

Degeneração Macular Relacionada a Idade

Leticia Barroso, Thaís Marino de Azeredo Bastos, Rodrigo Jorge

5

Setor de Retina e Vítreo, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP

10 **1. Definição**

A Degeneração Macular Relacionada a Idade (DMRI) é uma alteração degenerativa da principal região da retina, a mácula, responsável pela acuidade visual (AV) central rebuscada, refinada e que permite ver detalhes, que acomete tipicamente indivíduos acima dos 60 anos de idade e que inclui alterações do epitélio pigmentado da retina (EPR) como hipo ou hiperpigmentação, associadas a drusas, nas fases iniciais, podendo evoluir para completa atrofia do EPR e coriocapilar (atrofia geográfica) ou também para o desenvolvimento de neovasos de coróide e consequente escara fibrosa sub-retiniana, denominada cicatriz disciforme, nas suas fases finais.

20

Devido ao acometimento da mácula, o paciente apresenta visão central distorcida e embaçada com comprometimento importante da função visual, repercutindo de maneira significativa nas suas atividades diárias e qualidade de vida.

25 **2. Fisiopatogenia**

A fisiopatogenia da DMRI é multifatorial, complexa e ainda não completamente conhecida. Alterações relacionadas a idade, uma complexa interação metabólica e funcional, fatores genéticos e ambientais podem contribuir cronicamente para o desenvolvimento de mudanças nas estruturas oculares da região macular (coriocapilar, membrana de Bruch, epitélio pigmentar da retina (EPR), e fotorreceptores), que evoluem para diferentes graus de DMRI. Estresse oxidativo, diminuição da circulação da coróide, alterações no metabolismo de lipídeos, degeneração da membrana de Bruch e inflamação crônica estão envolvidos na fisiopatogenia da DMRI¹. Levando-se em consideração as características clínicas e

35

patológicas, a DMRI é classificada em forma seca (atrófica) e úmida (exsudativa, neovascular).

5 A forma seca caracteriza-se pela presença de drusas, degeneração progressiva dos fotorreceptores e alterações do EPR na região macular. As drusas consistem em depósitos de material anormal derivado do EPR na membrana de Bruch, pela provável incapacidade de depuração dos resíduos nesta região. A forma seca pode evoluir para atrofia geográfica ou para a forma neovascular.

10 A forma neovascular ocorre pelo crescimento de vasos sanguíneos no espaço subretiniano, que se originam da coriocapilar e crescem através de defeitos na membrana de Bruch, denominada membrana neovascular subretiniana ou neovascularização de coroide (NVC). A NVC pode ficar confinada ao espaço sub-EPR ou subsequentemente expandir-se para o espaço subretiniano. O extravasamento oriundo desses neovasos leva ao acúmulo de conteúdo seroso ou serossanguinolento entre o EPR e a retina neurosensorial.

15 A molécula denominada fator de crescimento vascular endotelial (sigla em inglês “VEGF”) foi reconhecida como um mediador chave na angiogênese da forma neovascular. Esta molécula promove a proliferação de vasos sanguíneos, sendo considerado o principal agente responsável pela progressão da doença.

20 1. **Prevalência, importância como causa de cegueira mundial e fatores de Risco**

DMRI é uma das principais causas de cegueira legal em países desenvolvidos nos indivíduos acima de 50 anos, sendo responsável por 5,93 % dos casos de cegueira no mundo². Dados internacionais estimam que 18% da população com idade entre 65 e 74 anos e 30% da população com idade maior ou igual a 75 anos apresentam algum estágio de DMRI. Dados estatísticos no Brasil são escassos. Com o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento da população, estima-se um aumento da prevalência dessa patologia.

30 A prevalência, incidência e progressão de todas as formas da DMRI aumentam com a idade, sendo este o principal fator de risco. Tabagismo é o segundo principal fator de risco não-genético.

A DMRI é mais prevalente em caucasianos. Outros fatores de risco associados são história familiar, doença cardiovascular, hipertensão arterial, ingestão aumentada

de lipídios, dieta pobre em ômega-3 e vegetais contendo luteína, obesidade e falta de atividade física. Múltiplos genes foram implicados na predisposição à doença. A literatura é inconclusiva em relação a fatores de risco como íris de coloração clara e exposição excessiva à luz solar.

5

4. Clínica

A manifestação clínica ocorre após os 50 anos de idade. As principais formas clínicas de DMRI são as formas seca e neovascular.

10

4.1. DMRI seca

A forma seca é a mais prevalente e corresponde a 90% dos casos. É, porém, responsável por 20% dos casos de cegueira secundários à essa doença. Caracteriza-se pela presença de drusas, hiperpigmentação do EPR e atrofia progressiva da retina na região macular (atrofia geográfica), evoluindo com diminuição da acuidade visual e da sensibilidade ao contraste de forma insidiosa. Drusas são o sinal clínico mais característico da DMRI (figura 1). Apresentam-se como depósitos levemente amarelados e discretamente elevados sob o EPR. Podem ser classificadas em pequenas ($< 63\mu\text{m}$), médias ($63\mu\text{m}$ a $124\mu\text{m}$) e grandes ($> 124\mu\text{m}$). Aumento na quantidade, tamanho e confluência das drusas consiste em fator de risco para o desenvolvimento de atrofia geografia ou neovascularização coroideana (NVC). O acúmulo das drusas pode associar-se à degeneração do EPR, com consequente substituição dessas lesões por áreas de atrofia³.

15
20

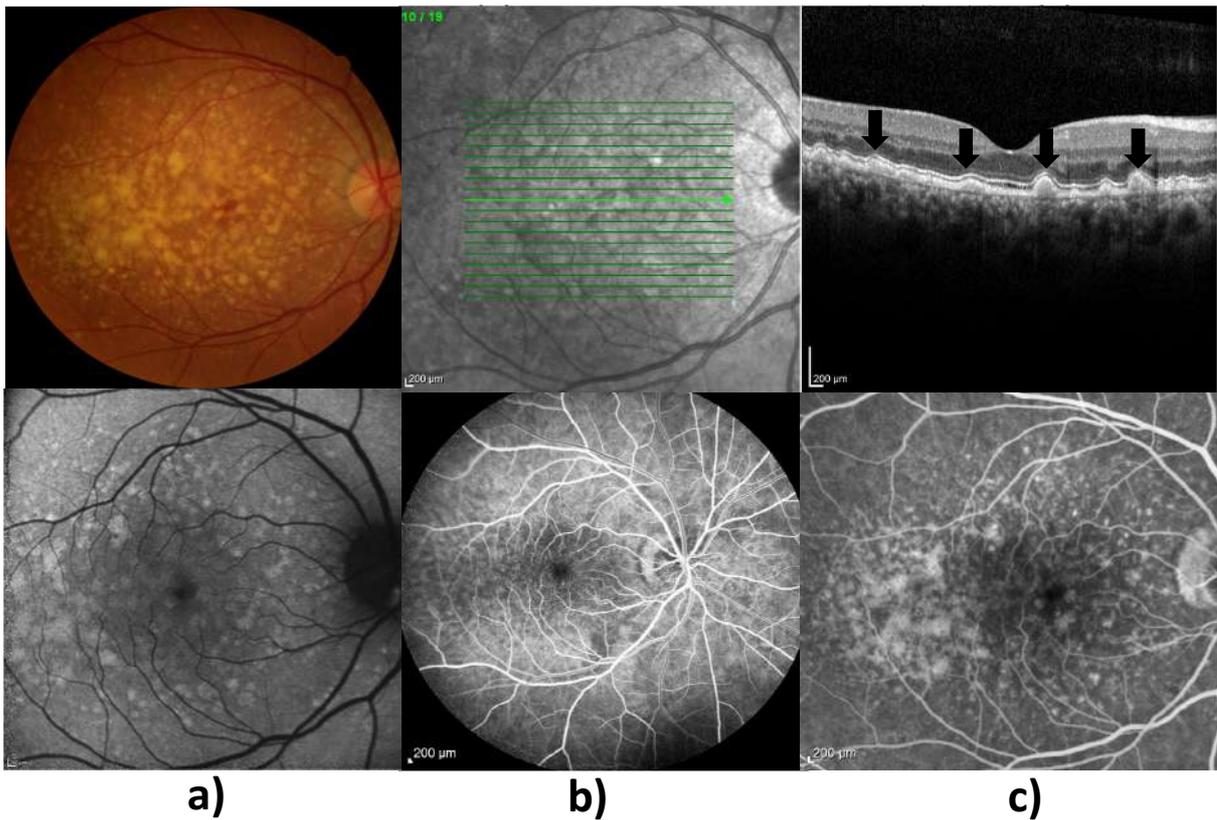


FIGURA 1: Nas imagens superiores observamos as drusas na retinografia colorida e OCT, respectivamente. Na retinografia notam-se as múltiplas lesões amareladas, arredondadas, as quais aparecem no OCT como elevações sob o epitélio pigmentada da retina. As imagens inferiores evidenciam: a) foto utilizando-se a técnica de autofluorescência pelo estímulo do laser azul. Nota-se hiperautofluorescência das drusas. b) e c) Após a injeção do corante, nota-se hiperfluorescência por impregnação das drusas nas fases arteriovenosa e venosa da angiofluoresceinografia.

10 A atrofia geográfica é a principal causa de cegueira legal entre pacientes com DMRI seca (figura 2). Nessas lesões, ocorre a morte das células do EPR com consequente atrofia dos fotorreceptores adjacentes. Devido à morte dos fotorreceptores, essas áreas são percebidas como escotomas.

15

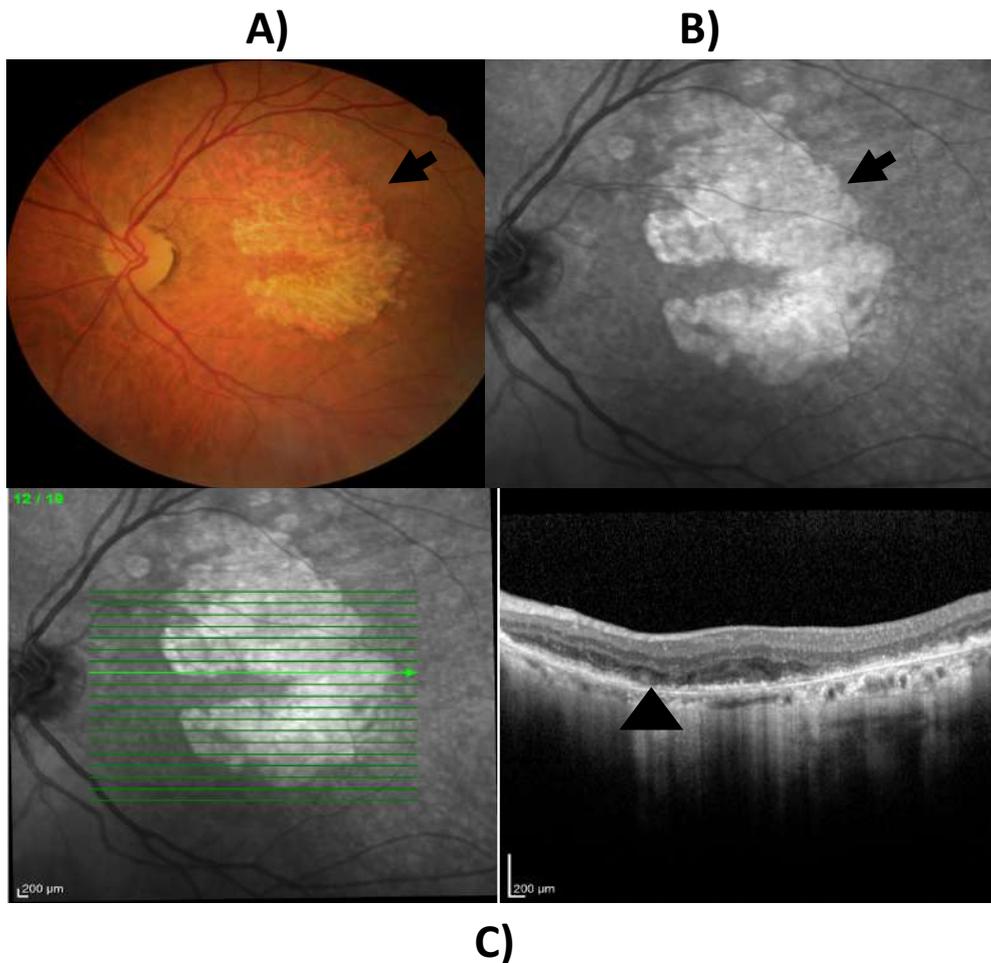


Figura 2: A) Retinografia evidenciando área macular com atrofia do epitélio pigmentado da retina (seta). B) Foto da reflectância próxima ao infra-vermelho realçando a área de atrofia do epitélio pigmentado, característica da atrofia geográfica, que poupa apenas o centro foveal e pequena porção nasal ao mesmo. C) Na imagem inferior, a tomografia de coerência óptica (OCT) demonstra perda da membrana limitante externa, das camadas correspondentes aos elipsoides e aos segmentos externos de fotorreceptores. Também há atenuação da camada correspondente ao epitélio pigmentado da retina.

5

4.2. DMRI neovascular

A forma neovascular corresponde a 10% do total de casos da doença, entretanto é responsável por aproximadamente 80% do total de casos de cegueira legal atribuídos à DMRI. Esta forma é caracterizada pela formação da NVC, levando a uma rápida perda de visão central. A NVC estende-se anteriormente através do EPR, levando ao acúmulo de líquido e sangue, ou lipídios no espaço subretiniano.

10

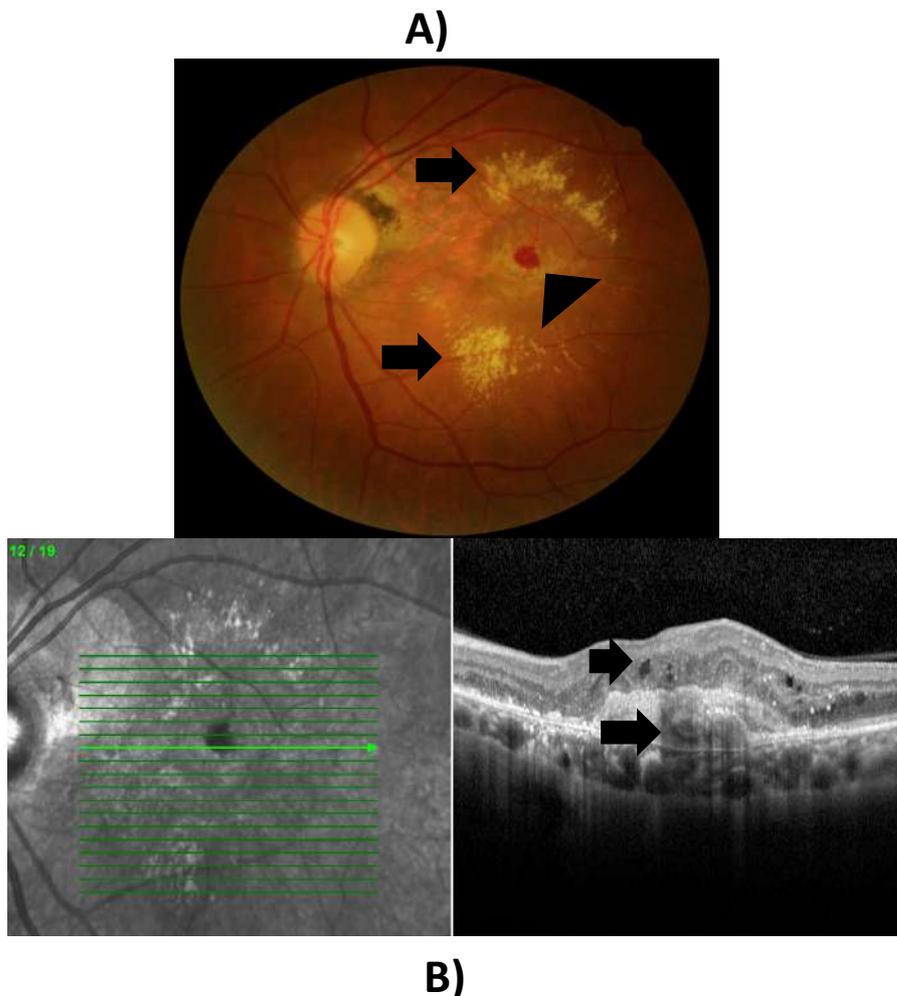
15

Estes efeitos secundários da doença, adicionados à presença de um tecido cicatricial ou fibroso, ocasionam a perda acentuada da visão central.

Pacientes com DMRI exsudativa apresentam-se com queixa de piora súbita da acuidade visual, associado a metamorfopsia e escotomas centrais ou paracentrais.

5 Clinicamente, a NVC se apresenta como uma lesão arredondada, de coloração acinzentada, associada ou não a hemorragias, exsudatos duros e descolamento de retina neurossensorial e/ou de EPR. Na fase final da doença, os fibroblastos que acompanham o crescimento da NVC organizam-se sob a forma de tecido fibrovascular no espaço subretiniano, denominado cicatriz disciforme.

10 Exames utilizados no diagnóstico e acompanhamento da DMRI são a fundoscopia, autofluorescência, angiofluoresceinografia e a tomografia de coerência óptica (OCT).



15 Figura 3: A) Retinografia colorida mostrando alteração cinza-amarelada foveal com hemorragia central (cabeça de seta) correspondente a membrana neovascular subretiniana. Há também extravasamento de lípidos e proteínas plasmáticas que se

acumulam no interstício do tecido retiniano na forma de exsudatos duros (setas). B) Imagem da reflectância próxima ao infra-vermelho mostrando região do corte tomográfico, onde evidenciam-se a presença de lesão hiperrefletiva subretiniana (seta maior) e pequenos acúmulos de fluido intrarretiniano (seta menor).

5

5. Tratamento

O tratamento da forma seca busca evitar a progressão da doença e consiste na utilização de vitaminas e antioxidantes. A fórmula recomendada atualmente inclui vitamina C, vitamina E, luteína, zeaxantina e zinco. Evidenciou-se que pacientes apresentam redução de 25% no risco de progressão para DMRI avançada (NVC ou atrofia geográfica). É importante a orientação quanto aos sintomas de NVC, como piora súbita da acuidade visual e metamorfopsia. Inclui-se, ainda, o incentivo a mudanças de hábitos como a interrupção do tabagismo, a perda de peso e o controle da pressão arterial.

15 A abordagem farmacológica com injeção intraocular de drogas (imunomoduladores) que inibem a ação do VEGF constitui a principal alternativa terapêutica efetiva no tratamento da degeneração macular úmida. Os anti-angiogênicos disponíveis para uso clínico são o ranibizumabe, o bevacizumabe, o aflibercepte e, mais recentemente, o brolucizumabe e o conbercept.

20 O tratamento é realizado com doses mensais (fase de indução) até melhora do edema. A partir daí pode-se optar por observar e realizar novas doses caso ocorram indícios de atividade (piora da acuidade visual, extravasamento na angiofluoresceínoграфия ou presença de edema no OCT) – estratégia denominada “treat as needed”, ou Pro re nata (PRN), ou por aumentar progressivamente o intervalo de administração da medicação até o máximo intervalo sem que ocorra atividade da NVC – estratégia denominada “treat and extend” ou tratar e estender.

25

6. Bibliografia

30 1- Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration—clinical review and genetics update. Clin Genet. 2013;84(2):160– 166.

2- Flaxman, Seth RBourne, Rupert et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health, Volume 5 , Issue 12 , e1221 - e1234

3- 3.ed. Retina e vítreo/ editors Marcos Ávila, Jacó Lavinsky, Carlos Auhusto Moreira Júnior; coordenação Milton Ruiz: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2013. (Oftalmologia Brasileira/CBO)

5

4- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119(10):1417-36.

10

5- Bressler SB. Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2009 Oct;116(10 Suppl):S1-7.

15

6- Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2009 May;20(3):158-65.

20

7- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2005;36(4):331-5.

25

8- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-31.

30

9- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):193-201.

10- Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA. 2004;291(15):1900- 1.

11- Li, Xiaoxin et al. Safety and Efficacy of Conbercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology , Volume 121 , Issue 9 , 1740 - 1747

35

5