



# Avaliação da função macular por eletrorretinografia focal e por angiofluoresceinografia em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfina

*Evaluation of the macular function by focal electroretinography and by fluorescein angiography in patients with neovascular age-related macular degeneration submitted to verteporfin photodynamic therapy*

Akiyoshi Oshima<sup>1</sup>  
Adriana Berezovsky<sup>2</sup>  
Solange Rios Salomão<sup>3</sup>  
Paula Yuri Sacai<sup>4</sup>  
Rogério Alves Costa<sup>5</sup>  
Arnaldo Furman Bordon<sup>6</sup>  
Michel Eid Farah<sup>7</sup>

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>1</sup> Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>2</sup> Professora Adjunta do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>3</sup> Professora Associada do Departamento de Oftalmologia e Chefe do Laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>4</sup> Tecnóloga Oftálmica do Laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia e pós-graduanda em Ciências Visuais pela UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

<sup>5</sup> Doutor, Professor Orientador de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP) - Brasil.

<sup>6</sup> Doutor, Chefe do Setor de Retina e Vítreo do Hospital Oftalmológico de Sorocaba - Sorocaba (SP) - Brasil.

<sup>7</sup> Professor Adjunto Livre-docente do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

**Endereço para correspondência:** Adriana Berezovsky. Departamento de Oftalmologia da UNIFESP. Rua Botucatu, 822 - São Paulo (SP) CEP 04023-062  
E-mail: aberezovsky@oftalmo.epm.br

Recebido para publicação em 31.03.2008

Última versão recebida em 28.10.2008

Aprovação em 04.12.2008

**Conflito de interesse:** nenhum

**Nota Editorial:** Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência do Dr. João Borges Fortes Filho sobre a divulgação de seu nome como revisor, agradecemos sua participação neste processo.

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a função macular por eletrorretinografia focal e angiofluoresceinografia em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfina. **Métodos:** Estudo prospectivo incluindo 22 pacientes (12 homens) com degeneração macular relacionada à idade e lesão neovascular coroídea subfoveal predominantemente clássica, não consecutivos, tratados com terapia fotodinâmica com verteporfina padrão e acompanhados por um período de 12 meses. A acuidade visual melhor corrigida foi medida utilizando tabela ETDRS, as alterações das lesões foram avaliadas pela angiofluoresceinografia e a função dos cones foram obtidas pela eletrorretinografia focal na visita inicial e nas subseqüentes a cada três meses. **Resultados:** Todos os pacientes completaram as visitas programadas. Após uma média de 3,5 sessões por paciente, a variação da acuidade visual melhor corrigida não foi significativa no decorrer do estudo. Em 50% dos pacientes a variação da acuidade visual melhor corrigida foi  $\geq 1$  linha. Ao final do estudo observou-se ausência de vazamento em 86% dos pacientes. A média da amplitude e latência do ERG focal na visita inicial foram de, respectivamente, 194,88 nV e 29,19 ms e as variações no decorrer do estudo não foram significativas. **Conclusões:** Não foram encontradas diferenças na amplitude e latência do eletrorretinografia focal após um período de 9 meses. A acuidade visual melhor corrigida não sofreu variações significativas ao longo dos 12 meses. A lesão foi significativamente reduzida ao longo do tempo e houve uma correlação negativa entre a amplitude e a acuidade visual melhor corrigida.

**Descritores:** Degeneração macular/quimioterapia; Fotoquimioterapia; Eletrorretinografia/métodos; Angiofluoresceinografia; Porphirinas/uso terapêutico

## INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa da retina caracterizada por drusas moles, frequentemente maiores que 63 micra, confluentes ou não, associada às alterações hipo e/ou

hiperpigmentadas do epitélio pigmentado da retina (EPR), áreas atróficas do EPR, membrana neovascular da coróide e/ou cicatriz disciforme. Esta condição é acompanhada de baixa de visão central e afeta indivíduos acima de 50 anos de idade<sup>(1)</sup>, sendo a principal causa de cegueira em pacientes acima de 60 anos de idade nos países desenvolvidos<sup>(2)</sup>.

A membrana neovascular coroidal (MNC), encontrada na forma neovascular da DMRI, pode ser classificada, sob o ponto de vista angiofluoresceinográfico, em clássica ou oculta, de acordo com o padrão de vazamento do contraste. Na forma clássica observa-se um padrão de vazamento “profuso” de contraste, enquanto na forma oculta este é caracterizado por um vazamento “moteado”. Independente da forma de vazamento, a lesão neovascular pode ser ainda classificada em “bem” ou “mal” definida dependendo da possibilidade de identificação completa de seus limites<sup>(3-6)</sup>.

A terapia fotodinâmica com a verteporfina (TFV) tem sido usada para tratamento de lesões neovasculares subfoveais na DMRI a fim de minimizar a perda funcional da visão. O processo, presumidamente seletivo ao tecido neovascular, se baseia na exposição com luz de baixa intensidade dos tecidos alvo após administração intravenosa de fotossensibilizantes e posterior ocorrência de efeitos fotoquímicos<sup>(7-10)</sup>.

O parâmetro mais utilizado na avaliação dos resultados de protocolos de pesquisa em DMRI é a melhor acuidade visual corrigida (AVMC), que constitui num método subjetivo como indicador de eficácia na avaliação da função retiniana. O eletrorretinograma (ERG) focal é um método eletrofisiológico objetivo que vem sendo usado para avaliação da função retiniana central no tratamento e curso dos pacientes com DMRI. O ERG focal permite uma avaliação funcional macular, dentro de uma área de aproximadamente 10° de diâmetro<sup>(11)</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar os possíveis efeitos da TFV em pacientes com DMRI, portadores de MNC subfoveal, com relação à acuidade visual, aspectos angiográficos e achados de ERG focal após um ano de seguimento.

## MÉTODOS

Este foi um estudo descritivo, prospectivo, aberto, não comparativo de uma série de casos, envolvendo pacientes com DMRI e lesão neovascular clássica e predominantemente clássica submetidos à TFV. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da Universidade Federal de São Paulo e seguiu os princípios da Declaração de Helsinque.

Participaram deste estudo 22 pacientes (12 do sexo masculino), com idades variando de 61 a 84 anos (média= 74,0 ± 5,6; mediana = 71,0). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico prévio de DMRI com presença de lesões neovasculares clássicas e predominantemente clássicas documentadas pela angiofluoresceinografia, com melhor acuidade visual corrigida (AVMC) entre 20/40 e 20/200. Os critérios de exclusão foram

presença de qualquer outra doença que pudesse comprometer a visão central, cirurgia intraocular prévia, doenças hepáticas e sensibilidade à porfirina.

A TFV consistiu na infusão de verteporfina na dose de 6 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea e irradiação com laser de diodo de 689 nm na dose de 50 J/cm<sup>2</sup>, com irradiância de 600 mW/cm<sup>2</sup>, durante 83 segundos, após 15 minutos do início da infusão e novo tratamento trimestral caso apresentassem alguma forma de vazamento ou progressão da lesão. Foram anotadas todas as reações adversas apresentadas durante e após cada tratamento.

Na visita inicial, todos os pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica, medida da acuidade visual monocular utilizando tabela do tipo ETDRS (logMAR) retro-iluminada a 4 m, angiofluoresceinografia com sistema digital de captura de imagem (TRC-501A/IMAGENet; Topcon Inc., Tokyo, Japan) e ERG focal. O ERG focal foi realizado utilizando oftalmoscópio monocular modificado, modelo FCS-500 (LKC Technologies Inc., Gaithersburgh, MD, USA), após midríase medicamentosa e anestesia tópica, utilizando eletrodo bipolar de filamento de ouro em formato de lente de contato (Gold Lens - Doran Instruments, Littleton, MA, USA). Um eletrodo terra de cúpula de ouro tipo clipe (Grass Instrument Division, Astro-med, West Warwick, RI, USA), preenchido com gel eletrolítico, foi colocado no lobo da orelha ipsilateral. Todos os eletrodos foram conectados ao cabo do sistema de captação de respostas. O olho não examinado foi ocluído com adesivo (OFTAM, AMP Soluções Terapêuticas, São Paulo, SP, Brasil) para facilitar a fixação do olho examinado. O sujeito foi orientado a olhar para o centro da mira de um oftalmoscópio monocular estimulador a aproximadamente 5 cm de distância. O estímulo consistia de lampejos brancos com modulação temporal de 42 Hz (“flicker”) compreendendo uma área de 10 graus da retina central. As ondas obtidas foram gravadas calculando-se a média de 125 respostas com o estimulador focal, conectado com um sistema de gravação.

As respostas foram captadas e amplificadas com filtros eletrônicos de banda de passagem de 5 Hz (“low cut”) e 70 Hz (“high cut”). Posteriormente, os parâmetros das respostas registradas - amplitude e latência - foram extraídos por meio de análise discreta de Fourier com um algoritmo padrão. Os parâmetros foram comparados com dados normativos do próprio laboratório de voluntários normais com idades semelhantes<sup>(12)</sup>.

Após a visita inicial, todos os pacientes foram submetidos ao tratamento com TFV padrão, sendo a primeira sessão realizada em um período não superior a 7 dias desta. As visitas de seguimento ocorreram em intervalos de 3 meses após a sessão inicial de TFV, ocasião na qual uma nova avaliação oftalmológica completa foi realizada. Na presença de qualquer vazamento de contraste da lesão neovascular pela angiofluoresceinografia, uma nova sessão de TFV foi realizada.

Para estudar o comportamento das variáveis (AVMC, tamanho da lesão, amplitude e latência do ERG focal) ao longo do tempo, empregou-se o modelo de análise de variância em

blocos e o método de comparações múltiplas de Bonferroni<sup>(13)</sup>. As características das lesões ao longo do tempo foram analisadas empregando-se o teste de homogeneidade marginal<sup>(14)</sup>. Considerou-se o nível de significância estatística de 5% ( $P \leq 0,05$ ).

## RESULTADOS

Após 12 meses da TFV, observou-se melhora da AVMC (ganho > 6 letras) em 7 olhos (32%), piora (perda > 6 letras do ETDRS) em 11 olhos (50%) e não houve mudança (variação de até 5 letras do ETDRS) em 4 olhos (18%). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na AVMC antes e após TFV.

Com relação às características angiográficas, 19 olhos apresentaram redução ou ausência de vazamento do corante e 3 olhos persistiram com vazamento ao final de 12 meses.

O tamanho médio da lesão (maior dimensão linear) foi de 3,55 mm na visita inicial do tratamento, 2,94 mm aos 3 meses, 1,97 mm aos 6 meses, 1,70 mm aos 9 meses e 0,44 mm aos 12 meses. O tamanho da lesão diminuiu ao longo dos 12 meses, exceto entre o sexto e nono meses, como ilustrado na figura 1. A diminuição do tamanho da lesão mostrou-se estatisticamente significativa ao longo de 12 meses de seguimento ( $P=0,001$ ).

Houve correlação de Pearson negativa e significativa ( $P=0,02$ ) entre o tamanho da lesão e a AVMC (valores em logMAR) no final do tratamento.

Foram realizadas 77 aplicações de TFV em 12 meses, com média de 3,5 sessões de tratamentos por paciente.

Foram observadas reações leves no momento ou após a infusão da droga, divididos em distúrbios visuais e sistêmicos. Os distúrbios visuais apresentados foram: percepção de sombra, visão borrada, fotopsia, fotofobia, lacrimejamento, dor ocular, prurido e moscas volantes. Os distúrbios sistêmicos apresentados incluíram dor lombar durante a infusão de intensidade leve em um paciente e moderado em outro. Foram observados 2 casos de reações dermatológicas atribuídas a fotossensibilidade (9%) após o tratamento com verteporfina.

A figura 2 mostra a média e seu respectivo erro padrão da amplitude do ERG focal em cada visita: 201,48 nV  $\pm$  79,48 na primeira visita, 191,64 nV  $\pm$  69,94 no seguimento de 3 meses, 184,09 nV  $\pm$  76,52 no seguimento de 6 meses e 202,32 nV  $\pm$  80,14 no de 9 meses. O modelo de análise de variância em blocos não mostrou diferença estatisticamente significativa.

Apesar de não ser significativa ao final dos 9 meses de seguimento a correlação de Pearson entre a amplitude do ERG focal e a AVMC (valores em logMAR), do seguimento, demonstrou forte tendência a ter uma correlação positiva entre as duas variáveis, ou seja quanto maior a amplitude, melhor a acuidade visual ( $P=0,06$ ). Houve correlação negativa e significativa ( $P=0,04$ ) entre o tamanho da lesão e a amplitude do ERG focal no final do tratamento. A amplitude do ERG focal dos pacientes do estudo foi estatisticamente reduzida quando comparada aos voluntários normais ( $P \leq 0,001$ ).

Os valores de latência do ERG focal (ms) em cada visita foram: 29,78  $\pm$  2,04 no início, 29,89  $\pm$  1,71 aos 3 meses, 29,02  $\pm$  2,70 aos 6 meses e 28,09  $\pm$  4,19 aos 9 meses (Figura 3). O modelo de análise de variância em blocos não mostrou diferença estatisticamente significativa.

## DISCUSSÃO

No presente estudo a TFV mostrou-se eficaz com relação à redução no tamanho da lesão e na diminuição do vazamento em pacientes com lesão neovascular subfoveal clássica e predominantemente clássica devido à DMRI ao longo de 12 meses de tratamento. No estudo "Treatment of age-related macular degeneration by photodynamic therapy" (TAP), ao final de 24 meses, 71 olhos (44,7%) com lesão neovascular predominantemente clássica, tratados com TFV apresentaram ausência de vazamento e 46 olhos (28,9%) mostraram progressão da lesão<sup>(15)</sup>. No presente estudo foram observados ausência de vazamento em 19 olhos (86,4%) e progressão da lesão em um olho (4,5%) ao final de 12 meses. Uma possível

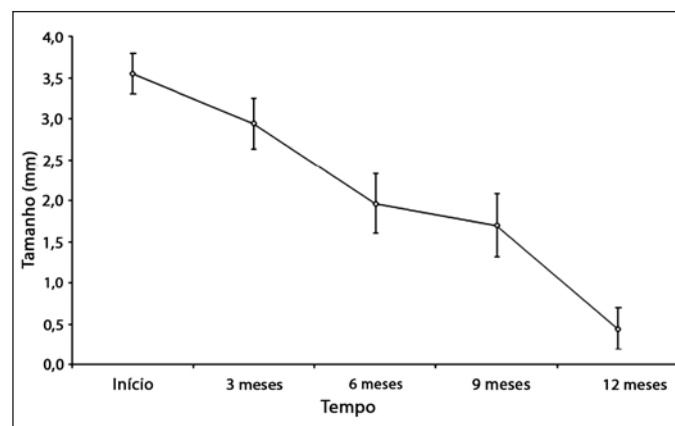


Figura 1 - Médias e erros-padrão do tamanho da lesão (mm) ao longo do tempo de acompanhamento dos indivíduos

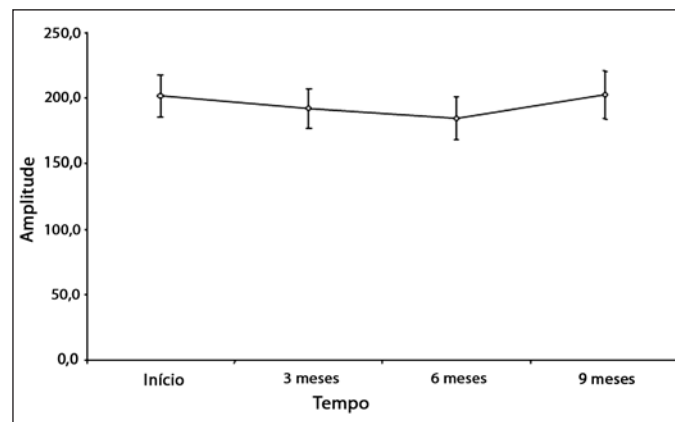


Figura 2 - Médias e erros-padrão da amplitude (nV) da eletrorretinografia focal ao longo do tempo de seguimento dos pacientes

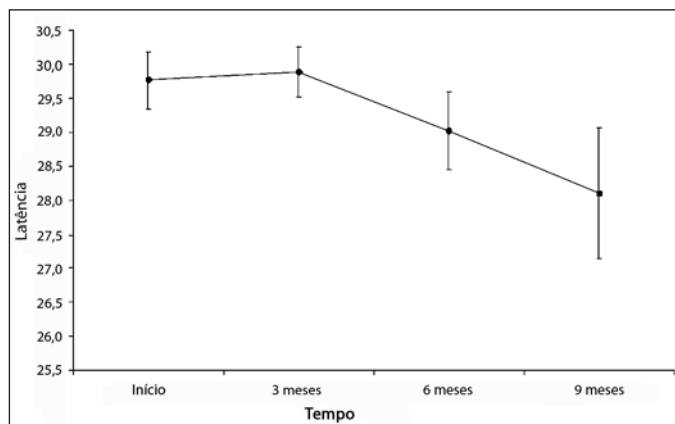


Figura 3 - Médias e erros-padrão da latência (ms) da eletrorretinografia focal ao longo do tempo de seguimento dos pacientes

explicação para esta diferença é que a média do tamanho da lesão no presente estudo foi menor do que no estudo TAP. Enquanto no presente estudo, a média do tamanho da lesão inicial era de 3,55 mm, no estudo TAP somente 26,6% apresentavam tamanho da lesão menor ou igual a 3 diâmetros de disco ( $\pm 4,5$  mm), demonstrando maior gravidade dos casos antes do tratamento com TFV.

No presente estudo, os resultados de acuidade visual foram semelhantes aos de outros estudos após seguimento de 12 meses, mostrando que houve melhora em 7 olhos (32%), estabilização da visão em 4 (18%) e piora da visão em 11 (50%) olhos tratados com TFV. Frenesson e cols., em 2004, mostraram em um grupo com DMRI com lesão neovascular subfoveal predominantemente clássica uma melhora ou estabilização da acuidade visual em 61% dos casos ao final de 12 meses<sup>(16)</sup>.

No estudo "Verteporfin therapy in age-related macular degeneration" (estudo VAM) realizado nos EUA, Canadá e outros países<sup>(17)</sup>, incluindo o Brasil, tendo sido um estudo aberto, multicêntrico, de terapia fotodinâmica envolvendo 4.435 pacientes, a taxa de eventos adversos relacionados à verteporfina foi relativamente pequena (6,8%) se comparada com o estudo TAP (13,4% de eventos no local da injeção, 2,2% de dor lombar e 3% de fotossensibilidade). No presente estudo foram observados reações relacionadas ao tratamento em 18,2% (4 pacientes) sendo 2 (9%) casos de reações leves de fotossensibilidade e 2 (9%) casos de dor lombar. Não foram observados eventos oculares graves tais como hemorragia macular extensa relatada na literatura em 1,86% dos casos estudados ou ruptura do EPR<sup>(18)</sup>.

Existem relatos na literatura de estudos que avaliaram a função retiniana utilizando o ERG multifocal em pacientes com DMRI neovascular submetidos à TFV, mas não com o ERG focal<sup>(19-21)</sup>. O presente estudo mostrou uma piora transitória da amplitude do ERG focal, aos 3 e 6 meses após o início da TFV, porém não significativa e depois uma recuperação aos 9 meses em relação ao início do tratamento. Com relação à latência, foi encontrada uma melhora da mesma ao longo do seguimento. A latência atrasada apresentada no ERG focal

pode ser um sinal precoce de desenvolvimento de MNC, como observado nos pacientes que tiveram DMRI neovascular unilateral, talvez por uma isquemia da retina externa<sup>(22)</sup>. No presente estudo, a melhora da latência poderia ser explicada com o sucesso em relação às características da lesão, mostrando ausência de vazamento em 86,4% dos casos.

Mudanças transitórias da amplitude e latência têm sido relatadas em outros estudos com o uso do ERG multifocal (ERGMF). Lai et al. em 2004, mostraram mudanças na amplitude e latência aos 4 e 14 dias após TFV e recuperação após 1 mês<sup>(19)</sup>. Encontraram uma piora transitória da função retiniana com redução da amplitude e aumento da latência nas primeiras duas semanas após TFV, com subsequente melhora após um mês, voltando aos níveis pré-TFV. Estas alterações transitórias podem ser atribuídas aos distúrbios visuais observados em alguns pacientes logo após TFV, mesmo com achados normais na AV e ausência de vazamento no FO como temos observado no presente estudo e na literatura.

No estudo de Palmowski et al. foram avaliadas as funções visuais em pacientes com DMRI com MNV foveais ou parafoveais, tais como a AV e eletrorretinograma multifocal (ERGMF) em 16 olhos submetidos a TFV antes e de 2 semanas a 3 meses após o tratamento. A AV permaneceu inalterada ou melhorada em 13 olhos (81%). O ERGMF mostrou leve melhora após a TFD em 87,5% nos 4 graus centrais<sup>(20)</sup>. Estes resultados diferem do presente estudo, possivelmente pela característica da localização das lesões onde todos tiveram lesões subfoveais e também pelo método eletrofisiológico empregado.

Moschos et al. analisaram o ERGMF em 20 olhos submetidos a TFV antes, 1 semana, 3 e 6 meses após o tratamento e apesar da AV permanecer estável em 70% dos olhos, encontraram uma amplitude diminuída na área foveal e parafoveal em 49% desses pacientes<sup>(21)</sup>. Os achados do presente estudo mostram uma correlação negativa entre acuidade visual logMAR e amplitude podendo sugerir que o ERG focal poderia ser utilizado como avaliação objetiva no seguimento do tratamento da DMRI.

Apesar da grande variabilidade da amplitude do ERG focal mesmo em sujeitos normais<sup>(23)</sup> e de estudos mais recentes utilizarem a técnica do ERGMF para diagnóstico e seguimento das maculopatias<sup>(19-21)</sup>, a utilização do ERG focal tem sua importância por ser um exame relativamente rápido, de custo menos elevado e a execução ser mais facilmente entendida por parte do paciente.

## CONCLUSÕES

A TFV foi favorável a resultados anatômicos em pacientes com DMRI e lesão neovascular clássica e predominantemente clássica. O ERG focal mostrou ser um instrumento útil na avaliação funcional da retina central nos pacientes tratados, mostrando uma melhora da latência ao longo dos 12 meses. A acuidade visual não sofreu importantes variações ao longo do tempo dos 12 meses, porém houve uma tendência à correlação negativa entre a amplitude do ERG e a acuidade visual logMAR.

No decorrer do tratamento, a evolução da MNC mostrou redução significativa de especialmente no intervalo de nove meses a um ano após o tratamento, correlacionada com os achados do ERG focal.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos tecnólogos oftálmicos Tércio Guia e Daniela Calucci pelo auxílio na realização de exames e à Valéria Alves, coordenadora de estudos do Setor de Pesquisa Clínica em Oftalmologia (SEPECO), pela colaboração e apoio no recrutamento dos pacientes.

#### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate macular function by focal electroretinography and fluorescein angiography (FA) in patients with neovascular age-related macular degeneration submitted to verteporfin photodynamic therapy (VPT). **Methods:** Prospective study involving 22 patients with age-related macular degeneration and predominantly classic subfoveal neovascular membrane, in non consecutive series, treated with VPT and followed for 12 months. They had their best corrected visual acuity measured by ETDRS chart, changes of lesion measured by fluorescein angiography and cone function assessed by focal electroretinography at baseline and each 3-month follow-up. **Results:** All 22 patients completed the scheduled follow-up. After a mean of 3.5 sessions of treatment per patient, the mean visual acuity variation was not significant at the end of study. Eleven patients showed variation  $\geq 1$  line. 86% of patients achieved stabilization of lesion leakage at the end of the study. Focal electroretinography showed a mean of 194.88 nV in amplitude and 29.19 ms in latency and did not present a significant variation during treatment. **Conclusions:** There were no significant differences in focal electroretinography amplitudes and latencies after a 9-month period. Visual acuity did not show important variations during the 12 months. The decrease of lesion size showed a significant difference at 12 months with negative correlation between the amplitude of focal electroretinography and best corrected visual acuity.

**Keywords:** Macular degeneration/drug therapy; Photochemotherapy; Electroretinography/methods; Fluorescein angiography; Porphyrins/therapeutic use

#### REFERÊNCIAS

1. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(9):845-54.
2. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997;104(1):7-21.
3. Stevens TS, Bressler NM, Maguire MG, Bressler SB, Fine SL, Alexander J, et al. Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A natural history study. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(3):345-50.
4. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1329-45. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2000;118(4):488. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1400-2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1):143. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):872.
5. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5):367-74.
6. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):486-95. Review.
7. Gomer CJ, Rucker N, Ferrario A, Wong S. Properties and applications of photodynamic therapy. *Radiat Res.* 1989;120(1):1-18.
8. Roberts WG, Hasan T. Role of neovasculature and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic agents. *Cancer Res.* 1992;52(4):924-30.
9. Kreimer-Birnbaum M. Modified porphyrins, chlorins, phthalocyanines, and purpurins: second-generation photosensitizers for photodynamic therapy. *Semin Hematol.* 1989;26(2):157-73.
10. Nehemy M, Passos E, Teixeira MN, Rodrigues RP, Saunders PJR, Souza EV, Campos C. Tratamento de membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade pela terapia fotodinâmica. *Rev Bras Oftalmol.* 2001;60(6):392-9.
11. Armington JC, Gouras P, Tepas DI, Gunkel R. Detection of the electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 1961;1:74-80.
12. Punaro E, Berezovsky A, Salomão SR. Eletrorretinografia focal em adultos jovens normais. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(6):747-51.
13. Neter J, Ketner M, Wasserman W, Nachtscherin C. Applied linear regression models. 3<sup>rd</sup> ed. Chicago, Ill.: Irwin; c1996.
14. Agresti A. Categorical data analysis. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley-Interscience; c2002.
15. Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials—tap report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(2):198-207. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2005;123(9):1283-5.
16. Frennesson CI, Nilsson SE. Encouraging results of photodynamic therapy with Visudyne in a clinical patient material of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(6):645-50.
17. Bressler NM, Vam Study Writing Committee. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): an open-label multicenter photodynamic therapy study of 4,435 patients. *Retina.* 2004;24(4):512-20. Erratum in: *Retina.* 2004;24(6):990.
18. Theodossiadis GP, Panagiotidis D, Georgalas IG, Moschos M, Theodossiadis PG. Retinal hemorrhage after photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(1):13-8.
19. Lai TY, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(5):826-33. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2005;139(4):748-9; author reply 749.
20. Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B, Ruprecht KW. Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization on focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1788-92.
21. Moschos MM, Panayotidis D, Theodossiadis G, Moschos M. Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy. *J Fr Ophtalmol.* 2004;27(9 Pt 1):1001-6.
22. Birch DG, Fish GE. Focal cone electroretinograms: aging and macular disease. *Doc Ophthalmol.* 1988;69(3):211-20.
23. Lyons JS, Sapper DJ. Evaluation of the LKC stimulator for focal ERG testing. *Doc Ophthalmol.* 2001;103(2):163-73.