



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Degenerescência Macular Relacionada com a Idade

Sara Margarida Sousa de Faria Rêgo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Monteiro Pereira

Covilhã, Maio de 2012

Dedicatória

Aos meus Pais, pelo amor incondicional, pelo apoio e coragem que sempre me transmitiram.
Por serem a base da minha formação.

À minha irmã, pela sua tolerância, compreensão e carinho. Pela contagiante boa disposição. E
claro, por estar sempre a torcer por mim.

À minha avó, por todo o carinho.

Ao meu tio Júlio, por gostar tanto de mim. Por me transmitir calma, pela confiança que
deposita em mim.

À Bárbara, pelas oportunas manifestações de companheirismo e de encorajamento. Por ter
tornado o meu percurso na Covilhã mais alegre.

Agradecimentos

Finalizada uma etapa particularmente importante da minha vida, não poderia deixar de expressar o mais profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram nesta longa caminhada e contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Doutor Manuel Monteiro Pereira, que acreditou em mim aceitando-me como sua orientanda. Pela sua competência, rigor científico e acompanhamento, pela disponibilidade, pelas críticas construtivas, correções e sugestões relevantes feitas ao longo da tese. Pela sua atenção, paciência e sobretudo preocupação.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela excelência da formação prestada e conhecimentos transmitidos.

Ao Dr. Miguel Castelo Branco, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação à profissão que sempre transmitiu aos alunos.

Resumo

A degenerescência macular relacionada com a idade é uma debilitante doença degenerativa da retina, de evolução crônica, que se manifesta clinicamente após os 50 anos de idade. Atinge a região central da retina, a mácula, responsável pela visão precisa [1].

A degenerescência macular relacionada com a idade é a principal causa de perda visual nos países industrializados e a terceira causa global de cegueira. Representa, portanto, um importante problema de saúde pública uma vez que a população está cada vez mais envelhecida e que a qualidade de vida dos idosos é uma preocupação central dos médicos e do governo [1].

A sua prevalência aumenta com a idade, ocorrendo em 14.4% das pessoas com idades compreendidas entre os 55 e os 64 anos de idade, 19.4% dos 65 aos 74 anos e 36.8% acima dos 75 anos de idade [2].

Desenvolve-se em duas fases: uma precoce (degenerescência macular relacionada com a idade precoce), representada por drusas moles e alterações pigmentares maculares, e uma tardia (degenerescência macular relacionada com a idade tardia) que compreende duas formas, uma atrófica e uma forma exsudativa, representada, ao nível do fundo ocular, por descolamentos serosos do epitélio pigmentado, neovascularização coroideia, ou cicatrizes maculares disciformes. A forma atrófica representa cerca de 80% dos casos e a forma exsudativa ocorre em aproximadamente 20% dos casos, apresentando, contudo, uma maior responsabilidade em termos de perda irreversível da visão (90% dos casos) [3].

Embora a patogénese exata da degenerescência macular não seja totalmente compreendida, o seu desenvolvimento tem sido atribuído a uma combinação de oxidação, inflamação e alterações patológicas relacionadas com a idade, que ocorrem em várias estruturas oculares. Estas estruturas incluem as células fotorrecetoras da retina, o epitélio pigmentado da retina, a membrana de Bruch e a coriocapilar [2].

Os fatores causais da degenerescência macular podem ser classificados em dois grupos: fatores causais primários e fatores causais secundários. Os fatores causais primários são o envelhecimento e a genética, enquanto os fatores causais secundários são os que agravam as lesões derivadas das causas primárias, como: doenças cardiovasculares, tabagismo, exposição à luz solar intensa.

A patologia manifesta-se com a seguinte sintomatologia: baixa acuidade visual, visão distorcida (metamorfopsia), escotoma central.

Recentemente, o arsenal diagnóstico e terapêutico desta patologia tem sido significativamente enriquecido. A angiografia fluoresceínica, essencial para o diagnóstico, o recurso à angiografia com indocianina verde e à tomografia de coerência ótica têm possibilitado o aumento dos conhecimentos sobre as formas clínicas da doença, sua evolução, estadiamento, tratamento e seguimento. No entanto, e apesar da sua elevada prevalência, não há um tratamento comprovado que evite o risco de progressão desta patologia. Em

particular, não há tratamento para a forma atrófica. Relativamente à forma exsudativa, a fotocoagulação laser tem sido um tratamento aceite, apesar das suas limitações. Muitos outros tratamentos têm sido desenvolvidos, como a terapia fotodinâmica e a termoterapia transpupilar. A chegada dos anti-VEGFs revolucionou o tratamento desta patologia, sendo os resultados muito animadores [4]. Os tratamentos preventivos não estão ainda disponíveis, no entanto, as recomendações atuais sugerem que o uso de vitaminas antioxidantes ou de suplementos minerais têm um papel profilático no aparecimento da degenerescência macular relacionada com a idade. Assim, os pacientes devem ser encorajados a ter uma dieta rica em vitaminas C e E, zinco, luteína, zeaxantina e ácidos gordos ómega-3. Outras medidas importantes são evitar o excesso de peso, deixar de fumar, tratar a hipertensão arterial e proteger os olhos dos raios solares. Os pacientes devem ainda consultar regularmente o seu oftalmologista e vigiar a sua visão, recorrendo ao teste da grelha de Amsler. Sem tratamento, o curso clínico é, em todos os casos, crónico e conduz à perda irreversível da acuidade visual.

Palavras-chave

Degenerescência macular relacionada com a idade; envelhecimento; retina; drusas; neovascularização coroideia.

Abstract

The age-related macular degeneration is a debilitating degenerative disease of the retina, chronic evolution, manifested clinically after 50 years of age. Hits the central region of the retina, the macula, responsible for the precise vision [1].

The age-related macular degeneration is the leading cause of visual loss in developed countries and third overall cause of blindness. Therefore represents an important public health problem since the population is growing older and that the quality of life of older people is a central concern of doctors and government [1].

Its prevalence increases with age, occurring in 14.4% of people aged 55 to 64 years old, 19.4% from 65 to 74 years and 36.8% above 75 years of age [2].

It is developed in two phases: an early stage (early age-related macular degeneration), represented by soft drusen and macular pigment alterations, and a delayed phase (late age-related macular degeneration) comprising two forms, one atrophic and one exudative, represented at the level of the ocular end, by serous detachment of the pigment epithelium, choroidal neovascularisation, macular disciform scars. The atrophic form represents about 80% of AMD and the exudative form occurs in approximately 20% of cases, presenting, however, a greater responsibility in terms of irreversible vision loss (90% of cases) [3].

Although the exact pathogenesis of macular degeneration is not fully understood, their development has been attributed to a combination of oxidation, inflammation and pathologic changes related to age, occurring in various ocular structures. These structures include photoreceptors cells of the retina, retinal pigment epithelial tear, Bruch's membrane and choriocapillaris [2].

The causal factors of macular degeneration can be classified into two groups: primary causal factors and secondary causal factors. The primary causal factors are aging and genetics, while the secondary are the causal factors that aggravate the injury derived from primary causes such as cardiovascular diseases, smoking, and exposure to intense sunlight.

The disease manifests itself with the following symptoms: low visual acuity, distorted vision (metamorphopsia), central scotoma.

Recently, the diagnosis and treatment of this pathology has been significantly enriched. Fluorescein angiography, essential for the diagnosis, the use of indocyanine green angiography and optical coherence tomography have enabled the increase in knowledge about the forms of the disease, its progression, staging, treatment and follow-up. However, despite its high prevalence, there is no proven treatment to prevent the risk of progression of this pathology. In particular, there is no treatment for atrophic form. In respect to exudative form, laser photocoagulation has been an accepted treatment in spite of their limitations. Many other treatments have been developed, such as photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy. The arrival of anti-VEGFs revolutionized the treatment of this disease and the results are very encouraging [4]. The preventive treatments are not yet

available; however, current recommendations suggest that the use of antioxidant vitamins or mineral supplements have a role in the onset of prophylactic age-related macular degeneration. Patients should be encouraged to have a diet rich in vitamins C and E, zinc, lutein, zeaxanthin and omega-3 fatty acids. Other important measures are to avoid excess weight, quitting smoking, treating high blood pressure and protect the eyes from sunlight. Patients should also see their eye doctor regularly and monitor their vision using the Amsler grid test.

Without treatment, the clinical course is in all cases, chronic and leads to irreversible loss of visual acuity.

Keywords

Age-related macular degeneration, aging, retinal, drusen, choroidal neovascularization.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	x
Índice	xiii
Lista de figuras	xvii
Lista de tabelas	xix
Lista de acrónimos	xxi
1. Introdução	1
2. Métodos	2
3. Origem embrionária das estruturas oculares	3
4. Embriologia da retina	4
5. Anatomia da retina	5
5.1. Vascularização e inervação da retina	8
6. Definição	9
7. Fisiopatologia	10
8. Epidemiologia	13
9. Formas clínicas	15
9.1. Maculopatia relacionada com a idade	15
9.2. DMI atrófica ou não-exsudativa	15
9.2.1. Drusas	16
9.2.2. Alterações pigmentares	18
9.2.3. Atrofia geográfica ou areolar	18
9.3. DMI exsudativa	19
9.3.1. Descolamento do epitélio pigmentado da retina	20
10. Genética	23
11. Fatores de risco	25
11.1. Fatores sociodemográficos	25
11.1.1. Idade	25
11.1.2. Género	25
11.1.3. Raça/Etnia	25
11.1.4. Hereditariedade	26
11.1.5. Nível socioeconómico	26
11.2. Fatores oculares	27
11.2.1. Densidade ótica do pigmento	27
11.2.2. Cataratas e sua cirurgia	28

11.2.3. Cor da íris	28
11.2.4. Erros refrativos	28
11.3. Fatores sistêmicos	29
11.3.1. Doenças cardiovasculares e seus fatores de risco	29
11.3.1.1. Doenças cardiovasculares	29
11.3.1.2. Hipertensão e pressão arterial	29
11.3.1.3. Níveis séricos de lípidos e ingestão de gordura	29
11.3.1.4. Diabetes e hiperglicemia	30
11.3.1.5. IMC, perímetro abdominal e razão anca/cintura	30
11.3.1.6. Fatores hematológicos e biomarcadores cardiovasculares	31
11.3.1.7. Infecção por <i>Chlamydia pneumoniae</i>	31
11.3.2. Fatores reprodutivos	31
11.4. Fatores ambientais	32
11.4.1. Tabagismo	32
11.4.2. Exposição à luz solar	32
11.4.3. Consumo de álcool	33
11.4.4. Fatores nutricionais	33
11.4.4.1. Micronutrientes	33
11.4.4.1.1. Antioxidantes	33
11.4.4.1.2. Zinco	34
11.4.4.1.3. Consumo de peixe na dieta	34
12. Sinais e sintomas	35
13. Diagnóstico	36
13.1. Quando examinar?	36
13.2. Como examinar?	36
13.2.1. Grelha de Amsler	36
13.2.2. Oftalmoscopia direta	37
13.2.3. Ultrassonografia	37
13.2.4. Angiografia	38
13.2.4.1. Angiografia com fluoresceína	38
13.2.4.2. Angiografia com verde de indocianina	40
13.2.5. Eletrorretinograma	41
13.2.6. Tomografia de coerência ótica	41
13.3. Como interpretar os resultados?	42
13.4. Quando referenciar o doente ao oftalmologista?	42
14. Diagnóstico diferencial	44
15. Tratamento	45
15.1. Tratamento médico	45
15.1.1. Fotocoagulação a laser	45
15.1.2. Terapia fotodinâmica com Verteporfirina	47

15.1.3. Termoterapia transpupilar	48
15.1.4. Terapia anti-angiogénica	49
15.2. Tratamento cirúrgico	51
15.3. Novas abordagens terapêuticas	52
16. Curso clínico e prognóstico	53
17. Profilaxia	54
18. Conclusão	56
19. Referências bibliográficas	57

Lista de figuras

Figura 1 – Camadas da retina	7
Figura 2 – Principais estruturas anatómicas do globo ocular	8
Figura 3 – Retina normal	12
Figura 4 – Desenvolvimento de drusas	12
Figura 5 – Formação de neovasos	12
Figura 6 – Neovasos derramam líquido e sangue	12
Figura 7 – A e B) DMI atrófica	16
Figura 8 – Drusas duras	17
Figura 9 – Drusas moles	18
Figura 10 – Atrofia geográfica	19
Figura 11 – Cicatriz disciforme	20
Figura 12 – A e B) DMI exsudativa	20
Figura 13 – Descolamento do epitélio pigmentado	22
Figura 14 – Alterações da visão. A) Normal; B) Escotoma central	35
Figura 15 – Grelha de Amsler	37
Figura 16 – Angiografia fluoresceínica	40
Figura 17 – Angiografia com verde de indocianina	40
Figura 18 – Corte de tomografia de coerência ótica normal e patológico. a) Corte normal; b) Corte patológico	42

Lista de tabelas

Tabela 1 – Lesões híper e hipofluorescentes na AF

39

Lista de acrónimos

ApoE	Alipoproteína E
AREDS	<i>Age-related eye disease study</i>
AV	Acuidade visual
AF	Angiografia fluoresceínica
DEP	Descolamento do epitélio pigmentado
DHA	Ácido docosahexaenóico
EPA	Ácido eicosapentaenóico
EPR	Epitélio pigmentado da retina
DMI	Degenerescência macular relacionada com a idade
ICG	<i>Indocyanine green</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
Il-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
iTTT	Termoterapia transpupilar potenciada pela indocianina verde
LCPUFAs	<i>Long-chain polyunsaturated fatty acids</i>
LDL	<i>Low density lipoproteins</i>
MNV	Membranas neovasculares
MNVC	Membranas neovasculares coroideias
MPS	<i>Macular photocoagulation study</i>
MRI	Maculopatia relacionada com a idade
NVC	Neovascularização coroideia
NVSR	Neovascularização sub-retiniana
PCR	Proteína C reativa
POLA	<i>Pathologies oculaires liées a l'age</i>
TA	Triancinolona
TAP	<i>Photodynamic therapy study group</i>
TFD	Terapia fotodinâmica
TTT	Termoterapia transpupilar
VEGF	Fatores de crescimento do endotélio vascular
VIP	<i>Verteporfin in photodynamic therapy study</i>
ZAF	Zona avascular foveal

1. Introdução

A degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) é a principal causa de perda visual irreversível nos idosos, afetando 30 a 50 milhões de indivíduos. A perda da acuidade visual resulta tipicamente da progressiva degeneração da coriocapilar, epitélio pigmentado da retina e fotorreceptores, embora as primeiras manifestações da doença pareçam ser anormalidades ao nível da membrana de Bruch. A doença começa sempre com a forma atrófica ou não-exsudativa, podendo progredir para atrofia geográfica ou para a forma exsudativa, num ou em ambos os olhos. A forma avançada da doença é caracterizada por neovascularização submacular, atrofia geográfica (atrofia da coriocapilar, do EPR e dos fotorreceptores), ou ambos. Quando a neovascularização ocorre, há uma acumulação proporcional de fluido, hemorragia e exsudação lipídica no interior da mácula, que podem culminar em fibrose (cicatriz disciforme). Um paciente pode ter tanto DMI não-exsudativa como DMI exsudativa em ambos os olhos, ou DMI não-exsudativa num olho e DMI exsudativa no olho adelfo. É controverso se as formas não-exsudativa e exsudativa representam duas patologias distintas, ou manifestações em estadios terminais da mesma doença. Quando a DMI avançada se desenvolve num olho, há uma maior probabilidade de vir a ter atrofia geográfica ou neovascularização no olho contralateral. A existência de drusas grandes, alterações na pigmentação e o estado do olho contralateral são fatores particularmente preditivos do desenvolvimento de DMI avançada.

A causa da DMI é multifatorial e influenciada pela idade, etnia e combinação de fatores ambientais e genéticos.

Não existe cura, no entanto, a suplementação vitamínica, uma boa nutrição e cessação tabágica podem retardar a progressão da forma atrófica da DMI. Inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular-A têm sido bem-sucedidos na conversão da forma exsudativa da DMI para a forma não-exsudativa da mesma, ou seja, na regressão da patologia [5].

Objetivos: Fazer uma revisão bibliográfica sobre a DMI, proporcionando informação atual sobre a sua forma de apresentação clínica, crescente prevalência, complexa fisiopatologia e forte predisposição genética, bem como sobre os métodos para o seu diagnóstico, tratamento, seguimento e profilaxia.

2. Métodos

Pesquisa alargada de literatura científica acerca da DMI, utilizando os motores de busca Pubmed, Medscape, b-on; livros e artigos publicados recentemente no âmbito da temática.

3. Origens embrionárias das estruturas oculares

Ectoderme de superfície

Cristalino, epitélio da córnea, conjuntiva, glândula lacrimal e vias excretoras; vítreo (a mesoderme também contribui para o vítreo).

Ectoderme neural

Vítreo, retina, epitélio da íris, corpo ciliar e retina, esfíncter pupilar e dilatador da pupila, nervo ótico.

Mesoderme

Esclera, estroma da córnea, conjuntiva, íris, corpo ciliar, coróide, músculos extra-oculares, pálpebras (exceto epitélio e conjuntiva), sistema hialóideu (desaparece com o nascimento), bainhas do nervo ótico, tecido conjuntivo e vascularização do olho, ossos da órbita e vítreo.

A endoderme não contribui para a formação do olho.

4. Embriologia da retina

A retina desenvolve-se a partir de um divertículo do diencéfalo [6].

Primeiramente formam-se as vesículas óticas, que se invaginam para dar origem à taça ótica nas primeiras 4 semanas de gestação. A taça ótica consiste em duas camadas de neuroectoderme separadas por um espaço. A camada externa diferencia-se no epitélio pigmentado, enquanto a camada interna formará os vários tipos de neurónios que compõem a retina neurosensorial [6, 7].

A camada interna da neuroectoderme (isto é, aquela adjacente ao gel vítreo) tem inicialmente cerca de 10 células de espessura. Pelos três meses de gestação prolifera para duas camadas, as camadas neuroblásticas interna e externa, separadas pela camada transitória de Chievitz. Durante os dois meses seguintes de desenvolvimento, a camada neuroblástica interna diferencia-se ainda mais: as células ganglionares aparecem primeiro e migram no sentido da superfície interna da retina, onde formam a camada de células ganglionares; as restantes células migram para baixo, para formar as células amácrinas da camada nuclear interna adulta, e a camada plexiforme interna de fibras nervosas e sinapses forma-se entre elas. As células de Müller diferenciam-se precocemente a partir da camada neuroblástica interna e migram caudalmente até à camada nuclear interna. A camada neuroblástica externa também contribui para a camada nuclear interna, ao suprir as células horizontais e bipolares; a sua migração oblitera a camada de Chievitz. Os fotorreceptores são a última camada a ser diferenciada. Alguns autores acreditam que sejam derivados da neuroectoderme da camada neuroblástica externa, porém, é mais provável que sejam adaptados de células ciliadas derivadas da camada ependimária que reveste o tubo neural e a vesícula ótica [7].

A disposição adulta global das camadas da retina está presente pelos cinco meses e meio de gestação, mas o desenvolvimento da retina não é uniforme. Por exemplo, os fotorreceptores diferenciam-se primeiro na mácula, mas a seguir o seu desenvolvimento é ultrapassado pelos mesmos noutras áreas da retina, de tal modo que, ao nascimento, a mácula é a única área que não possui células fotorreceptoras completamente desenvolvidas, e estas não são completamente desenvolvidas até cerca de 3 a 4 meses após o nascimento, quando o bebé começa a exercer a fixação.

O epitélio pigmentado da retina começa a tornar-se pigmentado pela 6ª semana de gestação e o processo parece estar completo aos 3 meses, quando o epitélio é visto como uma camada monocelular densamente pigmentada. Assim, o epitélio pigmentado da retina, derivado da neuroectoderme, está completamente pigmentado antes do processo de pigmentação da coróide, derivada das células da crista neural, ter começa

5. Anatomia da retina

A retina ocupa toda a parte posterior do olho. Nos seres humanos, a retina diferencia-se em duas partes: o epitélio pigmentado e a retina neurosensorial, que reveste a superfície interna do segmento posterior do globo ocular [1]. Histologicamente, a retina é composta por 10 camadas que do interior para o exterior são: membrana limitante interna, camada de células nervosas, camada de células ganglionares, plexiforme interna, nuclear interna, plexiforme externa, nuclear externa, membrana limitante externa, cones e bastonetes (fotorreceptores); e epitélio pigmentado da retina [7].

A camada dos fotorreceptores é composta por cones e bastonetes. Essas células estão próximas à estrutura externa da retina e a luz, para atingi-la, deve atravessar toda a cavidade vítrea e a retina interna. Após a fotorrecepção, o sinal é conduzido para as células bipolares (camada nuclear interna), que transmitem os sinais para a camada de células ganglionares, cujos axônios se agrupam na superfície interna da retina para formar o nervo ótico. A camada mais externa da retina é o epitélio pigmentado, o qual está em íntimo contacto com os segmentos externos dos fotorreceptores [7].

O EPR é constituído por uma única camada de células prismáticas hexagonais sobre a membrana de Bruch. É a camada mais externa da retina e a sua função é servir e manter as células fotorreceptoras sobrejacentes através dos seguintes processos: absorção da luz dispersada, transporte ativo de metabólitos, barreira hematorretiniana, regeneração dos pigmentos visuais e fagocitose. Serve ainda de barreira ótica, devido à presença de melanossomas. Esta pigmentação varia com a região retiniana, sendo a sua concentração maior na área foveo-macular e menor na periferia.

A face da célula do EPR adjacente à membrana de Bruch é repleta de circunvoluções, com grande número de mitocôndrias residindo nesta porção da célula. Estas circunvoluções aumentam a área de superfície da membrana celular, que é coberta de locais de ligação bioquímica específica. Assim, as células do EPR acumulam e transportam ativamente metabolitos que se difundem através da membrana de Bruch a partir da coriocapilar subjacente e excretam ativamente produtos de eliminação (a circulação arterial da retina não contribui para as necessidades metabólicas dos fotorreceptores).

A livre difusão a partir da coriocapilar para dentro da retina neural é impedida pelas junções íntimas, ou “zonular occludens”, entre as células do EPR. Estes complexos juncionais estendem-se à volta de cada célula do EPR e fixam-na eficazmente às suas células vizinhas. As junções íntimas e os mecanismos de transporte ativo, juntos, constituem a “barreira hemato-retiniana”, um mecanismo pelo qual as células fotorreceptoras são expostas unicamente a moléculas seleccionadas. A barreira hemato-retiniana impede a passagem de macromoléculas, fazendo da retina neural um tecido imunologicamente privilegiado e propiciando mecanismos para controlar o fluxo de fluidos e metabolitos [7].

Cada célula do EPR funciona como um macrófago estacionário, porque durante toda a vida fagocita as extremidades dos bastonetes e cones sobrejacentes. As partículas engolfadas, conhecidas como fagossomas, são progressivamente degradadas intracelularmente pela ação de lisossomas. Os produtos de decomposição são a seguir reciclados para reincorporação nas células fotorreceptoras ou expelidos pelo EPR para a coriocapilar. Com o envelhecimento, este sistema torna-se menos eficiente e os produtos de degradação podem ficar armazenados no EPR sob a forma de lipofuscina, ou na membrana de Bruch sob a forma de drusas. Cada célula do EPR serve até 45 fotorreceptores que são mantidos em estreito contacto fisiológico por bainhas recetoras que se estendem a partir da superfície das células do EPR e estas desempenham um papel capital na troca de metabolitos entre as duas camadas celulares. O espaço extracelular nesta área da retina é preenchido por uma substância fundamental intercelular de glicosaminoglicanos chamada matriz interfotorreceptores, que difere em estrutura e composição química em torno dos bastonetes e dos cones [7].

A membrana de Bruch é um complexo de membrana basal (pertencente à coróide) que reside entre o epitélio pigmentado da retina e a coróide. Consiste em cinco camadas, as quais, da retina para a coróide, são:

- Membrana basal do epitélio pigmentar da retina;
- Camada colagénica interna;
- Camada de elastina;
- Camada colagénica externa;
- Membrana basal dos capilares coroideus (coriocapilar).

Em olhos sadios jovens, a superfície retiniana da membrana de Bruch é lisa e assegura o alinhamento regular das células do epitélio pigmentado da retina. Em contraste, a superfície da coróide é irregular e projeta colunas para dentro dos espaços intercapilares, por entre os elementos da coriocapilar. Com a idade, a espessura e a complexidade fibrosa destas várias camadas aumentam e as colunas intercapilares expandem-se [7].

A coróide, situada sob a retina, é uma camada vascular de cor preta que reveste os três quintos posteriores do globo ocular [1,7]. É altamente vascularizada e contém uma camada vascular com vasos sanguíneos grandes (coriocapilar) e uma camada capilar. Tem como funções a regular a temperatura e nutrir as camadas externas da retina [6]. É a partir da coróide que se desenvolve a neovascularização da DMI [1].

A mácula é uma área oval situada no centro da retina. No seu centro encontra-se a fóvea avascular, que é o local de maior AV. A fóvea está situada a uns 3-4mm (aproximadamente 15^o) para lado temporal e um pouco abaixo da papila ótica. O seu diâmetro é de aproximadamente 1.5-1.9 mm. A fóvea contém unicamente cones (nenhum bastonete), cada um dos quais com uma ligação nervosa individual, o que explica a elevada AV nesta zona [6].

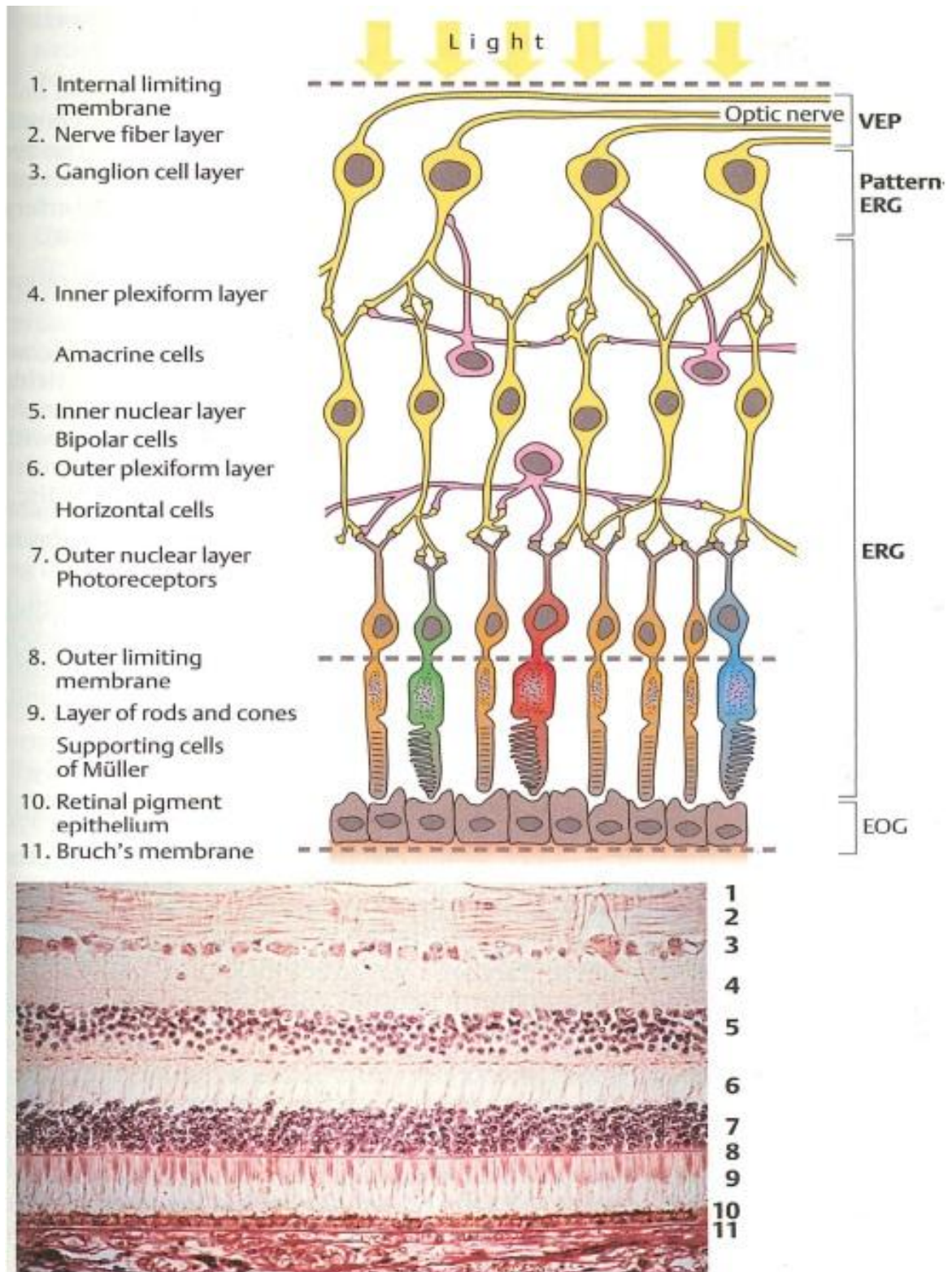


Fig.1 - Camadas da retina. Em cima: camadas da retina e exames mais indicados para diagnosticar anomalias nas diferentes camadas (EOG, eletro-oculograma; ERG, eletrorretinograma; VEP, potenciais visuais evocados). Em baixo: imagem histológica correspondente às 11 camadas da retina. Adaptado de [14].

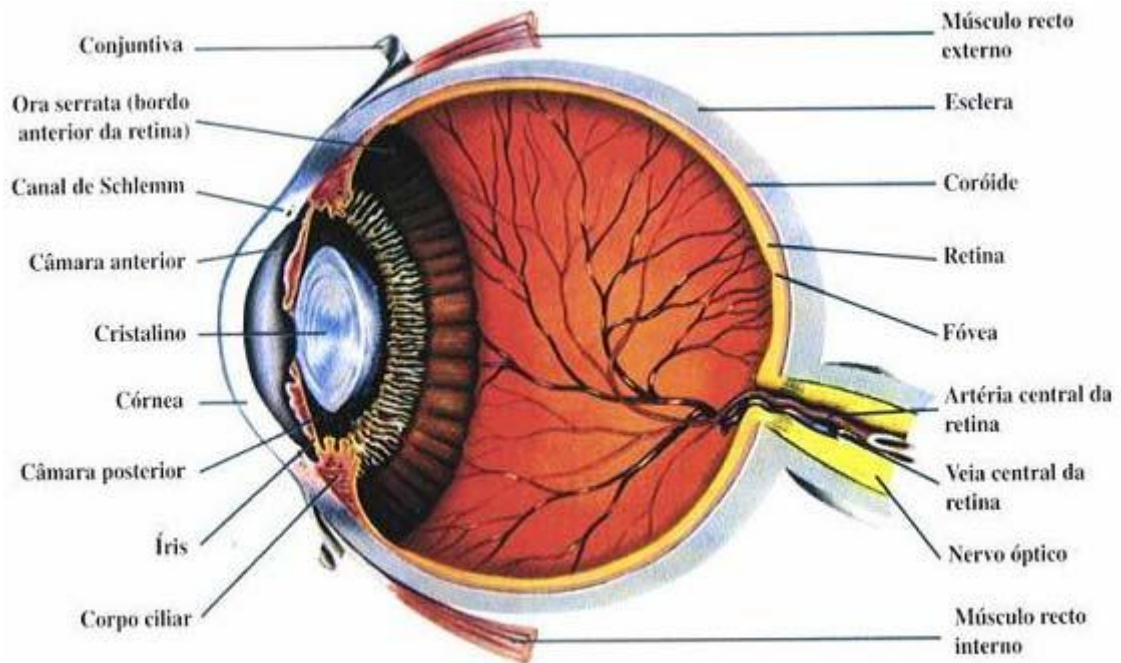


Fig.2 - Principais estruturas anatômicas do globo ocular [29].

5.1. Vascularização e inervação da retina

As camadas internas da retina (desde a membrana limitante interna até à camada nuclear interna) recebem a sua vascularização da artéria central da retina, que provém da artéria oftálmica, entra n olho juntamente com o nervo ótico e ramifica-se ao longo da superfície interna da retina. A artéria central da retina é uma artéria verdadeira, com um diâmetro de 0.1 mm. Na papila ótica ela divide-se em quatro ramos principais que tecnicamente são arteríolas, cada uma das quais é um vaso terminal sem nenhuma anastomose [6,7].

As camadas externas (desde a camada plexiforme externa até ao epitélio pigmentado) não contêm capilares. Nutrem-se por difusão, principalmente a partir dos abundantes capilares da camada coriocapilar da coróide [7]. As artérias da retina são vermelho brilhante, têm umas bandas de reflexão com um brilho mais claro, que se torna cada vez mais pálido com o avançar da idade e não têm pulso (um pulso arterial é patológico). As veias da retina são vermelho-escuro com uma estreita banda de reflexão e podem mostrar de forma fisiológica pulso na papila.

A retina neurosensorial não tem inervação sensitiva. As patologias da retina cursam sem dor pois a retina neurosensorial é desprovida de inervação sensitiva [6].

6. Definição

A degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) é uma patologia cada vez mais frequente, atendendo ao envelhecimento geral da população, assumindo a dimensão de um verdadeiro problema de saúde pública.

Foi descrita pela primeira vez em 1885 por Otto Haab, o qual descreveu alterações atróficas e pigmentares responsáveis pela perda progressiva da visão central em indivíduos com mais de 50 anos de idade.

A doença apresenta uma variabilidade em termos de apresentação clínica, assumindo-se como um estado avançado ou um exagero do processo normal de envelhecimento da retina.

A DMI é considerada quando ocorre um ou mais dos seguintes critérios:

- Drusas serosas
- Alterações hiper ou hipopigmentares do EPR
- Degenerescência macular atrófica
- Degenerescência macular neovascular
- Descolamento do EPR
- Tecido fibroso cicatricial, hemorragia e exsudados [8]

A degenerescência macular relacionada com a idade ou DMI é uma doença que atinge principalmente pessoas com idade superior a 65 anos, e que resulta do “envelhecimento da mácula”, a zona mais sensível da retina. É caracterizada por achados clínicos específicos como drusas e alterações do EPR, em fases iniciais da doença [9]. Estas características classificam a DMI em três fases: precoce, intermediária e tardia, estando as formas atrófica e exsudativa incluídas na última [10]. Fases tardias da doença estão associadas a diminuição da visão [9]. Esta perda da visão ocorre a nível central podendo dificultar ou até mesmo impedir a realização de algumas tarefas como ler, escrever ou costurar. A visão lateral ou periférica, contudo, não é prejudicada.

Existem duas formas de DMI: a forma atrófica ou não-exsudativa (80% dos casos) e a forma exsudativa. Embora atingindo um número reduzido de doentes, a DMI exsudativa é a responsável pela maioria dos casos de cegueira relacionados com a DMI (cerca de 90%). Nas situações de DMI exsudativa há aparecimento de novos vasos sanguíneos (neovascularização) que acabam por rebentar e dar origem a hemorragias e cicatrizes no fundo do olho.

7. Fisiopatologia

Dado que o epitélio pigmentado da retina (EPR), a membrana de Bruch e a coriocapilar constituem um verdadeiro complexo nutritivo para as células fotorreceptoras, a compreensão deste fenómeno entenderá a génese da DMI. Diversos estudos comprovam que as alterações do metabolismo deste complexo anatómico são os mecanismos precursores da DMI.

O epitélio pigmentado, porque desempenha múltiplas funções essenciais a normal funcionamento da visão, tem uma enorme atividade metabólica, sendo por isso de esperar que a maior degradação se verifique nas células deste epitélio, sendo esta a estrutura primariamente afetada pela DMI. As alterações morfológicas e funcionais do epitélio pigmentado afetam gravemente as estruturas dele dependentes, nomeadamente os fotorreceptores, a membrana de Bruch e a coriocapilar [3, 10].

As principais funções do epitélio pigmentado são as seguintes:

- Barreira hemato-retiniana externa
- Transporte ativo de metabolitos
- Regeneração dos pigmentos visuais
- Fagocitose das extremidades dos segmentos externos dos fotorreceptores

Após a formação do epitélio pigmentado, o número e a densidade das células vai diminuindo lenta mas progressivamente com o avançar da idade, através do mecanismo biológico da morte celular. Esta morte celular pode ocorrer por necrose, quando a célula e os tecidos envolventes sofrem uma alteração patológica, ou por apoptose, quando a célula e o seu ambiente experimentam uma degradação estrutural lenta e geneticamente regulada que se acompanha de uma ineficiência funcional igualmente lenta mas progressiva. Consequentemente, as células do epitélio pigmentado, como não têm a capacidade de se dividir após a sua formação, pois são células pós mitóticas, aumentam de superfície para preencher os espaços vazios deixados pelas células mortas. A apoptose do epitélio é 4,3 vezes maior na mácula do que no restante fundo ocular. Este facto mostra que o aumento da superfície das células da região macular é considerável e que este aumento condiciona uma diminuição relativa da densidade celular em melanina, pigmento que protege as células dos efeitos oxidantes da luz solar. A quantidade de melanina diminui cerca de 25% com a idade, passando de um volume celular de 8% nas duas primeiras décadas de vida para 3.5% após os 60 anos. Esta diminuição acompanha-se de modificações das suas características espectrais, verificando-se a diminuição de fluorescência no azul e o seu aumento para o lado do vermelho. Quanto à lipofuscina, cujos grânulos são envolvidos por uma membrana e situados nas regiões central e basal do citoplasma das células do epitélio pigmentado, são agregados de lípidos que fluorescem por estimulação com luz de curto comprimento de onda. Os grânulos derivam dos segmentos externos dos fotorreceptores que, após fagocitose pelas células do epitélio pigmentado, são parcialmente digeridos pelas enzimas lisossómicas [3]. A sua progressiva acumulação nas células do epitélio pigmentado reduz o citoplasma funcional

destas células e compromete a fagocitose dos fotorreceptores [11]. A quantidade de lipofuscina aumenta consideravelmente com a idade, pois enquanto ocupa cerca de 8% do volume citoplasmático aos 40 anos, passa a ocupar cerca de 19% desse volume aos 80 anos. Esta acumulação é um sinal de senescência, ocorrendo a morte celular caso seja atingido um valor crítico.

A fusão dos dois pigmentos referidos anteriormente forma os pigmentos melanolipofuscina e melanolisossomas. A sua quantidade aumenta com a idade.

Resumidamente, verifica-se que, enquanto a quantidade de melanina diminui, a lipofuscina e os pigmentos complexos aumentam consideravelmente no citoplasma das células do epitélio pigmentado, o que contribui para a perda da sua vitalidade [3].

A membrana de Bruch interpõe-se entre o epitélio pigmentado e a coriocapilar. É composta por 5 camadas distintas. No entanto, convém salientar que as duas camadas limite da Bruch não são camadas próprias mas sim camadas adventícias. A camada interna, denominada membrana basal do epitélio pigmentado, é na verdade pertença do epitélio pigmentado e é por ele produzida. A camada externa, designada membrana basal da coriocapilar, é produzida pelas células endoteliais dos capilares coroídeos e, por isso mesmo, é pertença da coróideia. Assim, entende-se que a membrana de Bruch participe de forma ativa e não passiva na formação, transporte e remoção das drusas, pois esta atividade é essencialmente dependente das membranas basais das células epiteliais e endoteliais da Bruch [3]. Com o envelhecimento, verifica-se uma alteração progressiva dos constituintes normais das camadas da membrana de Bruch (colagénios, glicosaminoglicanos, fibronectina e laminina), com aumento concomitante da sua espessura e conseqüente calcificação. As alterações moleculares da Bruch e das *tight junctions* do epitélio pigmentado diminuem a sua permeabilidade à medida que envelhecemos. Entretanto, enquanto a porosidade da camada colagénia interna diminui, a porosidade da camada elástica aumenta. Este aumento facilita a passagem de vasos coroídeos para o espaço subretiniano, como acontece na forma exsudativa da degenerescência macular da idade [11]. A acumulação de material extracelular na lâmina basal vai interferir com a passagem de substâncias nutritivas para a retina e, em sentido inverso, com a eliminação de produtos de degradação celular para a coriocapilar. Estes depósitos laminares basais são um sinal histológico da degenerescência do epitélio pigmentado. Outro tipo de acumulações são os depósitos epiteliais basais, que consistem na acumulação de material granular, amorfo, vesicular ou linear na camada colagénia interna, que caracteriza o envelhecimento da Bruch [3].

Em relação ao papel da coróide, nomeadamente no estreitamento da coriocapilar, estabelece-se o “modelo vascular”, no qual se afirma que a conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo coroídeo e o aumento da pressão intravascular afetarão a eliminação dos detritos celulares pelo EPR. Subsequentemente pode então ocorrer o ingresso de neovascularização a partir da coriocapilar através de ruturas da membrana de Bruch [5].

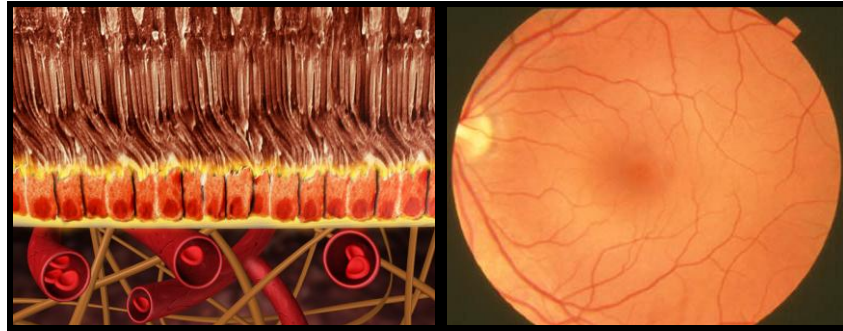


Fig.3 - Retina normal. O EPR situa-se entre a coróide e os fotorreceptores [12].

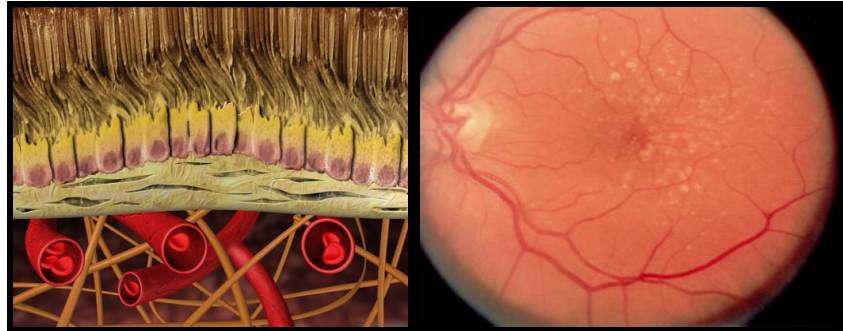


Fig.4 - Desenvolvimento de drusas. A espessura da membrana de Bruch aumenta e as drusas manifestam-se [12].

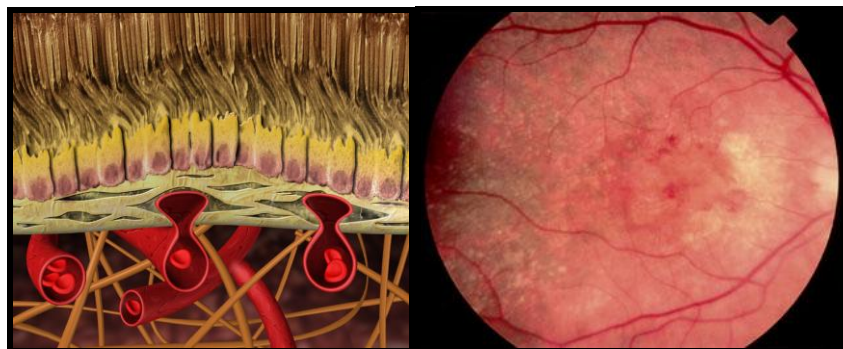


Fig.5 - Formação de neovasos. Há proliferação dos vasos anormais da coróide que penetram na membrana de Bruch [12].

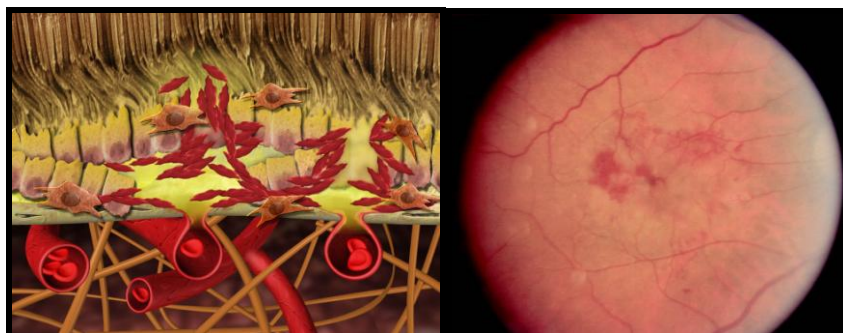


Fig.6 - Os neovasos derramam líquido e sangue [12].

8. Epidemiologia

A DMI, especialmente a sua forma exsudativa, é a principal causa de perda visual irreversível na população idosa em países industrializados. Com o envelhecimento da população mundial, o cálculo da prevalência da DMI torna-se cada vez mais necessário para o planeamento dos cuidados da saúde. Estudos publicados apontam para uma prevalência global desta patologia até quase 30%, apresentando a forma exsudativa 0.4% [13]. Os estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da DMI aumenta com a idade, o que demonstra que o envelhecimento é um fator causal constante nesta afeção. Num estudo realizado sobre a prevalência da DMI, englobaram-se os resultados obtidos nos estudos *Beaver Dam (Wisconsin)*, *Rotterdam* (Holanda) e *Blue Mountains* (Austrália), pois estes usaram metodologias semelhantes e analisaram os mesmos fatores de risco. Segundo este estudo, o valor percentual da prevalência da DMI total, isto é, da DMI que engloba todas as suas formas em todas as idades, é de 1.63%. Esta percentagem, todavia, é diferente consoante os grupos etários considerados, encontrando-se percentagens de prevalência de 0.21% entre os 55 e os 64 anos, de 0.85% entre os 65 e os 74 anos, de 4.59% entre os 75 e os 84 anos e de 13.05% acima dos 85 anos. Como se pode verificar, este estudo comparativo confirma o significativo aumento da prevalência da DMI com o envelhecimento [3]. *Klein et al* encontraram, no *Beaver Dam Eye Study*, valores de incidência cumulativa de DMI exsudativa (em pelo menos um olho) de 1.4%, ao fim de 10 anos [13].

Nos EUA, cerca de 15 milhões de pessoas têm problemas visuais provocados pela DMI nas suas diversas formas, e estima-se que ocorra o aparecimento de 200 mil novos casos anualmente. Estatisticamente, nos EUA, a DMI é responsável por perda de cerca de 54% de visão grave (melhor olho com AV inferior a 6/60) em caucasianos, 14% em Hispânicos e 4% em pessoas negras [9]. Nos países ocidentais, a DMI é a primeira causa de cegueira após os 50 anos de idade, estimando-se que esteja atingida por esta patologia 10% da população entre os 65 e os 74 anos de idade e cerca de 30% com idade superior a 75 anos. Na Europa, mais de 6.5 milhões de pessoas sofrem de DMI nos seus estádios tardios (cegueira). Calcula-se que em Portugal surjam a cada ano cerca de 2500 a 3000 novos casos desta doença, perfazendo já um total de 300 mil pessoas afetadas. Destas, 45 mil correm elevado risco de cegar.

A DMI verifica-se, sobretudo, depois dos 60 anos, mas a sua incidência é maior depois dos 75 anos (cerca de um quarto da população). Entretanto, apenas 10 a 15% destes doentes sofrem de acentuada perda da visão central [11].

O risco de vir a sofrer desta patologia é de 11 - 18.5%, entre indivíduos com mais de 85 anos, e afeta com igual frequência homens e mulheres. No entanto, é significativamente menos frequente em indivíduos afro descendentes e a sintomatologia é rara antes dos 50 anos de idade [9, 14].

Um risco marcado para o desenvolvimento de lesões neovasculares no segundo olho de doentes com DMI exsudativa tem sido documentado, surgindo em 20 a 30% destes doentes, ao

fim de 5 anos. Estudos revelam uma prevalência de DMI bilateral, cujo impacto é maior na incapacidade visual da população idosa, de 59% [13].

9. Formas clínicas

9.1. Maculopatia relacionada com a idade

A MRI representa a fase precoce da doença e caracteriza-se pela presença de alterações do epitélio pigmentado (despigmentação ou hiperpigmentação, acumulação de lipofuscina) e/ou drusas no fundo do olho. A presença de MRI num ou em ambos os olhos implica um risco de desenvolver de DMI, em 5 anos, de até 50% (em função da sua importância) [1].

9.2. DMI atrófica ou não-exsudativa

A DMI não-exsudativa é a forma mais comum de DMI, sendo responsável por 80 a 90% da totalidade dos casos [15].

Na DMI atrófica, os produtos tóxicos libertados pelos fotorreceptores acumulam-se por baixo do EPR, aparecendo como círculos amarelos chamados drusas. As drusas moles precedem a DMI. No entanto, a sua presença não implica necessariamente perda significativa da visão. O tamanho e o número de drusas moles na mácula aumentam, podendo resultar em atrofia dos fotorreceptores e perda da acuidade visual. Quando a acuidade visual é menor ou igual a 20/30 denomina-se DMI não exsudativa ou atrófica [15].

A coalescência das drusas, a extensão de pequenas zonas de atrofia que se desenvolvem gradualmente, ou a evolução espontânea de um descolamento do EPR pode levar ao aparecimento de uma zona central de atrofia. Sarks, demonstrou que a área de atrofia central resulta da digestão das drusas serosas pelos macrófagos, com a formação de um tecido fibroso e atrofia progressiva do EPR. Esta atrofia progressiva do EPR na mácula traduz-se por uma diminuição progressiva da acuidade visual e uma alteração do campo visual central (escotoma).

Os sintomas da DMI não-exsudativa consistem numa diminuição gradual da visão durante meses ou anos. Geralmente, ambos os olhos são afetados mas frequentemente de forma assimétrica. Cronologicamente, os sinais preditivos de DMI não-exsudativa são:

- Numerosas intermediárias/largas drusas moles que se podem tornar confluentes;
- Hiper e/ou hipopigmentação focal do EPR;
- Áreas de atrofia do EPR acentuadamente circunscritas associadas a perda variável da retina e coriocapilar;
- Alargamento das áreas atróficas, que pode tornar visíveis os grandes vasos da coróide e fazer desaparecer as drusas preexistentes. A acuidade visual pode estar severamente

comprometida se a fóvea tiver sido atingida. Raramente, a NVC pode desenvolver-se em áreas de atrofia geográfica;

- Descolamento do EPR “drusenóide”. Para muitos autores, a conversão em DMI exsudativa é definida pelo desenvolvimento de descolamento do EPR, apesar das evidências da NVC [9].

Na DMI não exsudativa, os sinais de DMI exsudativa como fluido sub-retiniano, hemorragia sub-retiniana, descolamentos do EPR, exsudatos duros e fibrose sub-retiniana, estão ausentes [15].

A angiografia fluoresceínica mostra, na área cicatricial, um enchimento precoce dos grandes vasos da coróide.

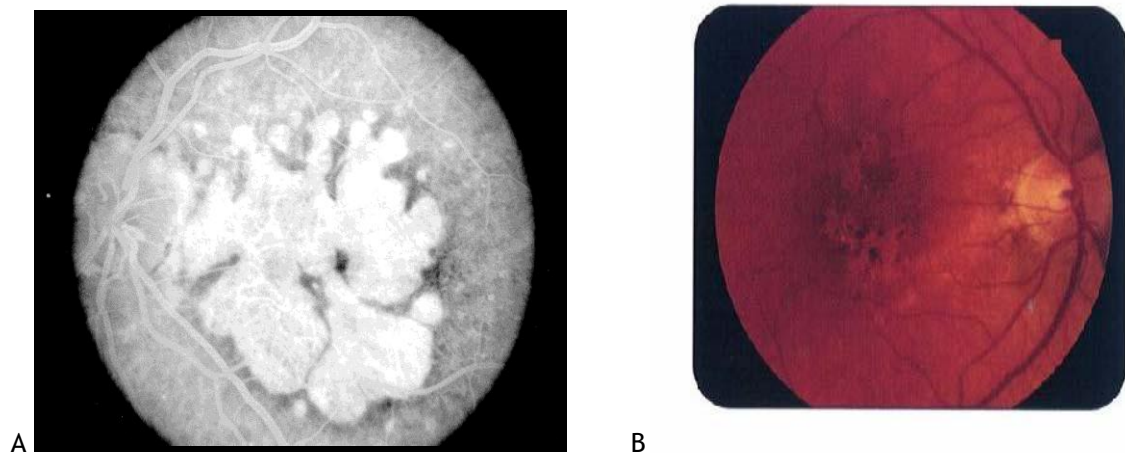


Fig. 7 - A e B) DMI atrófica [12, 30]

9.2.1. Drusas

O termo “drusa” provém da palavra alemã “drusen”, que significa nódulo ou tumefação.

Por definição, drusas são depósitos extracelulares localizados na interface do EPR com a camada de colagénio interna da membrana de Bruch [9]. Correspondem aos resíduos duma digestão incompleta dos elementos membranares dos fotorreceptores fagocitados pelas células do EPR. São constituídas por lipofuscina, amiloide, fatores do complemento, entre outros componentes celulares [5]. Implicam um risco de perda visual secundária ao desenvolvimento de neovascularização coroideia, descolamentos do epitélio pigmentado ou atrofia geográfica. Podem desaparecer com o tempo (especialmente quando há uma atrofia geográfica), enquanto novas drusas são formadas noutros locais da mácula. Geralmente, se a sua presença for um achado único, não causam diminuição da AV mas podem estar associadas a ligeira metamorfopsia, perda da velocidade de leitura e prejuízo da sensibilidade ao contraste [5, 9]. São um sinal de envelhecimento da retina e, além disso, são o sinal patognomónico da DMI [11]. Em geral, as drusas observam-se em 25% dos indivíduos com mais de 52 anos, e em metade dos casos, associam-se a alterações no EPR.

Clinicamente são assintomáticas, a menos que se associem a uma lesão macular.

Distinguem-se predominantemente dois tipos de drusas: duras ou nodulares e moles ou serosas [11].

As drusas duras são formações nodulares amarelas ou branco-amareladas de bordos nítidos e tamanho variável. Geralmente são pequenas (<63 µm), numerosas, dispersas no polo posterior e podem acompanhar-se de alterações pigmentares (hiper ou hipopigmentação). Na angiografia, apresentam um “efeito em janela”, com hiperfluorescência precoce. Refletem uma diminuição focal do epitélio pigmentado (atrofia), que na maioria dos casos é irrelevante. Estas drusas não estão relacionadas com o envelhecimento e não acarretam risco de desenvolvimento de neovascularização. A microscopia de transmissão permite distinguir dois tipos de drusas duras: as drusas nodulares compactas, que são constituídas por um material finamente granuloso, compacto e eletronicamente muito denso; e as drusas nodulares vesiculares, formadas por um material granular menos denso que as anteriores e com um grande número de vesículas [5,11].

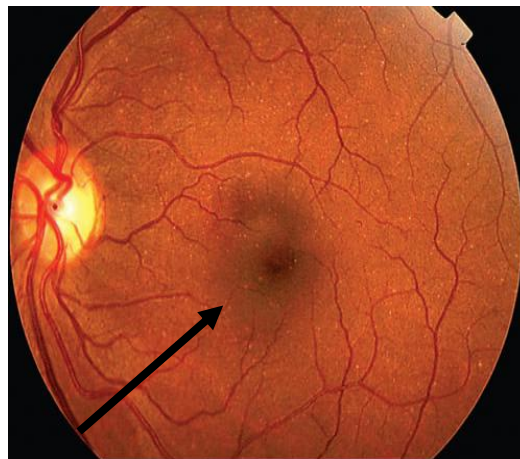


Fig.8 - Drusas duras (seta) [15].

As drusas moles são maiores que as duras, poliquísticas, com bordos mal definidos e localizadas, maioritariamente, na área temporal à mácula. Com o tempo tendem a crescer lentamente e a confluir, originando desprendimentos do epitélio pigmentado (drusenóide). Esta coalescência é considerada de alto risco para o desenvolvimento de neovascularização subretiniana: cerca de 15% das drusas têm um risco de complicação neovascular, num período de 5 anos, sendo este maior se houver um aumento do seu número, tamanho e confluência. Estão relacionadas com o envelhecimento e são o aspeto mais significativo da fase inicial da DMI. Fundoscopicamente assemelham-se a bolhas amarelas ou branco amareladas redondas ou ovais e os seus bordos são menos bem definidos do que os das drusas duras [11]. São formadas por um material finamente granular, pouco denso em microscopia eletrónica e que cora francamente pelo corante de Shiff [5,11].

As drusas maculares moles têm maior risco de desenvolver DMI atrófica ou exsudativa do que as duras, e este risco é maior quando se acompanham de alterações pigmentares.

Há ainda as drusas laminares basais, lineares basais e reticulares.



Fig. 9 - Drusas moles (seta) [15].

9.2.2. Alterações pigmentares

As alterações pigmentares correspondem a áreas de hiper ou hipopigmentação localizadas nas camadas profundas da retina (retina externa) ou na coróide. São acumulações de pigmento, de morfologia irregular, que coexistem com áreas punctiformes de despigmentação ou atrofia, podendo evoluir posteriormente para áreas de atrofia geográfica. O risco de desenvolver drusas moles e atrofia geográfica aumenta na sua presença, bem como o risco de progressão para as formas seca ou exsudativa de DMI [5].

9.2.3. Atrofia geográfica ou areolar

A atrofia geográfica ou areolar representa o quadro clínico clássico do estadio tardio ou avançado da DMI atrófica ou não exsudativa, e pode observar-se em 6.6 a 37.1% dos olhos com esta doença. O seu desenvolvimento leva à atrofia do EPR e da coriocapilar subjacente, bem como à atrofia dos pequenos vasos da coróide [16]. Lentamente, as áreas de atrofia aumentam em tamanho (5.6 μm a cada 2 anos) e, por definição, a área mínima para se poder considerar atrofia geográfica é de 175 micras. As drusas (como referido anteriormente) parecem ser os principais fatores para o início da perda de células do epitélio pigmentado da retina.

Progride lentamente ao longo dos anos e poupa frequentemente o centro da zona avascular da fóvea até estadios finais da doença. Por conseguinte, a atrofia geográfica é responsável por aproximadamente 20% dos casos de cegueira secundária a DMI comparativamente à neovascularização coroideia, que tende a envolver o centro foveal no início do curso da doença, sendo responsável por 80% dos casos de cegueira secundária a DMI. Os seus contornos são irregulares e muito bem delimitados, permitindo diferenciar com precisão a retina sã da

atrófica. É possível visualizar os vasos coroídeos na ausência de neovascularização. Também têm sido descritas hemorragias na ausência total de qualquer NVC. Em geral, tal facto, especialmente se associado a perda súbita da visão, requer uma avaliação angiográfica para se excluir ou não a presença de NVC [16].

O aumento da autofluorescência (devido à acumulação excessiva de lipofuscina no epitélio pigmentado) do fundo ocular precede o aparecimento da atrofia geográfica.

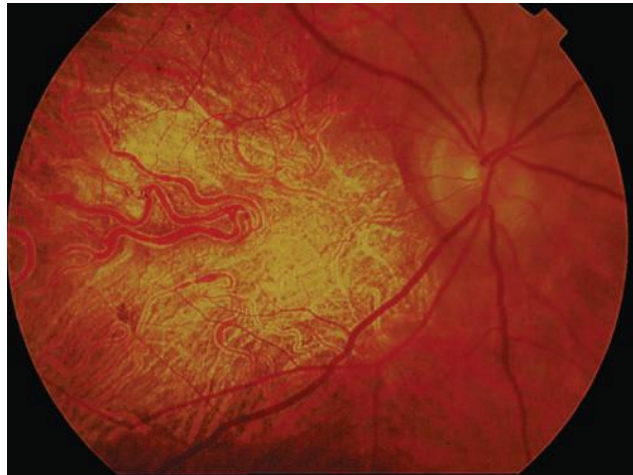


Fig. 10 - Atrofia geográfica [15].

9.3. DMI exsudativa

A DMI exsudativo-hemorrágica ou húmida caracteriza-se pela presença de neovascularização subretiniana com origem na coróide, que pode estar associada a descolamentos do EPR. A proliferação de neovasos subretinianos constitui o ponto crucial na evolução da DMI, pois provoca lesões graves e irreversíveis. Estes neovasos são incompetentes e permitem vazamentos e hemorragias, que comprometem a integridade de partes da retina, da mácula e da fóvea, prejudicando sensivelmente a visão central. Esta forma de DMI desenvolve-se, na maioria dos casos, dentro de poucos dias a semanas e pode ter como consequência um défice grave da visão (dada a localização dos neovasos relativamente à foveola e a extensão do descolamento da retina), sendo responsável por 90% dos casos de cegueira provocada por esta doença.

A lesão inicial é habitualmente paracentral e pode provocar xantopsia (perturbação da visão na qual os objetos parecem coloridos de amarelo). As metamorfopsias constituem um dos sintomas mais precoces e indicadores de DMI exsudativa [17].

Em última instância, resulta numa cicatriz fibrovascular disciforme (fig.11) que substitui a arquitetura normal da retina neurosensorial e leva à perda rápida e permanente da visão central [18].



Fig.11 - Cicatriz disciforme [17].

Características associadas à DMI não-exsudativa como drusas, alterações focais pigmentares e atrofia geográfica estão tipicamente presentes em olhos com neovascularização. No entanto, a neovascularização secundária a DMI pode ocorrer sem a presença destas lesões percussoras [5]. As manifestações clínicas da DMI neovascular incluem: exsudados lipídicos, hemorragias, proliferação fibrovascular, ruturas e descolamentos do epitélio sensorial, edema difuso e cistóide da mácula [18].

Se um olho for atingido por DMI exsudativa, o olho adelfo terá um risco de atingimento de 4-12% ao ano. A patologia é geralmente bilateral, embora comumente em fases diferentes.

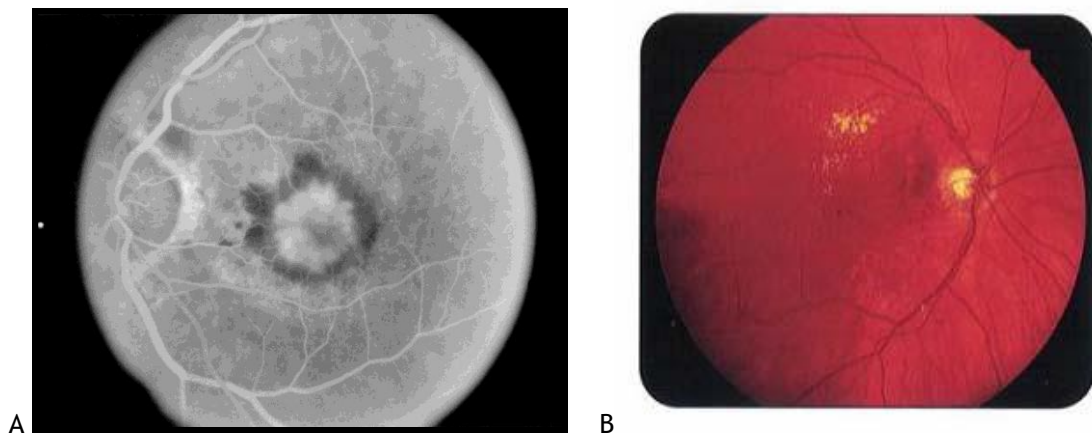


Fig.12 - A e B) DMI exsudativa [12,30].

9.3.1. Descolamento do epitélio pigmentado da retina

O descolamento do EPR resulta de uma acumulação anormal de líquido proveniente da coriocapilar entre o EPR e a membrana de Bruch, localizado quase sempre na área macular. Apresenta-se com metamorfopsia unilateral e comprometimento da visão central [8].

Clinicamente distinguem-se diferentes tipos de descolamento do EPR associado à DMI:

- Avascular, que é raro;
- Drusenóide, que ocorre devido à confluência das drusas serosas;

- Fibrovascular;
- Hemorrágico, que é a complicação da NVSR oculta;
- Seroso.

O descolamento do EPR pode estar associado ou não à existência de NVC oculta.

Na NVSR, a origem dos neovasos é controversa, estimando-se como hipóteses que: 1) Exista uma associação entre a rutura da membrana de Bruch e a invasão dos neovasos; 2) Exista uma reação inflamatória na sua génese; 3) A rutura da barreira hemato-retiniana possa levar a um desequilíbrio entre o processo de crescimento vascular e a sua involução.

Clinicamente, a NVSR divide-se em:

- NVSR clássica, com um aspeto de elevação acinzentada da retina, com um halo pigmentado e descolamento do EPR. Caracteriza-se pela presença de hiperfluorescência coroideia de contornos bem definidos, identificada nas fases iniciais do angiograma. Com o decorrer do exame há um extravasamento do corante no espaço sub-retiniano.
- NVSR oculta, que se evidencia pela presença de hemorragia, exsudados e descolamento do EPR. Angiograficamente, há uma disfunção tardia e mal definida do corante. O termo “oculto” refere-se à dificuldade em termos de visualização, análise e correta localização na angiografia fluoresceínica.

Ao biomicroscópio, é possível perceber a existência de NVSR através da constatação duma lesão amarelada ou acinzentada, arredondada ou ovalada, ocasionalmente rodeada de pigmentação ou hemorragia. Pode estar rodeada de exsudados duros, resultado da exsudação e edema da NVSR.

É possível definir diferentes tipos de neovascularização:

- Neovascularização predominantemente clássica, em que as MNV ocupam pelo menos 50% da lesão;
- Neovascularização minimamente clássica, em que as MNV ocupam menos de 50% da lesão;
- Neovascularização predominantemente oculta, que é sinónima da minimamente clássica;
- Neovascularização clássica sem componente oculto, que apresenta NVSR unicamente clássica;
- Neovascularização oculta sem componente clássico, em que as MNV são unicamente ocultas.

Em termos de localização, é possível definir a NVSR clássica segundo a sua proximidade ao centro da zona avascular central (ZAC) em:

- Extrafoveal, se está a $\geq 200 \mu\text{m}$ e a $< 2500 \mu\text{m}$ do centro da ZAC;
- Justafoveal, se está situada entre 1-200 μm da ZAC;
- Subfoveal, se está situada por baixo do centro da ZAC.

Os sinais indiretos do fundo ocular que indicam, na DMI, a presença de NVSR são: edema macular (sub e intra-retiniano), exsudados duros, hemorragias sub e intra-retinianas e descolamento do EPR.

A rutura do EPR está relacionada com uma hiperpressão exercida na extremidade do descolamento do EPR pelo líquido proveniente da NVSR, expondo a membrana de Bruch e a

coriocapilar. Do ponto de vista funcional, quando atinge o epitélio pigmentar foveolar os doentes referem a ocorrência duma baixa súbita da AV.

Angiograficamente, a hiperfluorescência é muito marcada ao nível da rutura do EPR.

A evolução dos descolamentos do EPR avascular difere consoante a idade do paciente. Abaixo dos 55 anos de idade, apresentam uma evolução favorável sem perda da visão e sem indicação para laser ou outro tipo de tratamento. Contrariamente, acima dos 55 anos a evolução é menos favorável, desenvolvendo NVSR em 30 a 50% dos casos.

As membranas neovasculares visíveis extra, justa ou subfoveais têm um prognóstico sombrio, contrariamente às ocultas. Não tratadas, acabarão sempre por atingir a fóvea, diminuindo a AV a valores de 1/10 num período de 2 anos, em cerca de 70% dos casos.

Na presença de NVSR unilateral, o risco de NVSR no olho adelfo é de 7-12% ao ano. Os fatores de elevado risco para o desenvolvimento de NVSR são: confluência das drusas serosas, hiperpigmentação focal, atrofia geográfica extrafoveal do EPR, atraso da perfusão coroideia, hipertensão arterial e tabagismo.



Fig.13 - Descolamento do EPR (seta) [17].

10. Genética

A etiologia da DMI continua ainda pouco compreendida apesar da elevada e crescente prevalência da patologia [18]. No entanto, a concordância no aparecimento de lesões de degenerescência macular em gêmeos monozigóticos, a existência do mesmo fenótipo neste tipo de gêmeos (drusas moles, alterações pigmentares e 20 ou mais drusas duras) e a simetria e bilateralidade das lesões retinianas são dados que conduzem à aceitação da natureza hereditária da DMI. Estudos realizados em famílias com e sem DMI mostraram que o risco dos familiares de uma família afetada virem a sofrer da doença é 19.3 vezes maior do que nos familiares de famílias não afetadas. Num estudo efetuado, os autores encontraram uma concordância de apenas 37% nos pares de gêmeos monozigóticos que, contudo, foi significativamente maior do que nos pares dizigóticos observados e que, por isso mesmo, sugere uma importante influência genética na DMI. Nos indivíduos saudáveis, a sua capacidade funcional excede o limiar abaixo do qual a doença assume expressão clínica. A suscetibilidade à doença, pelo contrário, aumenta nos indivíduos geneticamente afetados. Estudos epidemiológicos sobre a DMI mostram que apenas uma parte (cerca de 1/3) das populações com mais de 60 anos sofrem desta degenerescência, o que seguramente põe em evidência a importância do genoma como seu fator causal primário [3]. A produção de matriz extracelular é geneticamente controlada mas os fatores epigenéticos podem alterar a sua constituição através, por exemplo, de produtos de glicação avançada. Assim, a matriz extracelular degradada vai determinar o fenótipo por intermédio dos recetores das membranas celulares. É conveniente lembrar que a DMI muito provavelmente não é determinada por um único gene, sendo por isso uma afeção poligénica, com vários genes que conferem suscetibilidade ou resistência à doença, determinando possivelmente vários subtipos de degenerescência macular. De facto, há uma série de fenótipos consistentes com o diagnóstico de degenerescência macular da idade [11].

Os estudos epidemiológicos efetuados sugerem que a DMI tem um significativo componente genético e, por isso, os métodos de genética molecular podem ser utilizados para identificar os seus genes causadores. De entre estes métodos têm sido particularmente usados a análise genética *linkage*, a clonagem posicional e o estudo de gêmeos, embora o começo tardio da doença torne difícil encontrar famílias com um número de casos suficiente para obter resultados de confiança [11]. Utilizando sobretudo a técnica da análise do gene candidato, que compara a sequência de nucleotídeos dos genes dos doentes com a dos genes dos indivíduos controle, foi possível afirmar que um dos genes da DMI resulta de uma mutação no gene ABCR da doença de Stargardt, gene que atualmente tem a designação de ABCA4. Outros genes candidatos são o gene TIMP-3 responsável pela distrofia de Sorsby, o gene VMD2 responsável pela doença de Best, e os genes Periferina/RDS responsáveis pela retinite pigmentada, pelas distrofias estruturais e pela distrofia viteliforme do adulto. Outros genes candidatos são os que são importantes para a realização de funções específicas da retina,

como o gene da alipoproteína E (ApoE), cujos alelos podem afetar o metabolismo do colesterol que, por sua vez, pode estar relacionado com a acumulação de lípidos na membrana de Bruch e a formação de drusas [3]. Recentemente, o polimorfismo Y492H observado no gene do fator H do complemento localizado no cromossoma 1q32 e o polimorfismo nucleotídico simples localizado no cromossoma 10q26 (Tyr402His) constituem achados que impõem a associação destes loci à DMI [10, 18]. Mutações no cromossoma 1q31, HTRA1 (uma serina protéase), 10q26 (Tyr402His) e hipoteticamente no gene LOC387715 (Ala69Ser) no cromossoma 10q aumentam significativamente o risco de DMI. A presença de Tyr402His e de Ala69Ser aumenta o risco de DMI cerca de 5 e 7 vezes, respetivamente. Juntos, estes dois genes podem explicar 75% do risco genético desta patologia [18].

Dado que o fenótipo da doença é muito variado, é provável que o mecanismo fisiopatológico também o seja. De facto, têm sido propostos vários mecanismos para explicar a formação das drusas como, por exemplo, anomalias da retina neurossensorial, do epitélio pigmentado, da membrana de Bruch e da coriocapilar, ativação do sistema imunitário, rigidez anormal da esclera, disfunção mitocondrial, toxicidade da luz e deficiências nutritivas [11].

Recentes observações genéticas apontam, por um lado, no sentido de que vários destes mecanismos podem estar implicados na patogenia da degenerescência macular da idade, o que explicaria o aparecimento dos vários fenótipos da doença e, por outro lado, sugerem que o fator H do complemento está fortemente associado ao risco de desenvolvimento da doença. Uma troca tirosina-histidina no aminoácido 402 do fator H do complemento do cromossoma 1q32 tornaria os portadores desta variante genética particularmente predispostos ao desenvolvimento de degenerescência macular. Nestes doentes haveria uma desregulação da cascata do complemento na membrana de Bruch e nas células do epitélio pigmentado, o que originaria a formação descontrolada das drusas [11].

Estes últimos dados apontam para a possibilidade de intervenção da terapêutica genética na degenerescência macular da idade. Os resultados, em termos de acuidade visual, após tratamento da DMI exsudativa com o Bevacizumab são bastante piores no genótipo CFH CC do que nos genótipos CFH TC ou TT, o que sugere que os fatores genéticos também influenciam significativamente a eficácia deste tipo de terapêutica [10].

Pode-se concluir que, apesar das numerosas publicações feitas sobre a degenerescência macular da idade, a sua etiopatogenia continua ainda cheia de incógnitas. Assim, para aumentar o conhecimento e melhorar a atitude terapêutica, além dos estudos moleculares em patologia humana, o contributo da investigação em animais e *in vitro* será essencial.

11. Fatores de risco

O número de possíveis fatores de risco implicados no desenvolvimento de DMI tem sido cada vez maior, e os resultados de diversos estudos epidemiológicos sugerem uma etiologia multifatorial. Os fatores de risco podem ser classificados em pessoais ou ambientais, e os primeiros subdividem-se ainda em sociodemográficos, oculares e sistêmicos [19].

11.1. Fatores sociodemográficos

11.1.1. Idade

A DMI é uma patologia cuja etiopatogenia é mal conhecida, sendo a idade o único fator de risco aceite, dado que a doença é rara antes dos 55 anos de idade e apresenta uma prevalência exponencial após os 70 anos de idade.

O risco de DMI aumenta paralelamente ao aumento da idade, atingindo cerca de 30% dos indivíduos com mais de 75 anos e 60% acima dos 90 anos de idade. No *Framingham Eye Study*, a prevalência de qualquer forma de DMI (definida como alterações degenerativas da mácula com acuidade visual igual ou inferior a 20/30) foi de 1.6% para pessoas entre os 52 e os 64 anos, 11% entre os 65 e os 74 anos, e 27.9% dos 75 e os 85 anos de idade.

Embora intimamente ligada ao processo de envelhecimento, a DMI não é universal nem inevitável com o avançar da idade [19].

11.1.2. Género

O género não tem sido consistentemente considerado um fator de risco para DMI.

Contudo, há um predomínio ligeiro no sexo feminino, estando relacionado provavelmente com uma maior esperança de vida [19].

11.1.3. Raça/ Etnia

Diferenças na suscetibilidade genética de cada indivíduo provavelmente explicam parte das disparidades encontradas na prevalência de DMI nas diferentes raças.

Vários estudos têm sugerido que a DMI é mais prevalente em indivíduos de raça caucasiana que em indivíduos de raça negra [19].

Klein et al. estudaram recentemente a prevalência da DMI em 4 grupos raciais/etnias diferentes (brancos, negros, hispânicos e chineses) que participaram no *Multhi Ethnic Study of Atherosclerosis*. Este estudo coorte prospetivo examinou 6166 indivíduos dos 45 aos 85

anos de idade, selecionados de seis comunidades dos Estados Unidos. O estudo demonstrou que a prevalência de qualquer tipo de DMI foi de 2.4%, 4.2%, 4.6% e 5.4% para negros, hispânicos, chineses e brancos, respetivamente ($p < 0.001$ para quaisquer diferenças entre os grupos) [20].

Ainda não está claro se o grau de pigmentação do fundo do olho afeta a capacidade de detetar lesões como hiperpigmentação e hipopigmentação do EPR e drusas moles, que caracterizam a DMI. É plausível que as variações na pigmentação do fundo de olhos normais possam levar a erros na deteção precoce de lesões subtis de DMI, resultando em diferenças aparentes entre os grupos étnicos.

De uma forma geral, evidências atuais sugerem que, em fases iniciais, a DMI é comum entre negros e hispânicos mas menos comum que entre os brancos não-hispânicos. No entanto, em fases tardias, é menos frequente nesses grupos comparativamente com brancos não-hispânicos. Na DMI, um potencial componente genético pode sustentar as diferenças raciais encontradas [19].

11.1.4. Hereditariedade

A análise da hereditariedade na DMI é limitada pelo facto da doença estar associada ao envelhecimento, causando muitas vezes as suas manifestações fenotípicas mais características em idades mais avançadas. Como resultado, normalmente apenas uma geração na faixa etária apropriada se encontra disponível para estudo. Os pais da geração em estudo frequentemente já faleceram, e os filhos são muitas vezes demasiado jovens para manifestar a doença. Uma vez que a informação de várias gerações de famílias de múltiplos indivíduos afetados é frequentemente inexistente, a análise do contributo genético é limitada.

Diversos estudos apontam para a evidência de que uma história familiar positiva de DMI é um importante fator de risco para a patologia, embora o papel exato e relativa contribuição da genética na patogénese da DMI sejam desconhecidos. Acredita-se que esta predisposição genética, associada a condições ambientais adequadas, cause o envelhecimento da mácula com posterior manifestação da DMI [19].

Em 10% das pessoas afetadas por esta patologia existe história familiar de perda da visão central.

11.1.5. Nível socioeconómico

Foi sugerido que a prevalência de DMI seria menor em pacientes com elevado nível socioeconómico. No entanto, os resultados obtidos em diversos estudos efetuados divergem e ainda não se chegou a nenhuma conclusão fidedigna [19].

11.2. Fatores oculares

11.2.1. Densidade ótica do pigmento macular

Recentemente, houve um interesse acrescido no potencial papel do pigmento macular na proteção contra a DMI [19]. O pigmento macular amarelo, que caracteriza a retina humana, é composto por dois elementos cromatograficamente separáveis, a luteína e a zeaxantina. Estes elementos são inteiramente de origem dietética.

Embora o papel exato do pigmento macular permaneça incerto, várias funções têm sido hipostenizadas. Estas incluem: limitação dos efeitos da dispersão de luz e aberração cromática no desempenho visual, redução dos efeitos foto-oxidativos prejudiciais da luz azul através da sua absorção pré-recetorial e proteção contra os efeitos adversos de intermediários reativos de oxigénio através das suas propriedades antioxidantes.

Resumidamente, a evidência de que a densidade ótica do pigmento macular confere proteção contra a DMI baseia-se numa razão biologicamente plausível e no facto de muitos fatores de risco para esta patologia também estarem associados a uma relativa ausência deste pigmento. Qualquer efeito benéfico do pigmento macular deve residir na sua capacidade de proteger contra danos crónicos e cumulativos. Assim, os níveis de pigmento macular em jovens e adultos de meia idade provavelmente determinam o seu grau de proteção, se existir, contra a DMI [19].

Por exemplo, alguns estudos revelaram que a densidade ótica dos pigmentos maculares declina com o aumento da idade em olhos normais, embora outros não. Além disso, têm sido encontradas diferenças significativas entre homens e mulheres, sendo a densidade ótica do pigmento macular 38% mais elevada nos homens; o que é concordante com alguns estudos (referidos anteriormente) que evidenciam uma maior prevalência de DMI nas mulheres. Da mesma forma, tem sido demonstrada uma forte relação inversa entre a densidade ótica do pigmento macular e o tabagismo, o que explica o aumento do risco de DMI associado ao tabagismo. Curiosamente, têm sido relatados níveis de pigmento macular 32% mais baixos em pacientes com DMI que em controlos normais [19].

A densidade ótica do pigmento macular está intimamente relacionada com a alimentação, podendo ser alterada pela dieta ou suplementos dietéticos. O consumo de determinados frutos e vegetais aumenta o aporte de luteína e zeaxantina. Uma vez que a densidade do pigmento macular pode ser aumentada por modificação dietética e suplementação nutricional, o seu efeito protetor, se provado, tem potencial implicação terapêutica. No entanto, ainda não existem evidências que o comprovem [19].

11.2.2. Cataratas e sua cirurgia

Dado que as cataratas e a degenerescência macular relacionada com a idade são as causas mais frequentes de perda de visão em indivíduos idosos e que as suas prevalências estão fortemente relacionadas com a idade, tem sido debatida uma associação entre estas duas condições. Existem potenciais fatores de risco comuns a ambas as patologias tais como consumo de antioxidantes, tabagismo e exposição à luz solar. Contudo, a associação entre cataratas e DMI não foi encontrada de forma consistente [19]. No entanto, diversos autores acreditam que as cataratas (esclerose nuclear do cristalino) têm um efeito protetor devido à coloração amarela ou acastanhada do cristalino.

Relativamente à cirurgia das cataratas, os estudos efetuados apresentam resultados pouco conclusivos mas alguns afirmam um maior risco de progressão da DMI nos doentes após cirurgia às cataratas.

11.2.3. Cor da íris

A cor da íris é um fator hereditário que pode estar associado à DMI. No entanto, esta associação não tem sido consistentemente verificada em estudos. Um número significativo de estudos observou um aumento do risco de DMI em pessoas com íris azul ou clara comparativamente àqueles com pigmentação da íris mais escura; e um estudo documentou DMI mais agressiva em indivíduos com íris de cor clara. Outros, porém, não encontraram nenhuma associação entre cor da íris e DMI [19].

O mecanismo pelo qual a pigmentação da íris pode influenciar o desenvolvimento da DMI é incerto, mas uma explicação plausível para o risco ser mais baixo entre indivíduos com coloração da íris mais escura deve-se ao facto destes terem maior quantidade de melanina nos tecidos, incluindo na coróide. Esta hiperpigmentação pode fornecer alguma proteção à retina da exposição à luz solar, reduzindo diretamente os danos fotooxidativos e, conseqüentemente, o risco de DMI. [19]

Em concordância com o parágrafo anterior, verifica-se que a hipopigmentação iridiana apresenta uma maior vulnerabilidade devido ao menor efeito protetor que apresenta face às radiações ultravioletas.

11.2.4. Erros refrativos

Foi estabelecida uma associação positiva entre DMI e erros de refração, com principal destaque para a hipermetropia [19].

11.3. Fatores sistêmicos

11.3.1. Doenças cardiovasculares e seus fatores de risco

Vários fatores de risco já documentados para doenças cardiovasculares como idade, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo, consumo de gorduras na dieta, álcool e antioxidantes têm sido associados à DMI em vários estudos. Desta forma, surge a hipótese de doenças cardiovasculares e DMI partilharem os mesmos fatores de risco. No entanto, os resultados dos estudos não têm sido consistentes. [19]

11.3.1.1. Doenças cardiovasculares

Diversos estudos têm sugerido uma associação entre DMI e várias manifestações clínicas de doenças cardiovasculares. A maioria dos estudos foi referente à arteriosclerose, problemas circulatórios, doenças cerebrovasculares e aterosclerose, sendo os resultados inconclusivos. No entanto, relativamente à aterosclerose, os resultados levaram a que vários autores afirmem que possa estar envolvida na etiologia da DMI [19].

11.3.1.2. Hipertensão e pressão arterial

Se bem que nem todos os estudos epidemiológicos definam uma relação causal direta entre DMI e hipertensão arterial, tem sido muitas vezes encontrada uma frequência maior de degenerescência macular nos indivíduos com aumentos consistentes, quer da pressão sistólica, quer da pressão diastólica, o que sem dúvida sugere uma relação de causalidade entre hipertensão arterial e DMI [3].

11.3.1.3. Níveis séricos de lípidos e ingestão de gorduras

Biologicamente, é plausível que a ingestão de grandes quantidades de gorduras saturadas na dieta aumente o risco de DMI por promover a aterosclerose.

O estudo *Cardiovascular Health* mostrou uma pequena mas significativa associação inversa entre os níveis de colesterol sérico total e DMI precoce.

Dados de três estudos transversais (*Blue Mountains Eye Study*, *Beaver Dam Eye Study* e *Rotterdam Study*) mostraram que os níveis de colesterol sérico total estão inversamente associados à incidência de DMI neovascular. As razões para esta associação não são claras mas alguns autores sugeriram como possível explicação uma “sobrevivência seletiva”. Como as pessoas com elevados níveis de colesterol ou baixos níveis de HDL estão sob maior risco de morte por doenças cardiovasculares do que as pessoas com níveis normais de colesterol, uma relação positiva pode ter sido obscurecida. Curiosamente, os dados também mostram que os

níveis séricos de colesterol total estão diretamente associados com a incidência de DMI atrófica; esta associação não pode ser explicada pela “sobrevivência seletiva”.

The Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group verificou uma associação positiva entre DMI neovascular, mas não entre DMI não-neovascular, e os níveis de HDL e de colesterol na dieta.

The Blue Mountains Eye Study provou que tanto a ingestão total de gorduras como a de gorduras saturadas foram associadas a um aumento significativo do risco de DMI precoce mas não de DMI tardia. Também foi observada uma associação significativa entre o aumento da prevalência de DMI precoce e o aumento da ingestão de gorduras monossaturadas. O aumento da ingestão dietética de colesterol aumentou o risco de DMI tardia.

Diversos estudos têm avaliado a relação de fármacos hipolipemiantes e DMI, e os resultados encontrados são conflitantes. *The Beaver Dam Eye Study*, *Blue Mountains Eye Study*, *Rotterdam Eye Study* e um estudo caso-controle recente com dados do *Cardiovascular Health Study* não encontraram nenhuma associação entre a utilização de um fármaco hipolipemiante e o risco de desenvolver DMI. Sugeriu-se, no entanto, que o uso de inibidores da coenzima A redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril) ou de estatinas pode aumentar o risco de DMI. Contrariamente, dois estudos transversais e um estudo caso-controle relataram que os indivíduos com DMI tinham menor probabilidade de ter usado Estatinas [19].

11.3.1.4. Diabetes e hiperglicemia

A maioria dos estudos que têm investigado a relação entre diabetes e/ou hiperglicemia e DMI não encontraram nenhuma associação significativa.

Em geral, existem poucas evidências na literatura que sustentem uma verdadeira relação entre estas duas condições [19].

11.3.1.5. IMC, perímetro abdominal e razão anca/cintura

O *Physicians' Health Study* encontrou uma associação significativa (em forma de U e J) entre o IMC e a DMI, com maior incidência entre homens obesos com IMC ≥ 30 e com valores de incidência menos elevados entre homens magros com IMC < 22 . O estudo *Andhra Pradesh Eye Disease* não encontrou associação entre IMC e DMI.

Seddon et al. provaram que pessoas com elevado IMC tinham maior risco de progressão para formas avançadas de DMI. Além disso, os autores descobriram que um maior perímetro abdominal estava associado ao dobro do risco de evoluir para DMI. Elevados valores da razão anca/cintura também elevam o risco de progressão para DMI [19].

11.3.1.6. Fatores hematológicos e biomarcadores cardiovasculares

A associação de certos biomarcadores inflamatórios como a PCR e a IL-6, conhecidos por estarem associados a doenças cardiovasculares, com a progressão da DMI, foi considerada independente.

11.3.1.7. Infecção por *Chlamydia pneumoniae*

Inflamações crônicas foram recentemente identificadas como causas plausíveis de aterosclerose, e uma atenção especial tem sido dada a infecções por *Chlamydia pneumoniae*. *C. pneumoniae* pode multiplicar-se em várias células do hospedeiro, incluindo macrófagos e células endoteliais. Como parasita, o procariótico intracelular obrigatório consome a energia que estas células necessitam, destruindo-as em seguida e, posteriormente, infeta as células proximais. Assim, o marco da doença por *C. pneumoniae* é a infecção persistente e a inflamação crônica.

Recentes dados sero-epidemiológicos sugerem que a infecção por *C. pneumoniae* está associada à DMI. Estudos caso-controle têm mostrado que pacientes com DMI estão mais propensos a ter níveis mais elevados de anticorpos anti- *C. pneumoniae* comparativamente a indivíduos que não têm DMI. Embora o significado de elevados títulos de anticorpos específicos de IgG e IgA contra *C. pneumoniae* não seja totalmente compreendido, pode indicar uma exposição prolongada a *C. pneumoniae* e infecções crônicas ou recorrentes.

O estudo *Cardiovascular Health and Age-Related Maculopathy*, na Austrália, provou que a taxa de progressão para DMI ao longo de um período de sete anos foi maior em pacientes que apresentavam títulos elevados de anticorpos anti-*C. pneumoniae*, após controlar idade, tabagismo, história familiar de DMI e histórico de doenças cardiovasculares. Pacientes cujos valores de anticorpos se situavam nos dois terços superiores apresentaram um risco significativamente maior de progressão para DMI do que os do terço inferior [19].

11.3.2. Fatores reprodutivos

A relação entre DMI e doenças cardiovasculares tem gerado algum interesse no efeito dos estrogênios sobre o risco de DMI nas mulheres.

O estudo *Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA)* não encontrou nenhuma associação entre terapia de substituição hormonal, histerectomia e ooforectomia com drusas moles, anormalidades do EPR ou DMI tardia. No entanto, estes resultados não são unânimes e, por isso, ainda não se sabe se estes fatores estão ou não relacionados com a gênese da DM [19]l.

11.4. Fatores ambientais

11.4.1. Tabagismo

Dos fatores ambientais, o tabagismo tem sido o mais consistentemente associado com o aumento do risco de DMI e é o maior fator de risco ambiental para todas as formas de DMI [19].

A relação causal entre o consumo de tabaco e a DMI tem sido registrada em vários estudos epidemiológicos.

Nalguns destes estudos foi mesmo possível verificar que a probabilidade de aparecimento de DMI é 2.4 a 2.5 vezes maior nos indivíduos que fumam 20 ou mais cigarros por dia do que naqueles que nunca fumaram, independentemente do sexo [3].

Um grupo de autores estimou que 28000 casos de DMI que causam perda visual inferior a 20/60 em pessoas com ≥ 75 anos de idade no Reino Unido podem ser atribuídos ao tabagismo. Outro grupo estimou que 53900 residentes no Reino Unido com mais de 69 anos de idade têm perda da acuidade visual devida a DMI atribuível ao tabagismo. Outro estudo, também realizado no Reino Unido, descobriu que o risco de DMI em indivíduos que haviam parado de fumar há mais de 20 anos foi semelhante ao dos não fumadores [19]. Num estudo experimental com ratos, a exposição ao fumo do cigarro resultou na formação de depósitos sob o EPR, no espessamento da membrana de Bruch e na acumulação de depósitos no seu interior [21]. Noutro estudo, também com ratos, a nicotina aumentou o tamanho e a severidade da NVC, com os ratos mais velhos sendo mais afetados que os mais jovens [22]. Curiosamente, os efeitos da nicotina sobre a NVC reverteram com a administração subconjuntival de hexametônio, um antagonista não-específico dos recetores nicotínicos [25]. Pensa-se que a ação deletéria do tabaco seja devida a dois fatores, um cardiovascular por diminuição do fluxo sanguíneo coroídeo, e um oxidante por aumento da libertação de radicais livres provocado pela redução do potencial anti-oxidante normalmente existente no soro e no epitélio pigmentado. [3]

11.4.2. Exposição à luz solar

A exposição às radiações solares é uma das variáveis mais estudadas, sendo-lhe atribuído um papel importante no desenvolvimento da DMI.

Os resultados dos estudos epidemiológicos que investigaram a existência de uma relação causal entre a exposição à luz solar e a DMI não são concordantes. Tal facto deve-se à falta de uniformização das amostras analisadas, sobretudo pelo que diz respeito ao tempo de exposição que em muitos casos não foi considerado.

Da análise dos trabalhos publicados pode, todavia, concluir-se que essa relação foi encontrada nos estudos *Framingham Eye*, *Chesapeake* e *Beaver Dam Eye* [3].

Num estudo realizado em três populações (beira-mar, montanha e citadina) com mais de 60 anos de idade e com hábitos de exposição solar completamente diferentes verificou-se a existência duma relação causal altamente significativa entre DMI e exposição à luz solar, desde que esta exposição seja feita desde o nascimento e durante toda a vida. Os fatores mais relevantes para o aparecimento da forma exsudativa de DMI foram idade avançada e hábitos de longas e repetidas exposições à luz solar [3].

11.4.3. Consumo de álcool

Pessoas que tomam um cálice de vinho tinto às refeições parecem retardar a evolução da DMI. A cerveja e o vinho branco não têm o mesmo efeito. Convém realçar que o consumo deve ser moderado.

11.4.4. Fatores nutricionais

11.4.4.1. Micronutrientes

Embora os estudos epidemiológicos forneçam suporte para o papel protetor dos antioxidantes nutricionais na prevenção da DMI, os resultados de prospetivos ensaios clínicos randomizados são necessários antes que firmes conclusões possam ser tiradas sobre o equilíbrio entre benefícios e riscos dos mesmos na prevenção da DMI. De facto, a utilização de suplementos nutricionais tem mostrado ter efeitos deletérios em alguns testes médicos monoftálmicos [19].

11.4.4.1.1. Antioxidantes

Alguns estudos têm sugerido que a suplementação nutricional com antioxidantes e minerais, necessários para o adequado funcionamento de alguns sistemas enzimáticos importantes, pode reduzir o risco de DMI.

O seguimento dos estudos *Nurses' Health* e *Health Professionals* provou que a quantidade de fruta ingerida está inversamente relacionada com o risco de DMI neovascolar.

The Rotterdam Study, utilizando um questionário de frequência alimentar, encontrou uma significativa associação inversa entre a ingestão de vitamina E e a incidência de DMI. Os autores também estudaram o impacto da ingestão combinada de 4 nutrientes (β -caroteno, vitaminas C e E e zinco) e verificaram que uma ingestão acima da mediana dos mesmos em comparação com uma ingestão abaixo da mediana de pelo menos um destes nutrientes, foi associada a um risco reduzido de DMI. Em pessoas com uma ingestão abaixo da mediana de todos os 4 nutrientes, o risco de DMI foi aumentado, mas não significativamente [19].

11.4.4.1.2. Zinco

O zinco tem recebido atenção devido à sua elevada concentração em tecidos oculares, particularmente nos sensoriais da retina, EPR e coróide, e devido ao seu papel como co fator para numerosas metaloenzimas (retinol, desidrogenase e catalase). Além disso, há relatos de deficiência de zinco em idosos, o subgrupo populacional em maior risco de DMI.

Os dados de NHANES-III sugerem que indivíduos com idade ≥ 71 anos, crianças de 2-3 anos e mulheres adolescentes dos 12 aos 19 anos estão sob maior risco de ingerir inadequadamente zinco. Sugeriu-se que a deficiência de zinco em idosos pudesse causar a perda de coenzimas dependentes de zinco no EPR, resultando no desenvolvimento ou agravamento da DMI.

O *Rotterdam Study* mostrou uma associação inversa significativa entre a ingestão de zinco e a incidência de DMI.

O seguimento de dois grandes estudos prospectivos, *Nurses' Health Survey* e *Health Professionals*, concluiu que a ingestão moderada de zinco nos alimentos ou em suplementos não estava associada a um risco reduzido de DMI [19].

11.4.4.1.3. Consumo de peixe na dieta

Uma elevada proporção de ácidos gordos ômega-3 polinsaturados, particularmente o ácido docohexaenóico, estão presente na retina humana e na mácula. Este ácido parece desempenhar um papel importante na posição e normal funcionamento da retina, e é encontrado predominantemente em peixes gordos.

The Blue Mountains Eye Study descobriu que um consumo mais frequente de peixes parece proteger contra DMI tardia, mas não contra DMI precoce [19].

12. Sinais e sintomas

Indivíduos com DMI geralmente são assintomáticos nos estádios iniciais da doença. O primeiro sintoma da DMI é o aparecimento de uma mancha escura ou esbranquiçada no centro do campo visual (escotomas), distorção das imagens, linhas tortas, desaparecimento das letras, manchas centrais e fixas na visão de um ou de ambos os olhos [5].

O início da sintomatologia é subagudo para a DMI atrófica mas com a progressão da doença os pacientes relatam visão turva ou metamorfopsias num ou em ambos os olhos. A perda da visão muitas vezes só começa a ser notada quando a DMI afeta ambos os olhos. Diminuição da capacidade de reconhecer faces, ver televisão, escrever e ler, especialmente com pouca luz e dificuldade na adaptação ao escuro e à luz são outras queixas comuns, em fases mais tardias [5]. A visão cromática também se encontra alterada [6, 14]. A DMI pode passar despercebida até que ocorra uma perda visual abrupta a partir da conversão da DMI atrófica em exsudativa [5].

Os doentes que desenvolvem DMI exsudativa queixam-se tipicamente de diminuição súbita da visão, metamorfopsia e escotomas centrais [5,18]. Menos frequentemente surge micropsia ou macropsia [8]. Clinicamente estes pacientes podem apresentar elevação do EPR; lípidos, fluidos ou hemorragias intra ou subretinianas; descolamento do epitélio pigmentado e ocasionalmente lesões neovasculares verde-acizentadas [18].



Fig.14 - Alterações da visão. A) Imagem normal. B) Escotoma central [12].

13. Diagnóstico

Dado que não existe cura para a DMI, torna-se fundamental o seu diagnóstico precoce de forma a aumentar as hipóteses de sucesso no controlo da doença. O exame clínico é suficiente para estabelecer o diagnóstico de DMI.

13.1. Quando examinar?

Qualquer paciente com diminuição da visão requer avaliação para determinar a causa da alteração. Na avaliação de um paciente com alteração da visão central, todos os esforços devem ser feitos para avaliar a mácula com o oftalmoscópio. No entanto, alterações na córnea, no cristalino ou no vítreo podem impedir uma adequada avaliação [23].

13.2. Como examinar?

13.2.1. Grelha de Amsler

A grelha de Amsler é um método útil para avaliar a função da mácula e a existência de escotoma central, dada a sua fácil utilização, rapidez e sensibilidade. Consiste numa grelha de linhas brancas sobre um fundo preto (ou vice-versa) com um ponto central, numa folha de papel que é segurada a uma distância de 28 a 30 cm. Testa os 20^o centrais do campo visual, avaliando assim a totalidade da mácula. Cada quadrado mede 5 cm. É pedido ao paciente que tape um dos olhos sem fazer pressão e que fixe o outro olho, durante 30 segundos, no ponto central negro desta grelha e que descreva as alterações observadas. Estas alterações consistem em áreas onde as linhas estão turvas, distorcidas ou ausentes, sendo indicativas de escotoma. Em seguida, repete-se o procedimento com o olho adelfo. É um teste qualitativo, mas mesmo assim bastante útil na deteção de escotomas centrais e paracentrais, como também de áreas onde a visão está distorcida. Distorção (em oposição à ausência) dos quadrados da grelha sugere lesão retiniana. Escotomas centrais e paracentrais podem ser causados por doença macular ou lesão do nervo ótico [23].

Qualquer alteração neste exame deve ser avaliada [18].

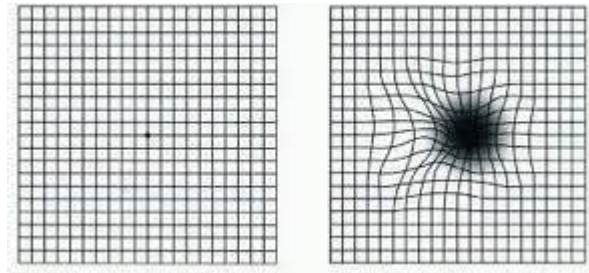


Fig.15 - Grelha de Amsler. À esquerda: imagem normal. À direita: imagem distorcida [12].

13.2.2. Oftalmoscopia direta

Neste exame, coloca-se o oftalmoscópio muito perto do olho e a imagem do fundo do olho obtida é aumentada cerca de 16 vezes [6]. Assim, a área macular é estudada diretamente através do oftalmoscópio. Por vezes, pode ajudar à realização deste exame pedir ao paciente para olhar diretamente para a luz do instrumento. A dilatação da pupila é necessária para uma avaliação adequada [23]. Esta dilatação pode ser conseguida com tropicamida a 1% e com hidrocloreto de fenilefrina a 2.5% [6].

Por oftalmoscopia podem distinguir-se duas formas principais de DMI, uma precoce e uma tardia. Nesta patologia, o oftalmologista pode detetar zonas de pigmentação bem como corpos amarelo-esbranquiçados e densos, no centro da retina. Num estágio avançado podem verificar-se protuberâncias, que são sinal de uma invasão de novos vasos sanguíneos (neovascularização coroideia). O aumento da permeabilidade dos vasos neofomados permite o extravasamento de soro, lípidos e sangue. Finalmente, no estágio final, desenvolve-se um tecido cicatricial fibrovascular.

A oftalmoscopia direta proporciona uma imagem “direita” do fundo do olho, que é mais fácil de interpretar que uma imagem invertida. No entanto, tem como limitações o facto de permitir visualizar unicamente uma pequena porção do fundo do olho (o que é compensado apenas parcialmente com a rotação do oftalmoscópio) e deste exame produzir apenas imagens bidimensionais [6].

13.2.3. Ultrassonografia

Apesar de raramente necessária, deve-se realizar uma ecografia quando não é possível visualizar diretamente o fundo do olho devido a opacidades nos meios de exploração óticos por cataratas, hemorragias do corpo vítreo ou quando os achados na retina e coróide não são suficientemente seguros para se fazer o diagnóstico. Os tecidos intraoculares refletem os ultrassons de formas diferentes. Por exemplo, a retina reflete os ultrassons muito intensamente, contrariamente ao corpo vítreo. Assim, através da ultrassonografia, é possível a distinção entre um descolamento da retina e uma alteração do corpo vítreo. As drusas do

nervo ótico são também altamente refletidas. Quando uma lesão macular hemorrágica simula um tumor, as suas propriedades acústicas podem auxiliar no diagnóstico [5,6].

13.2.4. Angiografia

13.2.4.1. Angiografia com fluoresceína

A fluoresceína sódica é um corante com um peso molecular de 376.27. É uma substância altamente solúvel [24]. Para a angiografia fluoresceínica, injetam-se 10 mL de fluoresceína sódica a 5% numa veia cubital do paciente [6]. A seguir à injeção, grande parte do corante une-se à albumina (80%), circulando o restante no soro na forma livre (responsável pela fluorescência angiográfica). Aos 3 a 5 segundos a fluoresceína chega ao olho e, uma vez aí, podem-se obter fotografias [24]. Por ser uma substância fluorescente, ao receber excitação luminosa no comprimento de onda - entre os 465 e os 490 nm na gama dos azuis - liberta energia espontaneamente; essa emissão luminosa encontra-se entre os 520 e os 530 nm de frequência, na gama do amarelo-verde. A diferença que existe entre as frequências de absorção e de emissão é de tal forma grande que foi aproveitada clinicamente com a interposição de um filtro que apenas deixa passar para a película (câmara digital) as frequências de emissão. Este filtro funciona então como barreira. Outra propriedade essencial da fluoresceína é o seu peso molecular; por ser uma molécula relativamente grande, não passa na barreira hematorretiniana (formada pelas estreitas uniões entre as células endoteliais e os capilares retinianos e as existentes entre as células do epitélio pigmentado retiniano). Em circunstâncias normais, a fluoresceína não entra na retina, ficando retida nas artérias, veias e capilares retinianos [24]. Apresenta um extravasamento profuso da coriocapilar até ao espaço extracelular da coróide, e não passa para a retina devido às estreitas uniões existentes entre as células do epitélio pigmentado. Se houver alguma alteração da barreira hematorretiniana (zónula ocludens do endotélio capilar) a fluoresceína sai dos vasos retinianos, acumula-se e atinge a retina. Assim, as lesões das células endoteliais dos vasos retinianos causam a saída da fluoresceína para a retina, e as lesões do epitélio pigmentado darão lugar ao seu extravasamento através deste epitélio e novamente até à retina [24].

A angiografia fluoresceínica (AF) serve para o diagnóstico de alterações vasculares da retina, como a DMI, e de processos inflamatórios da mesma [6]. A angiofluoresceínografia serve para confirmar a presença de neovascularização bem como as suas características, incluindo localização e composição, o que pode ser útil na confirmação do diagnóstico de DMI e na decisão da terapêutica a administrar [5].

Se a neovascularização é bem demarcada, a sua localização pode ser determinada pela distância ao centro da zona avascular foveal (ZAF) e classificada como:

- extrafoveal ($\geq 200 \mu\text{m}$ e $< 2500 \mu\text{m}$ a partir do centro da ZAF)
- justafoveal (1-199 μm a partir do centro da ZAF)

- subfoveal (sob o centro da ZAF)

Segundo os padrões angiográficos de fluorescência, a neovascularização pode ser categorizada como clássica ou oculta. A NVC clássica é caracterizada por ser brilhante, uniforme, por ter um vazamento hiperfluorescente precoce exibido na fase tardia e obscurecendo os limites. NVC oculta é reconhecida angiograficamente por um de dois padrões: descolamento do epitélio pigmentado fibrovascular ou vazamento tardio de origem indeterminada. O descolamento do epitélio pigmentado fibrovascular é caracterizado por uma área de elevação irregular do EPR (que não é tão brilhante nem tão discreta como na NVC clássica), com um pontilhado hiperfluorescente na fase intermédia do angiograma e um vazamento ou coloração na fase tardia. O vazamento tardio de origem indeterminada geralmente aparece como um “salpicado” hiperfluorescente com corante acumulado no espaço subretiniano na fase tardia; a origem do vazamento não corresponde à NVC clássica nem ao descolamento do epitélio pigmentado fibrovascular nas fases precoce ou intermédia do angiograma. A identificação da NVC oculta é facilitada pela fase final das imagens (até 10 min após a injeção de contraste) e visualização estereoscópica, que podem mostrar a elevação irregular do EPR. Os angiogramas também são avaliados quanto à presença de hemorragia [5].

Dado que a fluoresceína tem uma cor laranja, é normal que após o exame os doentes apresentem uma cor amarelada. Esta cor desaparecerá rapidamente, sendo o corante eliminado através do fígado e dos rins (urina) em 24-36 horas. A angiografia não é um exame doloroso, mas por vezes os doentes podem sentir-se nauseados [24].

Tabela 1. Lesões hiper e hipofluorescentes na AF. Adaptado de [18]

Lesões hiperfluorescentes	Lesões hipofluorescentes
Drusas moles e duras	Hemorragias
Atrofia do EPR	Lípidos
Rutura do EPR	Proliferação pigmentar
NVC	
Fibrose sub-retiniana	
Cicatrizes de laser	

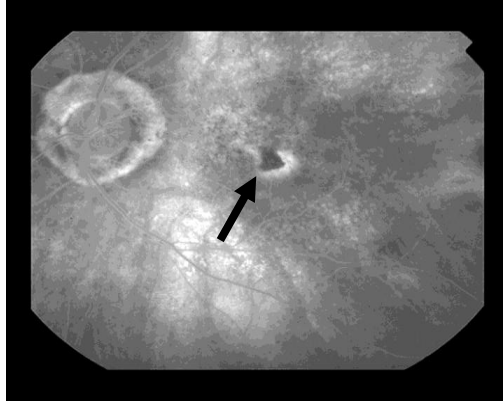


Fig.16 - Angiografia fluoresceínica. A fluoresceína não penetra em áreas com sangue [12].

13.2.4.2. Angiografia com verde de indocianina

Para a exploração de patologias coroideias, o verde de indocianina (do inglês *indocyanine green* - ICG), cuja fluorescência se estimula por radiação infravermelha, fornece informações adicionais. A radiação infravermelha tem um comprimento de onda maior que a radiação azul e por isso penetra até camadas mais profundas da retina que com a fluoresceína. Uma vez que o verde de indocianina se une mais fortemente que a fluoresceína às proteínas (98%), também se visualizam melhor os vasos da coróide [6].

A indocianina verde angiográfica pode ser útil na detecção de áreas de NVC oculta. A aparência da NVC com base na indocianina verde angiográfica pode ser classificada em 3 tipos: pontos quentes focais, placas e uma combinação de ambos [5].

O corante verde de indocianina não é tóxico e tem uma taxa de efeitos secundários muito baixa (1:42000). É eliminado rapidamente pelo fígado e, por conseguinte, não sofre recirculação (contrariamente à fluoresceína).

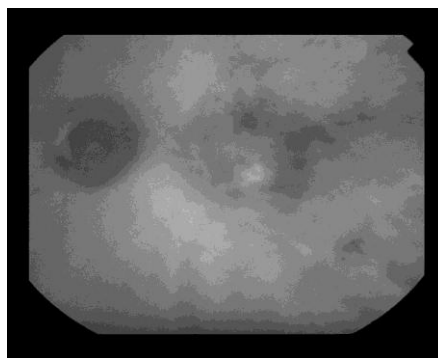


Fig.17 - Angiografia com ICG. Com a ICG algumas lesões ocultas são mais facilmente detetadas [12].

13.2.5. Eletrorretinograma

O eletrorretinograma (ERG) é o registo gráfico das variações de potencial elétrico da retina após estimulação luminosa. Representa uma resposta global da retina.

O ERG obtém-se em condições fotópicas (após adaptação à luz) e escotópicas (após adaptação à escuridão). Compõe-se de uma onda negativa, onda A, correspondente à resposta dos fotorreceptores, e de uma onda positiva, onda B, que corresponde fundamentalmente à resposta das células bipolares e às células de Müller.

O ERG cintilante (flashes curtos de luz repetidos rapidamente) regista especialmente as respostas dos cones;

Com o ERG padrão (padrão de tabuleiro de xadrez) e os potenciais oscilatórios podem-se avaliar as camadas internas da retina.

Com o ERG multifocal podem-se estudar separadamente as respostas de distintas zonas da mácula, representando assim a atividade retiniana. Para isso, estimulam-se de forma repetida diferentes pontos da retina. Assim, o ERG multifocal é apropriado para o diagnóstico de alterações maculares, como a degenerescência macular relacionada com a idade, e para diferenciar estas alterações das do nervo ótico [5].

13.2.6. Tomografia de coerência ótica

É um exame imagiológico não invasivo que proporciona alta resolução de imagens transversais da retina, vítreo e nervo ótico [9]. Neste exame projeta-se um feixe de laser sobre a retina, analisa-se a luz refletida e faz-se um corte de alta resolução da retina. A OCT (do inglês *optical coherence tomography*) é o único exame propedêutico que consegue diferenciar em perfil as diversas camadas retinianas, permitindo a caracterização da estrutura interna e sua relação intercelular. Deste modo, podem relacionar-se de forma precisa determinadas patologias consoante a localização e o número de camadas retinianas afetadas [6].

O comprimento de onda utilizado está próximo do infravermelho, causando portanto o mínimo de desconforto durante o exame. O procedimento é indolor e dura de 10 a 15 minutos. Não há contacto de instrumentos com o olho do paciente nem necessidade de injeção de contraste na veia.

A OCT está indicada para investigação de alterações maculares e para medição da papila ótica [6]. É útil em qualquer paciente com DMI que manifeste queixas na acuidade visual. Permite a distinção entre DMI e outras causas de perda da acuidade visual. Também permite a avaliação detalhada do epitélio pigmentado da retina e da camada dos fotorreceptores, o que ajuda a identificar as causas anatómicas de metamorfopsia e de perda da acuidade visual devido à rutura dos fotorreceptores e aos descolamentos do epitélio pigmentado. A OCT pode identificar as primeiras manifestações de neovascularização, como fluido sub-retiniano e aumento da espessura da retina, frequentemente com espaços císticos intrarretinianos [5].

Anteriormente à OCT, um diagnóstico tão exato só era possível através de exames histológicos [6].

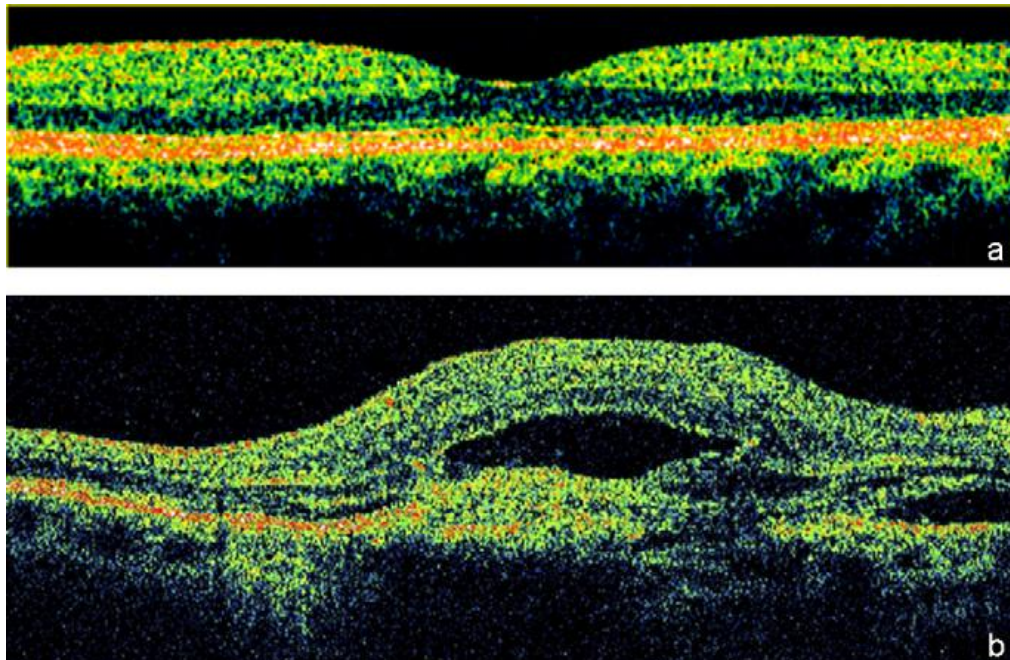


Fig.18 - Corte de tomografia de coerência ótica normal e patológico; a) corte normal, depressão foveal bem marcada, arquitetura retiniana respeitada, ausência de infiltração líquida sob ou intrarretiniana. A linha vermelha hiperrefletiva corresponde ao epitélio pigmentado-coriocapilar; b) corte patológico, infiltração líquida intrarretiniana e sub-retiniana resultando no desaparecimento da depressão foveal. Lesão hiperrefletiva à frente do plano do EPR-coriocapilar corresponde a uma membrana novascular responsável pelos sinais exsudativos. Adaptado de [1]

13.3. Como interpretar os resultados?

A aparência da mácula não prevê com precisão a acuidade visual pois pode estar mais ou menos envolvida do que a visão indica. Drusas, áreas de aumento ou diminuição da pigmentação, exsudados subretinianos e hemorragias, são sinais importantes a verificar no exame oftalmoscópico direto da mácula. A ausência do reflexo foveal e uma aparência mosqueada do epitélio pigmentado da retina subjacente estão entre os primeiros sinais de doença macular [23].

13.4. Quando referenciar o doente ao oftalmologista?

Qualquer paciente que tenha uma ou mais das seguintes alterações deve ser referenciado a um especialista:

- Recente diminuição da acuidade visual
- Recente aparecimento de metamorfopsia (distorção das imagens, na sua zona central)

- Recente aparecimento de escotoma (ponto cego)
- Qualquer anormalidade oftalmoscópica no aspeto da mácula, como drusas, alterações degenerativas no epitélio pigmentado da retina, exsudados ou hemorragias [23].

14. Diagnóstico diferencial

Indivíduos que sofrem de DMI são geralmente idosos e apresentam drusas no olho afetado pela doença ou no olho adelfo. O diagnóstico diferencial de DMI seca inclui outras condições que afetam o EPR e a coriocapilar. NVC tem sido descrita em diversas patologias oftalmológicas incluindo a miopia, a síndrome de histoplasiose ocular e estrias angióides. É importante determinar a causa da NVC uma vez que tanto o prognóstico quanto as opções terapêuticas e aconselhamento são diferentes consoante a patologia [5].

Outras causas de hemorragia sub-retiniana devem ser descartadas, incluindo macroaneurisma arterial da retina (que normalmente mostra extravasamento da fluoresceína a partir do aneurisma ao longo de uma arteríola da retina) ou vasculopatia coroideia polipoidal [5]. A vasculopatia coroideia polipoidal é caracterizada por múltiplos e recorrentes descolamentos do EPR sero hemorrágicos (frequentemente peripapilares, multifocais, cor-de-laranja e nodulares), que muitas vezes se assemelham aos descolamentos hemorrágicos da DMI. Hemorragia vítrea pode ocorrer mais frequentemente que na DMI, e as drusas moles (típicas da DMI) normalmente não estão presentes. Tanto a história natural como a acuidade visual na vasculopatia coroideia polipoidal podem ser melhores que a NVC associada à DMI [18]. Fluido sub-retiniano frequentemente encontrado na coriorretinopatia serosa central, particularmente na forma crônica recorrente que é observada em pacientes mais idosos, também deve ser excluído uma vez que pode mimetizar a NVC associada à DMI. No entanto, os pacientes com coriorretinopatia serosa central são geralmente mais jovens e não costumam apresentar processos hemorrágicos sub-retinianos. A angiofluoresceinografia e a autofluorescência das imagens são úteis no diagnóstico [5,18].

Diversas condições inflamatórias como a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, a esclerite posterior e o lúpus eritematoso sistêmico podem causar alterações ao nível da retina externa, com a acumulação de fluido sub-retiniano na mácula. Estas doenças geralmente têm outras características oculares e sistêmicas que as distinguem [18].

Tumores da coróide, tais como o melanoma pequeno da coróide ou o hemangioma coroideu, podem apresentar-se com um efeito de massa e, ocasionalmente, NVC à superfície que se assemelha à DMI. A ultrassonografia pode ajudar a diferenciar a baixa reflexividade de um melanoma da coróide da moderada a alta reflexividade de uma cicatriz disciforme [6, 14, 18].

15. Tratamento

15.1. Tratamento médico

Não existe uma maneira de curar definitivamente a degenerescência macular atrófica nem a exsudativa.

A visão, porém, pode ser melhorada através de diversos aparelhos óticos, como, por exemplo, lupas, telulupas, mini telescópios, óculos de ampliação, aparelhos de leitura no ecrã ou livros escritos em letra grande. Estes recursos de visão subnormal são uma boa alternativa para quem exerce atividades profissionais em que a leitura é importante. Os custos variam consoante a complexidade do recurso utilizado, exigem treino e persistência.

15.1.1. Fotocoagulação a laser

Durante muitos anos, a fotocoagulação laser foi o único tratamento comprovado para as membranas neovasculares associadas à DMI [5]. Este tratamento consiste em destruir toda a lesão neovascular para parar a evolução da doença e impedir a perda progressiva da acuidade visual. Ao destruir a lesão, pelo efeito térmico, vai danificar as estruturas adjacentes [25]. Inicialmente, esta técnica é configurada para tratar lesões com 200 μm de tamanho, durante 0.2 a 0.5 segundos, a uma potência de 100-200 mW. O resultado final é uma queimadura uniforme, confluyente e branco-amarelada. A fotocoagulação deve cobrir a lesão em toda a sua extensão e prolongar-se cerca de 100 μm além dos limites periféricos de todos os seus componentes, exceto sangue. Para lesões recorrentes, o tratamento deve estender-se 100 μm além do perímetro da lesão, exceto na interface entre a recorrência e a área anterior de fotocoagulação, onde deve estender-se 300 μm para a área de tratamento a laser anterior [5]. O recurso à laserterapia requer que a neovascularização ainda não tenha atingido a fóvea (localização justafoveal ou extrafoveal), e que possa ser bem visualizada e delineada na angiografia fluoresceínica (neovascularização coroideia clássica) [6]. Infelizmente, não mais do que 15-20% dos casos apresentam-se com NVC bem definida, o que limita a sua utilidade. Contrariamente, a neovascularização coroideia oculta não é candidata a laserterapia pois os vasos sanguíneos não são bem visualizados na angiografia fluoresceínica [6, 14].

No entanto, a fotocoagulação é muito raramente utilizada, aplica-se apenas a um número limitado de doentes com DMI exsudativa, pode provocar perda súbita da AV e trata menos de 5% das pessoas afetadas [13]. Hemorragias, perfuração da membrana de Bruch, rutura do EPR e estreitamento arteriolar são possíveis complicações inerentes à fotocoagulação [5].

A taxa de recidivas situa-se entre 39-76% num prazo de 2 anos após laserterapia, o que é uma desvantagem à sua utilização [6].

Contudo, é ainda o método de eleição nos casos de neovascularização coroideia (NVC) que não envolve a fóvea [13].

O estudo MPS (do inglês *macular photocoagulation study*), baseado nas informações obtidas na angiografia fluoresceínica, foi realizado com o objetivo de determinar se esta técnica reduz o risco de perda grave da visão associada à NVC da DMI [5]. Os resultados demonstraram que é benéfica no tratamento das neovascularizações clássicas extra-foveolares e justafoveolares. Apesar disso, cerca de 50% dos olhos tratados experimentaram acentuada perda da acuidade visual, por causa da persistência ou da recorrência da neovascularização. Relativamente à laserterapia dos neovasos subfoveolares, apesar dos melhores resultados obtidos a longo prazo, continua controversa a sua utilidade pois o resultado imediato é sempre uma perda visual [26].

Esta técnica acarreta os seguintes problemas: apenas 10 a 20% dos doentes têm indicação para este tipo de tratamento, a destruição das MNV não é seletiva e há cerca de 50% de persistência ou recidivas da membrana com agravamento consecutivo da acuidade visual.

Atualmente há a possibilidade de associar outros tratamentos, em casos de recidiva ou persistência da membrana: a terapia fotodinâmica e talvez a terapia antiangiogénica, o que poderá melhorar o prognóstico destes doentes [25].

Muitas MNV são mal definidas na angiografia fluoresceínica, por exemplo, na presença de extensas hemorragias ou pigmentação. Mas, com o recurso à ICG, identificam-se algumas como lesões focais (*hot spots*) e por vezes de localização extrafoveal, pelo que pode efetuar-se uma fotocoagulação apenas da área que se pensa ser, pela indocianina, a membrana. No entanto, num estudo não randomizado efetuado em *hot spots* associados a descolamentos do epitélio pigmentado (membranas ocultas com DEP), o tratamento não parece ter melhorado a acuidade visual final quando comparado com os doentes não tratados. A falta de trabalhos randomizados com grande número de doentes, que comparem o tratamento com a história natural da doença é também uma limitação a esta terapêutica. Apesar da ICG conseguir definir a membrana em cerca de 40% dos casos, aproximadamente metade continuam a ter localização subfoveal, o que implica o recurso a uma técnica alternativa como a terapia fotodinâmica. Com o laser baseado na ICG, a taxa de persistência e recidivas atinge também os 50% sendo possível, nestas casos, associar outro tipo de tratamentos como a terapia fotodinâmica e a terapia angiogénica, de forma a melhorar o prognóstico [25].

Com a videoangiografia de alta velocidade e a indocianina, é possível identificar em fases precoces do angiograma, a ou as artérias nutritivas da membrana e, mesmo que esta seja de localização subfoveal, é possível fotocoagular a artéria aferente se for extrafoveal, no sentido de fazer desaparecer a membrana ou as manifestações clínicas a ela associadas. Tem sido utilizado quer o laser térmico clássico quer o laser micropulsado, na tentativa de diminuir a destruição da retina adjacente. Estudos sugerem que o tratamento combinado (inicialmente com terapia fotodinâmica) facilita o tratamento do vaso aferente posteriormente. Este tratamento é no entanto bastante demorado, pois obriga à realização de angiografias com indocianina e de tratamentos repetidos. É também necessária uma longa aprendizagem para

uma correta interpretação e identificação dos vasos aferentes. A falta de estudos randomizados é uma limitação ao seu uso [25].

A ICG permite também a identificação de uma forma de apresentação da DMI, as lesões polipóides. Estas lesões, quando extrafoveais, parecem ter uma boa resposta ao tratamento pela fotocoagulação. Quando têm localização subfoveal, a terapia fotodinâmica parece também dar bons resultados [25].

15.1.2. Terapia fotodinâmica com Verteporfirina

Outro tratamento que pode ser utilizado em alguns casos de DMI é a TFD com Verteporfirina, uma porfirina modificada derivada da benzoporfirina. Esta substância tem o poder de se ligar a lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de se concentrar eletivamente no endotélio dos neovasos coroideus, que possuem elevado número de recetores para as LDL [26]. A TFD é um tratamento em duas etapas: primeiro, injeta-se por via intravenosa a verteporfirina, na forma de uma preparação lipossômica que aumenta a sua solubilidade (6 mg/kg), durante 10 minutos, que se deposita seletivamente nos vasos patológicos [6, 9, 26]. Ao fim de 5 minutos da injeção, o corante encontra-se no endotélio vascular da neovascularização coroideia. Nesta altura, com um laser não térmico (com um comprimento de onda de 689 nm e uma potência de 600 mW/cm²) [26], estimula-se a Verteporfirina durante 83s [6]. Esta substância liberta radicais livres - peróxidos - que destroem o tecido onde ela se encontra através de um processo citotóxico de lesão das células endoteliais, ativação plaquetária, trombose e oclusão dos neovasos [25]. Como a Verteporfirina se concentra nas membranas neovasculares e não na retina, apenas a lesão é destruída. É eliminada do organismo entre 1 a 3 dias após a sua administração [26]. Para uma inativação completa da membrana neovascular deve-se repetir o tratamento cerca de 5-6 vezes, com intervalos de 3 meses. Desta forma, a visão pode melhorar para o dobro em 6% dos casos. O objetivo do tratamento é conservar a acuidade visual [6].

A vantagem deste tratamento consiste no facto de não deixar cicatrizes e, por essa razão, permitir também a destruição de vasos dentro da mácula. A TFD com Verteporfirina tem indicação sobretudo na DMI exsudativa, tanto nas neovascularizações subfoveais predominantemente clássicas como nas subfoveais ocultas, com lesões $\leq 5400 \mu\text{m}$ em pacientes com uma acuidade visual $\geq 6/60$ [6, 8]. Neste grupo os resultados são encorajadores, com uma estabilização e por vezes melhoria da acuidade visual em 60 % dos casos ao longo de 3 anos [8].

Dois grandes estudos prospetivos avaliaram a eficácia da Verteporfirina no tratamento de membranas neovasculares subfoveais devidas a DMI: TAP e VIP.

No estudo TAP, em membranas predominantemente clássicas, o tratamento reduziu significativamente o risco de perdas moderadas da visão (perdas superiores a 3 linhas) aos 2 anos: 60% dos doentes tratados perderam menos de 3 linhas, enquanto só 30% dos não tratados perderam menos de 3 linhas. A AV diminuiu em média em todos os doentes ao longo

dos 2 anos de seguimento, mas os doentes tratados mantiveram-se 2 linhas acima dos não tratados; os scores médios de sensibilidade ao contraste dos doentes tratados estiveram também sempre acima dos doentes não tratados.

No estudo VIP (do inglês), demonstrou-se benefício no tratamento de membranas ocultas pequenas e/ ou com acuidade visual inicial inferior a 20/50.

É fundamental, nas membranas ocultas, a diferenciação entre as associadas a DEP das não associadas. As primeiras têm pior prognóstico e possivelmente risco aumentado de complicações, como ruturas do epitélio pigmentado, mesmo após terapia fotodinâmica.

Relativamente às membranas com apresentação polipóide, há trabalhos que apontam para uma melhoria de 60% dos olhos com terapia fotodinâmica [25].

No estudo “Terapia Fotodinâmica com Verteporfirina na Neovascularização Coroideia Secundária a Degenerescência Macular Relacionada com a Idade: Resultados após 2 anos”, esta terapia mostrou-se eficaz e segura na estabilização ou melhoria da AV dos doentes com NVC subfoveal secundária a DMI. Verificou-se um efeito terapêutico benéfico em doentes com AV inicial <20/200. Isto poderá ter importância, atendendo, infelizmente, à grande frequência de doentes admitidos com formas avançadas de DMI exsudativa.

Esta terapia é, até à data, a única a demonstrar benefício terapêutico em ensaios clínicos randomizados, em larga escala. Tem a particularidade de ocluir, seletivamente, os neovasos coroideus, com dano mínimo para a retina neurosensorial, não conduzindo, por isso, a perda acrescida da AV. Apesar de esta terapia não ser uma fórmula mágica que para ou reverte a perda de AV nestes doentes, representa mais um avanço na direção certa para o tratamento e melhoria da qualidade de vida de doentes com DMI exsudativa [13].

Contudo, poucos doentes melhoram a acuidade visual, é necessária a repetição dos tratamentos (a cada 3 meses) e a seleção dos casos é difícil. Os seus efeitos colaterais incluem dor de costas e diminuição da visão transitórias, reação no local da injeção e sensibilidade à luz intensa durante 24-48 horas. A injeção intravítrea de esteroides anteriormente à terapia fotodinâmica pode contribuir para resultados melhores [8, 25]. É um medicamento caro, não estando disponível para grande parte da população nos países em desenvolvimento. Dessa forma, faz-se necessário utilizar uma substância com propriedades semelhantes mas com custo mais baixo [27].

Até 2007, foi considerado o tratamento mais eficaz.

15.1.3. Termoterapia transpupilar

O tratamento de MNVC por TTT foi proposto em 1999 por Reichel.

A TTT consiste na aplicação de calor sobre a coróide e o EPR através da pupila, usando um laser diodo modificado. Radiação próxima à do espectro do infravermelho é ideal para uso na TTT, pois assim a penetração tecidual é alta e a absorção pelos meios oculares é mínima. A penetração do calor é otimizada pelo tempo de exposição, tamanho do feixe e comprimento de onda utilizado. O princípio dessa técnica é a oclusão vascular por hipertermia.

Os baixos níveis de calor produzidos pela TTT comparativamente à fotocoagulação a laser resultam em menores danos colaterais ao tecido nervoso retiniano. Isso é particularmente importante quando a área a ser tratada é subjacente à fóvea, onde o dano à retina sensorial deve ser o menor possível. O aumento da temperatura tecidual na TTT é muito inferior ao da fotocoagulação a laser convencional (40 a 60°C acima da temperatura normal na fotocoagulação contra 10°C na TTT), permitindo que se poupe a retina sobrejacente.

A TTT utiliza o laser infravermelho de diodo de comprimento de onda de 810 nm, que se caracteriza por penetração mais profunda no tecido coriorretiniano que o laser convencional verde ou azul [27].

Contudo, é necessária a determinação exata da intensidade a utilizar, de modo a não produzir um “buraco negro”. A falta de estudos randomizados limita o recurso a esta terapia pois ainda não se conhece o seu limiar de segurança [25].

A ICG é uma tricarbocianina aniônica que tem sido usada há mais de 30 anos para estudo da vascularização retiniana e coroideia. O pico de absorção da ICG (810 nm) é próximo ao pico de emissão do laser diodo da TTT; isso torna possível a potencialização da TTT pelo uso da ICG, objetivando a oclusão dos neovasos anormais da DMI sem lesar a retina sobrejacente. Temos assim a técnica chamada termoterapia transpupilar potenciada pela indocianina verde (iTTP), ou terapia fototermodinâmica com indocianina, ou ainda, fototrombose mediada por indocianina.

A triancinolona (TA), assim como outros esteróides, é comprovadamente uma inibidora eficaz da neovascularização, e está entre os mais potentes fármacos anti-angiogênicos. Vários estudos demonstraram que a injeção de 4mg de TA intravítrea é segura e tem efeitos favoráveis na DMRI neovascular. A TA, pelas suas propriedades anti-inflamatórias e anti-angiogênicas, reduz os efeitos deletérios do laser e a necessidade de retratamento.

Num estudo realizado, utilizou-se a termoterapia iTTP seguida por injeção intravítrea de triancinolona no tratamento de pacientes com DMI e MNV subfoveais. Os resultados mostraram tendência à estabilização funcional. Contudo, a amostra utilizada foi reduzida, o que não permite tirar conclusões fidedignas [27].

15.1.4. Terapia anti-angiogénica

A terapia anti-angiogénica é o tratamento mais moderno para a DMI.

Angiogénese refere-se ao estímulo e produção de novos vasos que servem como um mecanismo de proteção e preservação dos tecidos em crescimento. Porém, em algumas circunstâncias, este estímulo e produção de novos vasos ocorre em resposta a isquemia. Desta forma, a produção de novos vasos sanguíneos ocorre de forma desordenada, com características anormais, com vasos de paredes frágeis e propensos a hemorragias e aumento da permeabilidade, levando a edema e acúmulo de líquidos. Isto é o que ocorre na DMI exsudativa, com MNV sub-retinianas.

O objetivo desta terapia é combater os elementos que estimulam o crescimento de neovasos. Muitos investigadores acreditam que a inibição da angiogénese pode permitir o desenvolvimento de terapias eficazes para a DMI exsudativa. Vários estudos foram realizados com substâncias anti-angiogénicas na DMI com resultados preliminares encorajadores, no sentido não só de preservar a acuidade visual, mas também de a poder melhorar [25].

Recentemente, o advento dos inibidores dos fatores de crescimento do endotélio vascular (anti-VEGF) na prática clínica, especialmente o Pegaptanib (Macugen), o Ranibizumab (Lucentis) e o Bevacizumab (Avastin), revolucionou o tratamento da DMI exsudativa [9, 14]. Estes agentes foram aprovados para o tratamento da DMI sob a forma de injeções intravítreas. Pegaptanib é um inibidor seletivo de 165 isoformas de VEGF que, quando injetado de 6 em 6 semanas durante 2 anos, reduz significativamente a perda da visão devida a neovascularização na DMI. Ranibizumab é um anticorpo monoclonal fragmentado (Fab). É injetado a cada 4 semanas durante 2 anos. Bevacizumab é um anticorpo completo, muito mais barato que os anteriores. Atualmente, o seu uso na DMI é “off label” mas tem demonstrado melhoria da acuidade visual [9, 14].

Estas injeções conseguem manter ou melhorar a visão com que se inicia o tratamento em 70 a 95% dos casos [6, 14] e em mais de um terço das pessoas tratadas a visão pode melhorar para o dobro da inicial. O volume da medicação é muito reduzido (menos que 0,1 mL) e o procedimento é realizado com anestesia tópica local, com duração de cerca de 5 minutos. O efeito do tratamento geralmente começa a aparecer após 2 a 4 semanas, embora possa não haver melhora notável na visão mas apenas regressão da neovascularização, o que pode significar uma redução no avanço da doença. A terapia anti-angiogénica apresenta a vantagem de não necessitar do uso de laser.

O grupo Colaborativo de Estudos em Retina Panamericano (PACORES), já realizou esta terapia em cerca de 900 pacientes no Brasil e noutros países da América do Sul e Central. Os resultados mostraram que o tratamento é eficaz e seguro, com incidência de complicações como endoftalmite (infecção), hemorragia vítrea e descolamento da retina em menos de 1% dos pacientes. Outros trabalhos publicados recentemente nos EUA confirmaram estes achados.

Os estudos ANCHOR, MARINA e PIER efetuados com ranibizumab demonstraram que a administração contínua de anti-VEGF permite uma melhoria sustentada da acuidade visual que chega até aos dois anos, enquanto a administração com um intervalo de tempo de três meses após três injeções de carga leva não só a uma perda da acuidade visual recuperada inicialmente como também a uma perda ligeira da acuidade visual inicial [28].

Um estudo realizado teve como objetivo avaliar os resultados do tratamento com bevacizumab na DMI exsudativa em doentes com seguimento mínimo de um ano após a primeira injeção. Este estudo demonstrou que a administração intra-vítrea de bevacizumab “on-demand” permite uma melhoria significativa da acuidade visual dos doentes a curto prazo. O pico do efeito foi observado por volta dos sete meses de tratamento. A médio prazo, o regime posológico “on-demand” comprometeu a manutenção do ganho visual. Concluiu-se

também que é fundamental um seguimento apertado dos doentes, mesmo após suspensão do tratamento pois a deteção precoce das recidivas parece ser a chave para a preservação funcional. No entanto, clinicamente, um seguimento apertado é difícil [28].

Assim sendo, o regime posológico “on-demand” do bevacizumab (e tendo sempre em conta que o ranibizumab e o bevacizumab são moléculas diferentes e que não podem ser comparadas diretamente) revelou um aumento inicial da acuidade visual que se foi esbatendo com o avançar do tempo, ficando numa posição intermédia entre o regime mensal de ranibizumab e o regime trimestral após uma dose de carga de ranibizumab [28].

Os tratamentos combinados com terapia fotodinâmica e anti-VEGF apresentam atualmente os resultados mais promissores.

15.2. Tratamento cirúrgico

A primeira esperança para o tratamento cirúrgico da DMI surgiu em 1991. Um cirurgião norte-americano chamado Robert Machemer desenvolveu uma técnica para retirar cirurgicamente as membranas neoformadas nesta patologia. Os resultados anatómicos foram surpreendentes e abriram uma nova fronteira para a cirurgia oftalmológica. Podia-se agora trabalhar sob a retina, o que era tabu antes dos trabalhos de Machemer.

Há alguns anos, Eugene De Juan, outro norte-americano, apresentou os seus resultados com uma nova técnica, a transladação da mácula. Com essa técnica provoca-se o descolamento da retina durante o ato operatório e volta-se a colar - cuidadosamente, para que a mácula seja colada sobre uma área de epitélio saudável. Esta técnica tornou possível fazer-se laser sobre a membrana neovascular, que, desta forma, estava fora da área central.

O tratamento cirúrgico pode ser feito essencialmente de duas formas: através da cirurgia submacular ou por translocações.

A cirurgia submacular é atualmente desaconselhada pelos maus resultados obtidos, pois a excisão da membrana trazia células do epitélio pigmentado e fotorreceptores, levando a uma atrofia da mácula, que não era melhor que a história natural da doença.

As translocações são um tipo de cirurgia considerada por muitos como experimental ou como último recurso. São necessários estudos adicionais para confirmar os seus resultados, melhorar a sua previsibilidade e diminuir as suas complicações. Esta cirurgia tem como objetivo deslocar a retina foveolar para uma zona onde não haja neovasos [25, 26]. Seguidamente, efetua-se laser térmico para destruição da MNV, ou esta é extraída cirurgicamente. Na DMI esta cirurgia é ineficaz pois as alterações do epitélio pigmentado são generalizadas e difusas [26]. A complicação mais preocupante inerente a esta técnica é a diplopia torsional [25, 26].

Há fundamentalmente duas técnicas descritas:

Translocação macular parcial - De Juan.

Translocação total - C. Eckardt.

15.3. Novas abordagens terapêuticas

Dada a gravidade da doença e o seu mau prognóstico, têm sido tentadas novas formas de tratamento ao longo dos últimos anos. A radioterapia, o interferon alfa e a remoção cirúrgica dos neovasos foram algumas das terapêuticas tentadas. Contudo, não foi provado qualquer benefício destes tratamentos através de estudos multicêntricos, randomizados e duplamente ocultos.

Novas técnicas como o implante de micro-chips na retina e até mesmo o transplante de retina já estão nos laboratórios.

Os avanços em novos fármacos e cirurgia da retina na última década prenunciam uma oftalmologia complexa e eficiente para o século XXI. Certamente ainda teremos um longo caminho a percorrer mas já podemos encarar mais esperançosos o futuro.

16. Curso clínico e prognóstico

Sem tratamento, o curso clínico é, em todos os casos, crônico e conduz à perda progressiva e irreversível da acuidade visual [6]. Para pacientes com DMI seca em ambos os olhos mas sem drusas grandes ou alterações pigmentares, há apenas um risco de 0.4-3.1% (em 5 anos) de desenvolver DMI avançada (neovascularização ou atrofia geográfica). A partir do momento em que surgem drusas grandes ou alterações pigmentares em ambos os olhos, o risco aumenta para 11.8%. A presença de drusas grandes e alterações pigmentares em ambos os olhos eleva o risco para 50%. Outros fatores, como história de suplementação vitamínica, tabagismo, hipertensão, história familiar de DMI e má nutrição podem alterar ligeiramente o risco de progressão. Num estudo efetuado, um indivíduo com NVC sub ou justafoveal num olho, hipertensão arterial sistémica, e drusas grandes e múltiplas com hiperpigmentação focal do EPR no olho adelfo, mostrou ter um risco de vir a desenvolver NVC no olho contralateral de 87% em 5 anos [5].

Num indivíduo com DMI unilateral, o olho contralateral está sob elevado risco de desenvolver NVC, especialmente se apresentar drusas múltiplas, moles, grandes e confluentes, aglomerados focais de hiperpigmentação do EPR ou hipertensão arterial sistémica. [6, 18]. Se isto acontecer é provável que o paciente fique cego, independentemente de tratar ou não o segundo olho. No entanto, se a NVC não se desenvolver no olho contralateral, é provável que a acuidade visual neste olho se mantenha melhor ou igual a 20/40 num período de 5 anos, mesmo com drusas e anormalidades do EPR [18]. Cerca de 40% dos pacientes com neovascularização coroideia desenvolvem também DMI neovascular no olho adelfo [6]. O curso da NVC não tratada é inexorável e de péssimo prognóstico devido às seguintes complicações: descolamento do epitélio pigmentado hemorrágico, hemorragia vítrea, cicatriz disciforme subretiniana e exsudação maciça [8].

O grau de perda da visão associada a NVC pode ser diretamente relacionada com a extensão mais posterior do complexo neovascular relativamente ao centro da ZAF [5].

Os pacientes podem efetuar um autocontrole através da grelha de Amsler. As lupas, por vezes, conseguem repor a capacidade de leitura dos pacientes em aproximadamente 80%.

Laserterapia pode ser uma opção no estágio exsudativo da DMI tardia em 10% dos pacientes, se a patologia for diagnosticada precocemente [6, 14].

17. Profilaxia

Apesar de ainda não haver evidências científicas que sustentem que o uso de vitaminas antioxidantes ou de suplementos minerais tem um papel profilático no aparecimento da DMI, o estudo AREDS fornece provas em como estes suplementos reduzem o risco de progressão da forma seca da DMI para a forma exsudativa e da consequente perda da acuidade visual [23]. Consequentemente, e segundo o estudo AREDS, os pacientes a partir dos 50 anos de idade devem ser submetidos a exames para a detecção de características de elevado risco e, se pelo menos uma das seguintes estiver presente, deve-se considerar a suplementação antioxidante: extenso tamanho intermediário das drusas, pelo menos uma drusa grande ($\geq 125 \mu\text{m}$), atrofia geográfica num ou em ambos os olhos, DMI avançada num olho [8, 9, 23]. Os pacientes que tinham estas ou características mais avançadas de base receberam suplementos nutricionais (500 mg de vitamina C; 400 IU de vitamina E; 15 mg de beta-caroteno; 80 mg de zinco, com 2 mg de ácido cúprico para prevenção da deficiência de cobre induzida pelo zinco) e, em 5 anos, a redução da progressão para DMI avançada foi de 25%, com uma redução do risco de perda moderada da visão de 19% [9, 18]. Os pacientes foram tratados durante 6.5 anos mas os efeitos do tratamento foram vistos até 10 anos depois. Aos 10 anos, houve uma redução de 27% no risco de DMI avançada. Pacientes sem DMI ou com DMI precoce (poucas drusas pequenas) não obtiveram qualquer benefício. Em fumadores e ex-fumadores excluem-se os beta-carotenos do regime dado que aumentam o risco de carcinoma pulmonar [23]. Apesar destes suplementos serem seguros, o elevado consumo de zinco pode acarretar problemas do trato geniturinário e a vitamina E pode provocar insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes ou doenças vasculares [9]. Estudos populacionais sugerem que as xantófilas luteína e zeaxantina, assim como os LCPUFAs ómega-3: DHA e EPA também podem ajudar a reduzir a progressão da DMI. A luteína e a zeaxantina são os 2 únicos membros da família dos carotenóides presentes na mácula. Estão muito mais concentrados na mácula que em qualquer outra parte do corpo, e os seus níveis na retina dependem da sua ingestão na dieta. Protegem contra os danos da luz porque absorvem eficientemente a luz azul. Os LCPUFAs ómega-3 têm propriedades anti-inflamatórias e anti-angiogénicas. No estudo AREDS, o grupo que teve maior consumo de LCPUFAs ómega-3 teve uma redução de 50% no desenvolvimento de DMI avançada comparativamente ao grupo que teve o consumo mais baixo [18].

Apesar de ainda não haver uma terapia comprovada, os pacientes que estão em risco de desenvolver DMI devem ser encorajados a ter uma dieta rica em vitamina E (óleos e margarinas vegetais, milho, gérmen de trigo, azeitonas pretas), vitamina C (citrinos, kiwis, morangos, groselha, goiaba, pimentos e salsa), zinco (fígado, legumes secos, pão integral, queijo, crustáceos, ostras, marisco, ovos), luteína e zeaxantina (couve repolho, espinafres, agriões, feijão verde, alface, brócolos, curgetes) e em ácidos gordos ómega 3 (sardinha, anchova, cavala, salmão, atum vermelho, arenque, crustáceos e moluscos). Em determinados

casos, os oftalmologistas podem também propor um suplemento diário à base de vitaminas, minerais e ômega-3 [23].

Outros conselhos importantes na profilaxia da DMI são evitar o excesso de peso, deixar de fumar, tratar a hipertensão arterial e proteger os olhos dos raios solares (óculos de proteção solar e chapéus). Os pacientes devem consultar regularmente o seu oftalmologista (pelo menos de 6 em 6 meses) e vigiar semanalmente a sua visão com o teste da grelha de Amsler.

18. Conclusão

A Degenerescência Macular Relacionada com a Idade continua a ser a principal causa de perda irreversível da acuidade visual na população idosa em todo o mundo, principalmente nos países desenvolvidos. A suplementação vitamínica, modificações dietéticas e cessação tabágica parecem ser as estratégias mais úteis para retardar a progressão da DMI atrófica. Para o tratamento da DMI exsudativa, tanto o ranibizumab como o bevacizumab têm revolucionado o prognóstico destes doentes. Assim, e pela primeira vez, há a expectativa de que a visão dos doentes pode melhorar. No entanto, nem todos os pacientes melhoram, havendo 10% com perda de 15 ou mais letras ao longo de 2 anos. Uma possível estratégia para melhorar os resultados da acuidade visual em todos os pacientes com DMI neovascular é combinar a terapia anti-VEGF com outros tratamentos anti-angiogénicos. Contudo, é improvável que esta estratégia apresente melhores resultados que os já alcançados com o ranibizumab mensal. A perda da visão em pacientes com DMI neovascular submetidos a terapia anti-VEGF resulta na progressão da DMI atrófica subjacente, uma vez que a neovascularização foi tratada, e na conversão da DMI exsudativa na forma atrófica. Por essa razão, a necessidade de tratamentos eficazes para prevenir a progressão da DMI atrófica torna-se fundamental pois prevê-se que a prevalência desta patologia duplique nas próximas décadas. A genética, neste momento, oferece a melhor esperança na identificação de alvos terapêuticos de modo a que a perda da acuidade visual possa ser prevenida. Apesar das células-tronco embrionárias continuarem a ser a eterna promessa na recuperação da visão perdida, a melhor estratégia para tratar a DMI continua a ser a profilaxia da perda da visão [5].

19. Referências bibliográficas

1. Parier V, Soubrane G. Age-related macular degeneration. *La revue de medicine interne* 29. 2008; 215-223.
2. Kourlas H, Abrams P. Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Clinical Therapeutics* 9. 2007 Set; 29: 1850-1861.
3. Correia JC. Etiopatogenia da DMI. *Acta Oftalmológica* 12. 2002; 23-34.
4. Stokkermans TJW. Treatment of age-related macular degeneration. *Clinical Eye and Vision Care* 12. 2000; 15-35.
5. Rosenfeld PJ, Martidis A, Tennant MTS. Age-Related Macular Degeneration. In: Yanoff M, Duker JS. *Yanoff and Duker Ophthalmology*. 3th edition. China: Elsevier; 2008.
6. Lang GK, *Oftalmologia: texto y atlas en color*. 2ª edición. Espanha: MASSON, S.A.; 2006.
7. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas colorido de Clínica Oftalmológica*. 2ª edição. Brasil: Editora Mandle Ltda; 1998.
8. Kanski's JJ. *Clinical Ophthalmology: a systemic approach*. 6th edition. UK: Elsevier; 2007; 627-643.
9. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology: a systemic approach*. 7th edition. Edinburgh: Elsevier saunders; 2011.
10. Correia JC. Ainda a propósito da DMI. *Acta Oftalmológica* 16/17. 2008 Jan 13; 5-7.
11. Correia JC. Degenerescência Macular da Idade: Algumas considerações sobre a Etiopatogenia. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia* 34. 2010 Out-Dez; 501-508.
12. imagem gentilmente cedida pela Clínica Oftalmológica das Antas - Porto.
13. Penas S, Carneiro A, Martinho R, Rosas V, Coutinho MF, Reis, FF. Terapia Fotodinâmica com Verteporfina na Neovascularização Coroideia Secundária a Degenerescência Macular Relacionada com a Idade: Resultados após 2 anos. *Acta Oftalmológica* 14. 2004; 39-49.
14. Lang GK. *Ophthalmology: a pocket book atlas*. 2nd edition. New York: Thieme Stuttgart ; 2007.
15. Bhagat N, Flaxel CJ. Non-exsudative Age-related Macular Degeneration. In: *Age-Related Macular Degeneration*. Second edition. New York: informa healthcare; 2008.
16. Solomon SD, Sunness JS. Geographic Atrophy. In: *Age-Related Macular Degeneration*. Second edition. New York: informa healthcare; 2008.
17. Lim JI, Tsong JW. Exsudative (Neovascular) Age-Related Macular Degeneration. In: *Age-Related Macular Degeneration*. Second edition. New York: informa healthcare; 2008.
18. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. *Retina and Vitreous*. San Francisco: LEO; 2011-2012; 60-89.
19. Eong KGA, Maheshwar B, Beatty S, Halter JA. Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularization. In: *Age-Related Macular Degeneration*. Second edition. New York: informa healthcare; 2008.

20. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113 (3): 373-80.
21. Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Catanuto P, Hernandez EP, Martin-Castano ME, Cousins SW. Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(2):729-37.
22. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Martin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1):311-7.
23. Harper RA. *Basic Ophthalmology*. 9th edition. United States of America: American Academy of Ophthalmology; 2010.
24. Hamilton AMP, Sehmi KS. Exploraciones de transtornos retinianos con colorantes. *Atlas da Retina* 2. 3:29-73.
25. Martinho R. Tratamento Laser e Tratamentos Alternativos da Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (Forma Exsudativa). *Acta Oftalmológica* 12. 2002; 35-40.
26. Correia JC, Rosas V, Martinho R. Neovascularização coroideia (NVC): Estratégias das novas terapêuticas. *Acta Oftalmológica* 11. 2001; 5-11.
27. Hackbart A, Granzotto T, Zeni L, Vilela M. Termoterapia Transpupilar com Indocianina Verde e Triancinolona Intravítrea no Tratamento da DMRI Neovascular. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia* 32. 2008 Out-Dez; 197-203.
28. Falcão M, Brandão E, Carneiro A, Reis FF. Tratamento da DMI exsudativa com bevacizumab - resultados visuais em doentes com follow-up superior a 1 ano. *Acta Oftalmológica* 18/19. 2008/2009; 59-64.
29. Palay DA, Krachmer JH, *Princípios Básicos de Oftalmologia*. Mosby. 1997; 2.
30. Kanski JJ, *Clinical Ophthalmology a synopsis*. Butterworth Heinemann. 2004; 194-240.