A saúde no Brasil em 2021. Reflexões sobre os desafios da próxima década*. São Paulo: Unic Building Comunicações; 2012. p. 207-11.
25. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):e339-e49.
26. Taylor HR, Keeffe JE, Vu HT, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Vision loss in Australia. *Med J Aust*. 2005;182(11):565-8.

27. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):653-8.
28. Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, et al. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1134. e1-e11.
29. Rodrigues MLV, José NK. Perfil epidemiológico das principais causas de cegueira no Brasil. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2012.
30. Lira RPC MR. Degeneração macular relacionada à idade. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2012. p.75-85.
31. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2606-17.
32. de Ávila MP, Garcia JM BB, Isaac DL. Degeneração macular relacionada à idade: presente e futuro. *e-Oftalmo CBO: Revista Digital de Oftalmologia*. 2015;1(2).
33. Mariotti S, Pascolini D. Visual impairment, vision loss and blindness 2010 global estimates, and VI and blindness causes. *Global Data on Visual Impairments*. Geneva: World Health Organization; 2010.

34. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):486-95.
35. Pizzarello LD. The dimensions of the problem of eye disease among the elderly. *Ophthalmology*. 1987;94(9):1191-5.
36. Rim PHH. Degeneração macular relacionada à idade: estudo dos fatores de risco em uma população brasileira [Tese]. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2012.
37. Medina NH. Epidemiologia do envelhecimento: estudo oftalmológico populacional de idosos [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1997.
38. Oguido APMT, Casella AMB, Matsuo T, Ramos Filho EHdF, Berbel R, Silva RMA. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants and their descendants living in Londrina (PR)-Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):375-80.
39. Santos LPF, Diniz JR, Leão ACdS, Sena MFd. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):229-33.

40. Romani FA. Prevalência de transtornos oculares na população de idosos residentes na cidade de Veranópolis, RS, Brasil. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(5):649-55.
41. Torres RJA, Maia M, Muccioli C, Winter G, Souza GK, Pasqualotto LR, et al. Fatores modificáveis da degeneração macular relacionada à idade. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(3):406-12.
42. Rattner A, Nathans J. Macular degeneration: recent advances and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(11):860-72.
43. Iu LP, Kwok AK. An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration. *Hong Kong Med J*. 2007;13(6):460-70.
44. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1837-46.
45. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
46. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.

47. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.
48. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.
49. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514-22.
50. Fenwick EK, Cheung CMG, Ong PG, Tan G, Lee SY, Yeo I, et al. The impact of typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy on vision-related quality of life in Asian patients. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):591-6.
51. Wood JM, Lacherez P, Black AA, Cole MH, Boon MY, Kerr GK. Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5088-92.
52. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(12):e011504.

53. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. Quality of life associated with visual loss: a time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1076-81.
54. Brown GC, Brown MM, Sharma S. Difference between ophthalmologists' and patients' perceptions of quality of life associated with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2000;35(3):127-33.
55. Marback RF, Maia Jr OO, Morais FB, Takahashi WY. Quality of life in patients with age-related macular degeneration with monocular and binocular legal blindness. *Clinics (São Paulo)*. 2007;62(5):573-8.
56. Elshout M, van der Reis MI, de Jong-Hesse Y, Webers CA, Schouten JS. Distinguishing between better and worse visual acuity by studying the correlation with quality of life in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2408-12.
57. Berdeaux GH, Nordmann J-P, Colin E, Arnould B. Vision-related quality of life in patients suffering from age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):271-9.
58. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-list-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-8.

59. Simão LM, Lana-Peixoto MA, Araújo CR, Moreira MA, Teixeira AL. The Brazilian version of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):540-6.
60. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16(3):297-334.
61. Zar JH. *Biostatistical analysis.* Taramani: Pearson Education India; 1999.
62. Clemons TE, Chew EY, Bressler SB, McBee W. National Eye Institute visual function questionnaire in the age-related eye disease study (AREDS): AREDS report no. 10. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(2):211-7.
63. Miskala PH, Bressler NM, Meinert CL. relative contributions of reduced vision and general health to NEI-VFQ Scores in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(5):758-66.
64. Brody BL, Roch-Levecq A-C, Gamst AC, Maclean K, Kaplan RM, Brown SI. Self-management of age-related macular degeneration and quality of life: a randomized controlled trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(11):1477-83.
65. Hirneiss C. The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1703-9.

66. Lindblad AS, Clemons TE. Group A-REDSR. Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to progression to advanced age-related macular degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS Report no. 14. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(9):1207-14.
67. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X, et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1249-54.
68. Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Leiby BE, Tasman WS. Preventing depression in age-related macular degeneration. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8):886-92.
69. Dong LM, Childs AL, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Hawkins BS, et al.; Submacular Surgery Trials Research Group - Group SSTR. Health-and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):91-108.
70. Deramo VA, Cox TA, Syed AB, Lee PP, Fekrat S. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(9):1297-302.
71. Stein J, Brown M, Brown G, Hollands H, Sharma S. Quality of life with macular degeneration: perceptions of patients, clinicians, and community members. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):8-12.