



## Análise das características da Degeneração Macular Relacionada à Idade

Analysis of the characteristics of Age-related Macular Degeneration

Análisis de las características de la Degeneración Macular Asociada a la Edad

Thauana Ribeiro de Carvalho Neves<sup>1</sup>, Catherine Ramos de Medeiros Oliveira<sup>2</sup>, Eluíza Ramos Silva Nogueira Porto<sup>3</sup>, Hércio Serpa de Figueiredo Júnior<sup>4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). **Revisão bibliográfica:** A DMRI é uma doença degenerativa progressiva da retina que afeta a região macular central, muitas vezes, levando à perda progressiva da visão. Existem cerca de 170 milhões de pessoas afetadas com a doença em todo o mundo, o que torna esta doença a terceira principal causa de cegueira no mundo. Clinicamente, a DMRI é classificada em estágio inicial (estágios 1 e 2), intermediário (estágio 3) e tardio (estágio 4), sendo o estágio final dividido em DMRI úmida e seca. **Considerações finais:** A DMRI é a causa mais comum de deficiência visual incurável nos países desenvolvidos e está relacionada à idade com início médio por volta dos 60 anos além de alto ônus para o indivíduo e sociedade. É essencial prevenir a doença promovendo um estilo de vida mais saudável. Não há tratamento para a DMRI seca e para a DMRI úmida a terapêutica é a injeção intravítrea de agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular que é capaz de reduzir a cegueira e a densidade dos capilares coróides.

**Palavras-chave:** Doença macular relacionada à idade, Oftalmologia, Envelhecimento.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of Age-Related Macular Degeneration (AMD). **Bibliographic review:** AMD is a progressive degenerative disease of the retina that affects the central macular region, often leading to progressive vision loss. There are around 170 million people affected with the disease worldwide, which makes this disease the third leading cause of blindness in the world. Clinically, AMD is classified into early stage (stages 1 and 2), intermediate (stage 3) and late stage (stage 4), with the final stage divided into wet and dry AMD. **Final considerations:** AMD is the most common cause of incurable visual impairment in developed countries and is age-related with an average onset around 60 years, in addition to a high burden for the individual and society. It is essential to prevent the disease by promoting a healthier lifestyle. There is no treatment for dry AMD and for wet AMD the therapy is intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents which is able to reduce blindness and the density of choroid capillaries.

**Keywords:** Age-related macular disease, Ophthalmology, Aging.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). **Revisión bibliográfica:** La DMAE es una enfermedad degenerativa progresiva de la retina que afecta la región macular central, lo que a menudo conduce a una pérdida progresiva de la visión. Hay alrededor de 170 millones de personas afectadas por la enfermedad en todo el mundo, lo que convierte a esta enfermedad en la tercera causa de ceguera en el mundo. Clínicamente, AMD se clasifica en etapa temprana (etapas 1 y 2), intermedia (etapa 3) y etapa tardía (etapa 4), con la etapa final dividida en AMD húmeda y seca.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

**Consideraciones finales:** La DMAE es la causa más común de discapacidad visual incurable en los países desarrollados y está relacionada con la edad con un inicio promedio alrededor de los 60 años, además de una alta carga para el individuo y la sociedad. Es fundamental prevenir la enfermedad fomentando un estilo de vida más saludable. No existe un tratamiento para la DMRE seca y para la DMRE húmeda la terapia es la inyección intravítrea de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular que pueden reducir la ceguera y la densidad de los capilares coroideos.

**Palabras clave:** Enfermedad macular asociada a la edad, Oftalmología, Envejecimiento.

## INTRODUÇÃO

No último século, o aumento da expectativa de vida levou ao surgimento de novos problemas de saúde pública associados à alta prevalência de patologias relacionadas à idade. Dentre elas, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa associada ao envelhecimento da mácula (FABRE M, et al., 2022; VYAS A, et al., 2022).

A DMRI, como o nome sugere, é uma doença ocular intimamente relacionada ao envelhecimento com início médio por volta dos 60 anos de idade, que causa perda severa da visão e cegueira, principalmente em países desenvolvidos. É a causa mais comum de perda irreversível da visão em pessoas com mais de 65 anos em países industrializados. Prevê-se que a prevalência de DMRI aumente em 47% nos próximos 20 anos devido ao envelhecimento da população, representando um grande fardo para os sistemas de saúde em todo o mundo (KUAN V, et al., 2021; NITTALA MG, et al., 2022).

Existe cerca de 170 milhões de pessoas afetadas com a doença em todo o mundo, o que torna esta doença a terceira principal causa de cegueira no mundo. A DMRI é responsável por aproximadamente 9% dos casos de cegueira no mundo. O envelhecimento contribui significativamente para a DMRI; de fato, a prevalência ajustada por idade é de aproximadamente 24% em pessoas de 65 a 74 anos e mais de 44% em pessoas de 70 a 95 anos (STAHL A, 2020; TAN W, et al., 2020; FERNANDES AR, et al., 2022). Um estudo multinacional sobre a carga econômica da DMRI constatou que o custo total anual médio para um único paciente com DMRI neovascular variou de € 5.300 no Reino Unido a cerca de € 12.500 na Alemanha. O custo global da deficiência visual devido à DMRI foi estimado em € 343 bilhões, excluindo custos de assistência médica domiciliar e perdas de produtividade (LOMBARDO M, et al., 2022).

É comumente conhecido que, no decorrer do envelhecimento, muitos distúrbios oculares podem se desenvolver. Em nossos olhos, existe uma camada mais interna chamada retina. A mácula é uma área pigmentada localizada perto do centro da retina e é responsável pela visão nítida, clara e direta. Apesar da localização periférica, a mácula faz parte do sistema nervoso central. À medida que o envelhecimento avança, a mácula experimenta alterações estruturais e do fluxo sanguíneo que podem predispor os pacientes à degeneração macular relacionada à idade. A indução por espécies reativas de oxigênio (ROS) é considerada como um dos fatores contribuintes que causam a DMRI. Nas últimas duas décadas, a inflamação foi identificada como um componente no processo da doença, particularmente envolvendo a desregulação da via do complemento. Tem sido sugerido que um controle desequilibrado do complemento, lipídios, angiogênese e matriz extracelular resultam em processos inflamatórios, que levam à DMRI (HSU MH, et al., 2022; MA HH e LIUTKEVICIENE R, 2021).

Clinicamente, a DMRI é classificada em estágio inicial (estágios 1 e 2), intermediário (estágio 3) e tardio (estágio 4) de acordo com os sinais e sintomas relatados pelos indivíduos. O comprometimento da função visual começa na DMRI intermediária e progride para a DMRI tardia com complicações que ameaçam a visão, como neovascularização (DMRI neovascular ou “úmida”) ou “atrofia geográfica” (DMRI seca ou não neovascular) da retina central (isto é, a mácula). A DMRI em estágio avançado, a forma mais grave da patologia, está presente em cerca de 5% dos indivíduos maiores de 65 anos e 12% dos maiores de 80 anos. A DMRI não neovascular representa quase 80% a 85% de todos os casos e geralmente apresenta um prognóstico visual mais favorável. A DMRI seca avançada não é tratável, apesar de muitos esforços para prevenir a piora e a perda da visão nessa forma de DMR. A DMRI neovascular afeta os 15% a 20%

restantes e é responsável por aproximadamente 80% da perda grave de visão como resultado da DMRI (THOMAS CJ, et al., 2021; FABRE M, et al., 2022; LOMBARDO M, et al., 2022).

Esses agravos podem ocorrer ao longo de alguns meses ou vários anos e dependem de vários parâmetros pouco conhecidos, como fatores de risco demográficos, ambientais, genéticos, de gênero e fenotípicos. A DMRI deve ser considerada uma doença complexa com uma interação do envelhecimento com outros fatores de risco. Os principais fatores de risco para a doença são hábito de fumar, colesterol sérico total elevado, índice de massa corporal (IMC) mais alto, metabolismo lipídico e hipertensão. Ao contrário da DMRI precoce, as formas avançadas são caracterizadas por uma perda de visão central combinada com metamorfopsia (percepção distorcida de linhas retas e imagens onduladas) e com escotoma (mancha escura), tornando progressivamente as atividades diárias (por exemplo, ler e dirigir) difíceis de realizar (FABRE M, et al., 2022; BLASIAK J, et al., 2022; RIM PHH, et al., 2022; VYAS A, et al., 2022).

A perda de visão causada por estágios avançados da DMRI tem profundas consequências humanas e socioeconômicas em todas as sociedades. Os custos da perda de produtividade e da reabilitação da cegueira constituem um fardo econômico significativo para o indivíduo, a família e a sociedade em todo o mundo. É importante observar que 30% das pessoas com DMRI avançada também apresentam depressão clínica (LOMBARDO M, et al., 2022; BLASIAK J, et al., 2022; WANG Y, et al., 2022).

A DMRI é um problema físico e mental grave para os indivíduos afetados e sua prevalência crescente é um fardo significativo financeiro e social para a sociedade. Nesse sentido, torna-se essencial o seu conhecimento a fim de propiciar ao paciente um diagnóstico adequado, tratamento e reabilitação quando necessário de modo a mitigar os efeitos negativos da doença. O objetivo do estudo foi analisar as características da Degeneração Macular Relacionada à Idade.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição, epidemiologia e fatores de risco

A DMRI é uma doença degenerativa progressiva da retina que afeta a região macular central que envolve o complexo de fotorreceptores, epitélio pigmentar da retina (EPR), membrana de Bruch (BrM) e a coróide, muitas vezes levando à perda progressiva da visão. A DMRI é uma das principais causas de cegueira em adultos com 60 anos ou mais no mundo industrializado. A prevalência global estimada de DMRI é de 8,7% e, em 2020, estimou-se que mais de 190 milhões em todo o mundo e mais de 11 milhões de indivíduos nos Estados Unidos (EUA) foram afetados pela doença (HEESTERBEEK TJ, et al., 2020; APTE RS, 2021; GARCIA-GARCIA J, et al., 2020).

À medida que a população envelhece globalmente, as doenças dos pacientes idosos estão se tornando mais prevalentes. O aumento da idade é o fator de risco mais forte e, com o crescimento exponencial da população envelhecida, o número de pacientes globais com DMRI foi previsto para aumentar de 196 milhões em 2020 para 288 milhões em 2040. Nos EUA a DMRI é a principal causa de cegueira, afetando mais de 14% dos americanos brancos com 80 anos ou mais. Em 2015, a DMRI foi a principal causa de deficiência visual moderada ou grave, afetando 8,4 milhões de indivíduos em todo o mundo. O custo global estimado da deficiência visual da DMRI é superior a US\$ 300 bilhões, incluindo mais de US\$ 250 bilhões em custos diretos de saúde (CHO YK, et al., 2021; APTE RS, 2021; RIM PHH, et al., 2022; FLORES R, et al., 2021; NASHINE S, 2021).

A DMRI é mais comum em pessoas de ascendência europeia e norte-americana em comparação com ascendência asiática, hispânica ou africana, embora as diferenças regionais e a predisposição genética contribuam para a alta variabilidade. A sua incidência é semelhante em mulheres e homens (APTE RS, 2021; COLIJN JM, et al., 2021). A DMRI é uma doença multifatorial com numerosos fatores de risco hereditários e ambientais que contribuem para o seu aparecimento e progressão. Os fatores de risco não modificáveis incluem a herança dos principais loci genéticos de variantes genéticas associadas à DMRI, características locais, como pigmentação mais escura da íris e refração hipermetrópica, e envelhecimento.

Em geral, os genes influenciam vários processos patológicos relacionados à DMRI, incluindo os mecanismos que envolvem a síntese de colágeno e glicosaminoglicanos, a angiogênese e os processos imunológicos. Todos esses fatores foram associados ao início e à progressão dos estágios inicial para intermediário e avançado da doença. Existem várias variantes genéticas associadas à DMRI conhecidas e descobriu-se que a contribuição genética da via do complemento (genes CFH, CFI, C9, C2, TMEM97/VTN e C3) e ARMS2 para DMRI estágio 4 explica 90% do risco genético geral em uma população de 17.000 pacientes (LOMBARDO M, et al., 2022; NITTALA MG, et al., 2022).

A suscetibilidade genética é, entretanto, influenciada pelos fatores ambientais. Os fatores de risco modificáveis incluem doenças cardiovasculares, obesidade, tabagismo, alcoolismo e exposição solar e uma dieta com baixa ingestão de vegetais, peixes e frutas. Intervenções de saúde pública promovendo dietas ricas em vegetais, atividade física, evitando tabagismo e comportamento sedentário seriam estratégias altamente recomendáveis para a prevenção da DMRI. Em um estudo brasileiro indivíduos com histórico de doenças cardiovasculares apresentaram risco 2,4 vezes maior de desenvolver DMRI em relação aos controles (LOMBARDO M, et al., 2022; JUNG W, et al., 2022; RIM PHH, et al., 2022; DENG Y, et al., 2021).

A presença de retinopatia diabética (RD), lipoproteína de alta densidade (HDL), obesidade e pressão arterial sistólica elevada aumentam o risco de DMRI em pacientes diabéticos. Ademais, o nível socioeconômico também interfere na doença, no qual pessoas com DMRI com qualificações acadêmicas mais baixa, renda mais baixa e que vivem em condições mais carentes tem maior propensão à doença o que gera um ciclo vicioso porque a doença leva a incapacidade de trabalhar devido a deficiência. A etnia caucasiana e a história familiar ou predisposição genética à DMRI também são fatores de risco para a doença. Uma maior exposição ao estrogênio pode estar associada a uma menor prevalência de DMRI e a menopausa precoce está relacionada a um aumento da incidência de DMRI (RIM PHH, et al., 2022; DENG Y, et al., 2021; YIP JLY, et al., 2021; YUK JS e HWANG JH, 2022; HSU MH, et al., 2022).

As evidências científicas e clínicas atuais mostram que a suplementação com xantofilas, luteína e zeaxantina pode ser de particular importância para prevenir a progressão da DMRI em estágio inicial para tardio. Estudos demonstraram que quase todos os pacientes com DMRI poderiam se beneficiar de um estilo de vida saudável, com aqueles com alto risco genético, mostrando a redução de risco mais forte. Foi demonstrado que uma alta ingestão de vegetais, peixes e frutas e não fumar reduz pela metade o risco de progressão para DMRI tardia em comparação a pacientes com estilo de vida desfavorável (DENG Y, et al., 2021; LOMBARDO M, et al., 2022; RIM PHH, et al., 2022; RINNINELLA E, et al., 2018).

### **Fisiopatologia da DMRI**

Alterações retinianas externas no envelhecimento normal incluem perda de fotorreceptores, espessamento de BrM, adelgaçamento da coroide e um tipo de pequenos depósitos sub-retinianos chamados drusas duras. Mas na DMRI, há uma mudança lenta em direção à exacerbação dessas alterações. Os estágios iniciais da DMRI que não afetam a visão apresentam deposição clássica de grandes detritos sub-retinianos extracelulares chamados drusas moles, que se localizam entre o BrM e a membrana basal do EPR, e/ou os chamados depósitos drusenoides sub-retinianos (SDDs) ou pseudodrusas reticulares (RPD) localizado sobre o lado apical do EPR, sugerindo que potenciais mecanismos fisiopatológicos em ambos os lados do EPR precisam ser levados em consideração (GARCIA-GARCIA J, et al., 2020; FABRE M, et al., 2022; JUNG W, et al., 2022).

Existem vários sistemas diferentes para classificar esses depósitos, incluindo a categorização com base no tamanho, localização, forma, aparência com imagens multimodais, aparência microscópica e composição molecular. SDD e drusas moles são semelhantes no conteúdo de proteínas, mas diferem na composição lipídica. No curso natural da doença, esses depósitos crescem em tamanho e número e depois regridem. Este ciclo de vida das drusas é acompanhado por alterações patológicas no EPR, incluindo descolamento de células individuais do EPR de sua membrana basal e migração para a retina neurossensorial (COLIJN JM, et al., 2021; GARCIA-GARCIA J, et al., 2020). Na verdade, a DMRI é um espectro de doenças com diferentes estágios. O estágio inicial intermediário, geralmente assintomático e

lentamente progressivo da DMRI é caracterizado pela presença das grandes drusas moles/SDDs mencionadas anteriormente e alterações no EPR. A partir daí, a doença evolui para estágios avançados que levam à perda visual com duas possíveis formas clínicas que, em alguns casos, se apresentam juntas. Primeiro, o aparecimento de Atrofia Epitelial do Pigmento Retiniano e Atrofia Retiniana Externa incompleta ou completa ocorre no que se correlaciona aproximadamente com a chamada atrofia geográfica (AG), a lesão característica da DMRI seca, não exsudativa ou atrófica (aAMD). Em segundo lugar, a DMRI úmida, neovascular ou exsudativa (nAMD) causa perda mais rápida da acuidade visual (AV), devido ao aparecimento de lesões de neovascularização macular (NMN) classificadas pela tomografia de coerência óptica (OCT) em tipo 1 (localizado sob o EPR), tipo 2 (sub-retiniano) e tipo 3 (proliferação angiomasiosa retiniana). Esta classificação de NMV permite estabelecer um prognóstico visual em longo prazo, uma estimativa do número de tratamentos que um determinado caso pode exigir e uma estratificação do risco de AG secundária que pode surgir a partir daí. No entanto, NMV não exsudativa pode estar presente por meses ou anos sem desenvolver qualquer exsudação (GARCIA-GARCIA J, et al., 2020).

### Diagnóstico

Os métodos de diagnóstico da DMRI incluem imagens de fundo de olho, angiogênese com fluoresceína (FA), angiografia com indocianina verde (ICGA), tomografia de coerência óptica (OCT), angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) e inteligência artificial (IA) (DENG Y, et al., 2021). Os métodos de imagem do fundo de olho incluem fotografia colorida, fotografia monocromática, imagem de fluorescência automática e angiografia de fundo de olho, que são úteis para o diagnóstico de DMRI. A microperimetria é um teste de função visual não invasivo para análise de defeitos de fixação e campo visual central, especialmente para DMRI. Comparada com a campimetria automatizada padrão (SAP), a microperimetria tem as vantagens de imagens em tempo real do fundo de olho e rastreamento ocular. AG pode ser observada nos olhos de pacientes com DMRI seca, hemorragia sub-retiniana e descolamento do epitélio pigmentar (PED) são comuns nos olhos de pacientes com DMRI úmida. Esses fenótipos podem ser facilmente observados na imagem do fundo de olho (DENG Y, et al., 2021).

### Classificação da DMRI e tratamento para cada uma das condições

A DMRI pode ser classificada em quatro estágios. O primeiro estágio são as alterações normais do envelhecimento, com apenas pequenas drusas e sem anormalidades pigmentares. Nesta fase, o diâmetro das drusas é  $< 63 \mu\text{m}$ . No segundo estágio (DMRI precoce), existem algumas drusas intermediárias cujo diâmetro é  $\geq 63 \mu\text{m}$  e  $\leq 124 \mu\text{m}$ , mas sem anormalidades nas células do epitélio pigmentar da retina. O estágio 3 é extenso, moderado, com pelo menos uma grande drusa (diâmetro  $\geq 125 \mu\text{m}$ ; DMRI intermediária) e anormalidades do EPR. O estágio 4, também conhecido como DMRI avançada, refere-se à atrofia geográfica da fóvea ou a qualquer característica relacionada à idade da degeneração macular neovascular, além de resultar em perda visual. A DMRI precoce tem a menor deficiência visual, geralmente acompanhada por diminuição da capacidade de leitura, distorção visual e uma mancha preta ou cinza na visão central. A DMRI de médio prazo é caracterizada por membranas de verrugas vítreas grandes ou moderadas ou pigmentação imperfeita. A visão central de pacientes com DMRI avançada é significativamente afetada (DENG Y, et al., 2021; COLIJN JM, et al., 2021).

Clinicamente, além da cicatriz disciforme que está no estágio final da DMRI avançada, a DMRI avançada também se divide em duas categorias: a DMRI seca (também chamada de não neovascular, não exsudativa ou atrófica) e DMRI úmida (também chamada de neovascular ou exsudativa) (nAMD). Como o tipo mais comum, a DMRI seca é caracterizada pelo aumento de depósitos extracelulares denominados drusas, juntamente com a atrofia geográfica em estágio avançado, caracterizada pela diminuição das células do epitélio pigmentar da retina, fotorreceptores e capilares coróides. O estágio tardio da DMRI seca é conhecido como GA, que geralmente começa na região parafoveal (GA não central) e, com o tempo, envolve a fóvea central (GA central). Atualmente, não há tratamento eficaz para AG, e espera-se que a cascata do complemento seja uma opção terapêutica potencial (TAN W, et al., 2020; SCHULTZ NM, et al., 2021). Por outro lado, em pacientes com DMRI úmida, caracterizada por neovascularização coroidal (CNV), levando a comprometimento visual grave e rápido, acompanhado de exsudato duro, vazamento de líquido

ou hemorragia retiniana, descolamentos do EPR ou desenvolvimento de fibrose ao redor de tufo neovasculares. A chave para o tratamento da DMRI exsudativa é inibir a formação de neovascularização, e a injeção intravítrea de agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tornou-se o principal tratamento para este tipo de DMRI. A cegueira e a densidade dos capilares coróides diminuem em pacientes tratados com terapia anti-vascular (TAN W, et al., 2020).

Os principais medicamentos incluem pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept e conbercept. Pegaptanib e ranibizumab são fragmentos de anticorpo monoclonal anti-VEGF. A Aflibercept é uma nova geração de anti-VEGF depois que pegaptanib e ranibizumab foram aprovados pelo Food Drug Administration (FDA) em 2011. A injeção intravítrea de aflibercept dois meses ou mensalmente após a dose inicial de três meses apresentou segurança e tolerância semelhantes às do ranibizumab mensal. O Conbercept teve um forte efeito anti-angiogênese, sua injeção intravítrea mostrou-se segura e eficaz, e pode prevenir o crescimento de lesões. O Brolucizumabe mostrou bons resultados em ensaios clínicos de fase e foi aprovado pelo FDA para o tratamento da DMRI exsudativa (TAN W, et al., 2020; DENG Y, et al., 2021).

Foi sugerido por estudos que a terapia anti-VEGF melhorou significativamente a visão e a qualidade de vida de pacientes com nAMD. No entanto, cerca de um terço dos pacientes não obtém efeitos da terapia anti-VEGF devido à fibrose ou atrofia macular. Além disso, há uma grande demanda por injeções intravítreas repetidas para manter a eficácia, o que leva a um grande ônus econômico (TAN W, et al., 2020; COLIJN JM, et al., 2021; DENG Y, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A degeneração macular relacionada à idade é a causa mais comum de deficiência visual incurável nos países desenvolvidos e está relacionada à idade com início médio por volta dos 60 anos com alto ônus para o indivíduo e sociedade. Nesse contexto, é essencial prevenir a doença promovendo um estilo de vida mais saudável com incentivo à cessação do tabagismo, à atividade física e uma alimentação com verduras, frutas e legumes. Não há tratamento para a DMRI seca e para a DMRI úmida a terapêutica é a injeção intravítrea de agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular que é capaz de reduzir a cegueira e a densidade dos capilares coróides.

## REFERÊNCIAS

1. APTE RS. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*, 2021; 385(6): 539-547.
2. BLASIAK J, et al. Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ageing Res Rev*, 2022; 81: 101735.
3. CHO YK, et al. Medication Trends for Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(21): 11837.
4. COLIJN JM, et al. Genetic Risk, Lifestyle, and Age-Related Macular Degeneration in Europe: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology*, 2021; 128(7): 1039-1049.
5. DENG Y, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*, 2021; 9(1): 62-79.
6. FABRE M, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*, 2022; 27(16): 5089.
7. FERNANDES AR, et al. Exudative versus Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: Physiopathology and Treatment Options. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(5): 2592.
8. FLORES R, et al. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*, 2021; 244(6): 495-511.
9. GARCIA-GARCIA J, et al. Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration: Implications for Treatment. *Ophthalmic Res*, 2022; 65(6): 615-636.
10. HEESTERBEEK TJ, et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2020; 40(2): 140-170.
11. HSU MH, et al. Gout as a Risk Factor for Age-Related Macular Degeneration in Taiwanese Adults-A Population-Based Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19(16): 10142.

12. JUNG W, et al. Association between Age-Related Macular Degeneration and the Risk of Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. *Biomedicines*, 2022; 10(10): 2435.
13. KUAN V, et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmol*, 2021; 139(12): 1299-1306.
14. LOMBARDO M, et al. Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. *Front Med (Lausanne)*, 2022; 9: 887104.
15. MA HH, LIUTKEVICIENE R. Age-Related Macular Degeneration: What Do We Know So Far? *Acta Med Litu*, 2021; 28(1): 36-47.
16. NASHINE S. Potential Therapeutic Candidates for Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Cells*, 2021; 10(9): 2483.
17. NITTALA MG, et al. Risk Factors for Progression of Age-Related Macular Degeneration: Population-Based Amish Eye Study. *J Clin Med*, 2022; 11(17): 5110.
18. RIM PHH, et al. Correlation between genetic and environmental risk factors for age-related macular degeneration in Brazilian patients. *PLoS One*, 2022; 17(6): e0268795.
19. RINNINELLA E, et al. The Role of Diet, Micronutrients and the Gut Microbiota in Age-Related Macular Degeneration: New Perspectives from the Gut-Retina Axis. *Nutrients*, 2018; 10(11): 1677.
20. SCHULTZ NM, et al. Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin Ther*, 2021; 43(10): 1792-1818.
21. STAHL A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*, 2020; 117(29-30): 513-520.
22. TAN W, et al. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Biol Sci*, 2020; 16(15): 2989-3001.
23. THOMAS CJ, et al. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*, 2021; 105(3): 473-491.
24. VYAS A, et al. The Need for Artificial Intelligence Based Risk Factor Analysis for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Diagnostics (Basel)*, 2022; 13(1): 130.
25. YIP JLY, et al. Socioeconomic risk factors and age-related macular degeneration in the UK Biobank study. *BMJ Open Ophthalmol*, 2021; 6(1): e000585.
26. YUK JS, HWANG JH. Menopause and the Risk of Developing Age-Related Macular Degeneration in Korean Women. *J Clin Med*, 2022; 11(7): 1899.
27. WANG Y, et al. Global Incidence, Progression, and Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration and Projection of Disease Statistics in 30 Years: A Modeling Study. *Gerontology*, 2022; 68(7): 721-735.