



Universidade da Beira Interior

Mestrado em Optometria em Ciências da Visão

Relatório Clínico

Degenerescência Macular
Relacionada com a Idade

Sabrina Mateus Lopes

Agosto de 2009



Sabrina Mateus Lopes

Relatório Clínico

Degenerescência Macular Relacionada com a Idade

Mestrado em Optometria em Ciências da Visão

Trabalho efectuado sob orientação de:

Professor Doutor Eugénio Leite

Professor Auxiliar de Oftalmologia

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

2008/2009



O presente relatório insere-se no contexto do Mestrado Integrado. Foi desenvolvido um estágio intensivo na clínica de Leite & Leite, Microcirurgia Ocular sob orientação do Prof. Dr. Eugénio Leite.

Foi possível acompanhar e observar a realização dos seguintes exames complementares de diagnóstico: Angiografia Fluoresceínica, Orbscan, Biometria, Ecografia A+B, Avaliação Sensório-motora, Perimetria e Optical Coherence Tomography.

Reconheço e agradeço esta experiência positiva, pois permitiu aprofundar e relacionar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do ano lectivo.



Índice

INTRODUÇÃO	4
ANATOMIA TOPOGRÁFICA	4
FACTORES DE RISCO.....	6
FISIOPATOLOGIA	8
CLÍNICA	11
TRATAMENTO.....	18
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA DMRI EXSUDATIVA	20
Macroaneurisma.....	20
Distrofia Viteliforme fóveo-macular do adulto.....	21
Vasculopatia Coroidal Polipoidal	22
Coriopatía Serosa Central (CSC).....	23
Condições inflamatórias	24
Melanoma da coróide ou hemangioma da coróide	24
MÉTODOS.....	25
APRESENTAÇÃO DO CASO.....	25
Anamnese:.....	25
Exame geral:.....	25
Exames complementares de diagnóstico:	26
Tratamento inicial:.....	26
Consultas de seguimento:	26
RESULTADOS.....	28
Angiografia Fluoresceína 9 meses após tratamento.....	34
DISCUSSÃO.....	37
CONCLUSÃO.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	47



INTRODUÇÃO

Francisco Buzzi in Milan, foi o primeiro a definir anatomicamente a mácula no fim do séc. XVIII (1782-1784). Ele descreveu a mácula como uma porção amarela da retina posterior, lateral ao nervo óptico, com uma depressão no centro.^[2]

A mácula é considerada a zona nobre da retina; é formada por milhões de células sensíveis à luz, que proporcionam acentuada e pormenorizada visão central, responsável pela melhor acuidade visual.

Neste trabalho, vão ser apresentados alguns aspectos anatómicos da mácula normal, a fim de perceber e relacionar com a Degenerescência Macular Relacionada com a Idade.

ANATOMIA TOPOGRÁFICA

Anatomicamente, a mácula (*macula lutea* ou retina central) é definida como a porção da retina posterior que contém xantofila e duas ou mais camadas de células ganglionares. Esta região tem cerca de 5.5 mm de diâmetro e está centrada aproximadamente 4.0 mm temporal e 0.8 mm inferiormente ao centro do disco óptico.^[2] Corresponde clinicamente ao pólo posterior e é aproximadamente delimitada pela arcada vascular superior e inferior. A fóvea (*fovea centralis*) é uma depressão no interior da superfície da retina no centro da mácula, onde se prevê a melhor acuidade visual. Mede aproximadamente 1.5 mm de diâmetro ou o diâmetro do disco óptico em tamanho e é marcadamente pigmentada em relação ao tecido circundante da retina. A parte central da fóvea chama-se fovéola com cerca de 0.35 mm de diâmetro. A depressão central da fovéola tem o nome de umbo com 0.13 mm de diâmetro.

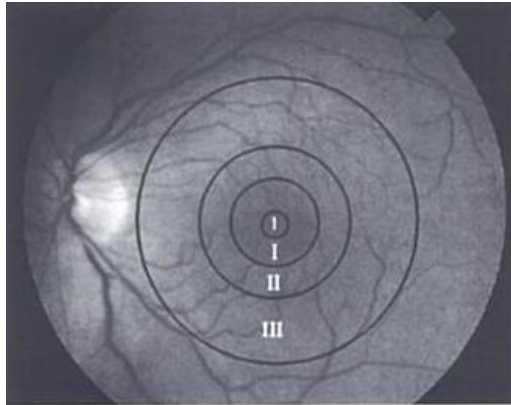


Figura 1 Anatomia topográfica normal da mácula. [2]

I Fóvea, contendo a foveola; II Parafóvea e III Perifovea.

A Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI), anteriormente chamada degenerescência macular senil, é uma patologia de crescente expressão, atendendo ao envelhecimento geral da população, assumindo a dimensão de um verdadeiro problema de saúde público; é esperado um aumento na taxa de incidência nas próximas décadas.

A DMRI consiste numa lesão degenerativa progressiva do epitélio pigmentar da retina (EPR), membrana de *Bruch* e coriocapilares, ao nível da zona macular; uni ou bilateral, pode desenvolver ao longo de vários anos. Recentemente, chamada *Distrofia Macular Drusenóide*, já que o aparecimento de *drusens* constitui o aspecto característico. É a primeira causa de cegueira em maiores do que 65 anos idade.

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

Nos países ocidentais, a DMRI é a primeira causa de cegueira legal após os 50 anos de idade, estimando-se, num estudo nos U.S.A., 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. [1]

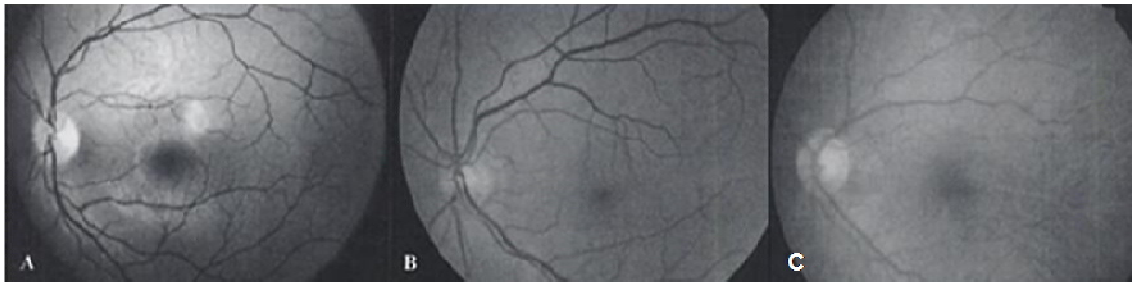


Figura 2 Aparência clínica de fundo do olho normal.[2]

A, paciente jovem. **B**, paciente adulto. **C**, paciente geriátrico.

Esta patologia é caracteristicamente uma doença que tem sido desde há muito reconhecida como a principal causa de grave e irreversível perda da visão central em adultos; é bastante comum, afectando actualmente cerca de 8 milhões de europeus ^[3].

FACTORES DE RISCO

A DMRI é uma patologia cuja etiopatogenia é mal conhecida, sendo a idade o único factor 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. No entanto sabe-se que deverá ser multifactorial.

Quanto aos factores de risco têm sido postuladas diversas variáveis, como a idade (o factor predominante), o sexo, a raça, factores hereditários e factores pessoais.

Em relação aos factores pessoais, têm sido estabelecidas associações positivas com a DMRI, nomeadamente a cor da íris, a hipermetropia, a presença de catarata, a existência de algumas doenças gerais, hábitos tabágicos e exposição a radiações solares.

O risco de doença aumenta então paralelamente a um aumento da idade, atingindo cerca de 30% de indivíduos com mais de 75 anos de idade e 60% de pessoas acima dos 90 anos de idade. Além disso, o estudo de



Framingham estima que cerca de 8% de pessoas com mais do que 55 anos de idade estejam abrangidos por esta patologia.^[1]

Existe um predomínio ligeiro no sexo feminino, estando relacionado provavelmente com uma maior esperança de vida.

Os indivíduos de raça caucasiana apresentam uma maior prevalência da doença.

Em 10% de pessoas afectadas por esta patologia existe uma história familiar de perda de visão central. Diversos estudos apontam para a evidência de que uma história positiva de DMRI é um importante factor de risco para a patologia.

A hipopigmentação iridiana apresenta uma maior vulnerabilidade, devido ao menor efeito protector que apresenta, face às radiações ultravioletas.

Em relação à refacção ocular, foi estabelecida uma associação positiva com a hipermetropia.

A catarata (esclerose nuclear do cristalino) tem um efeito protector, devido à coloração amarelada ou acastanhada do cristalino. Diversos estudos apresentam resultados pouco conclusivos, sendo de destacar um estudo que afirma um maior risco de progressão de DMRI nos doentes pós-operação às cataratas.

Outros estudos têm constatado uma relação positiva com a elevação da pressão arterial diastólica, a arteriosclerose, os acidentes cerebrais isquémicos e com antecedentes de infecção pulmonar.

Paetkaum verificou que a idade média de início de cegueira provocada pela DMRI era considerada mais precoce nos fumadores (64 anos) do que nos não fumadores (71 anos).

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



FISIOPATOLOGIA

A retina resulta da invaginação da vesícula óptica formando uma camada externa, o epitélio pigmentar da retina, e uma interna, a retina sensorial. A retina sensorial é formada por várias camadas (10), enquanto o epitélio pigmentar, constitui apenas uma. O epitélio pigmentar da retina (EPR) é uma camada de células que protege e nutre a retina, remove resíduos, evita novo crescimento dos vasos sanguíneos na retina e absorve luz não absorvida pelas células fotorreceptoras; estas acções impedem a dispersão da luz e maior clareza de visão; estende-se da margem do nervo óptico posteriormente até a *ora serrata* anteriormente, onde se funde com a retina sensorial.

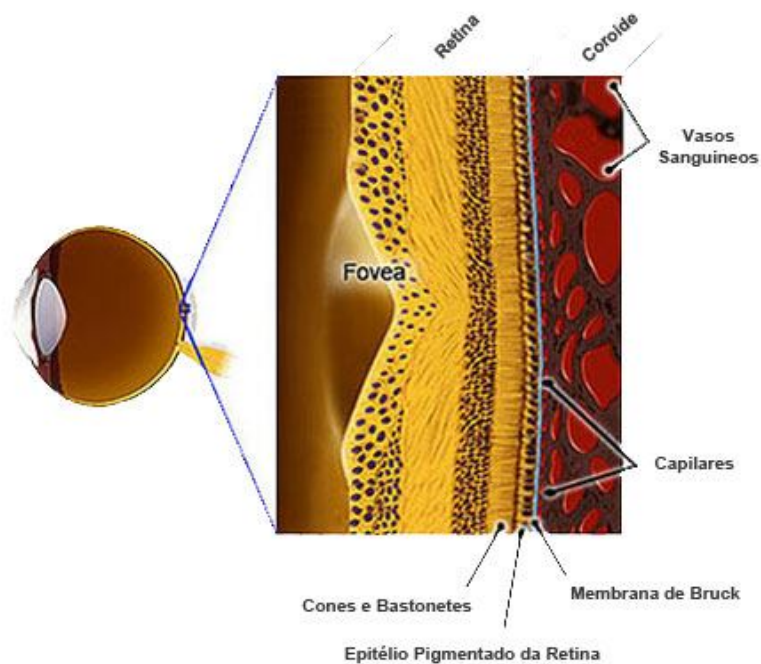


Figura 3 Retina e coróide, adaptado. ^[6]

A retina sensorial é composta por uma camada de células fotorreceptoras, cujos axónios fazem sinapse com células que transmitem o estímulo nervoso ao cérebro. Os cones e bastonetes, células fotossensíveis da retina, correspondem às terminações sensoriais do sistema nervoso. Cones, responsáveis pela visão central e pelas cores, e Bastonetes, responsáveis pela visão periférica e noturna, presentes fora da zona macular. As regiões da retina são divididas histologicamente da seguinte maneira: *ora serrata*, retina



central e retina periférica. A *ora serrata* é a região anterior da retina, localizada a 6 mm do limbo escleral. A retina central ou mácula lútea estende-se nasalmente da fóvea central até o disco óptico. Nessa região, as células ganglionares possuem mais de uma camada de núcleos. A fóvea central é a área onde se encontram exclusivamente cones. A área mais profunda é a foveola, que é nutrida somente pelos coriocapilares da coróide e não pelos da retina sensorial. Na retina periférica, as células fotorreceptoras são exclusivamente bastonetes e os segmentos dos cones são mais finos do que na retina central. A nutrição retiniana da parte externa é feita através dos coriocapilares da coróide, enquanto a porção mais interna é feita pelos ramos da artéria central da retina, ramo da artéria oftálmica. As veias seguem a distribuição das artérias. A membrana de *Bruch* protege a mácula, separando-a dos delicados vasos sanguíneos que nutrem a parte posterior do olho. Algumas vezes esta membrana rompe-se causando a formação e o crescimento de novos e anormais vasos sanguíneos (neovasos) que formam tecido cicatricial. Estes neovasos são muito frágeis e podem permitir o extravasar do seu conteúdo para o espaço subretiniano.

Uma vez que o EPR, a membrana de *Bruch* e a coriocapilar constituem um verdadeiro complexo nutritivo para as células fotorreceptoras, a compreensão deste fenômeno entenderá a gênese da DMRI. Diversos estudos comprovam que as alterações do metabolismo deste complexo anatômico são os mecanismos precursores da DMRI. Uma das funções mais importantes do EPR é a fagocitose e a digestão enzimática dos segmentos externos degradados dos fotorreceptores. A acumulação deste material degradado na porção basal do citoplasma, sob a forma de grãos de lipofucsina, vai levar a uma redução progressiva do espaço citoplasmático.

O número e a densidade das células do EPR diminuem com a idade.^[2]

Entre as idades dos 40 e os 80 anos de idade, a lipofucsina do EPR aumenta de 8% para 20%. Esta acumulação é um sinal de senescência, ocorrendo a morte celular, caso seja atingido um valor crítico.



As modificações da membrana de *Bruch* ligadas à idade manifestam-se pela degenerescência de colagénio e de fibras elásticas, o que vai levar a um aumento da sua espessura e conseqüente calcificação. A acumulação de material extracelular na lâmina basal vai interferir com a passagem de substâncias nutritivas para a retina, e em sentido inverso, a eliminação de produtos de degradação celular para a coriocalilar.

Em relação ao papel da coróide, nomeadamente no estreitamento da coriocalilar, estabelece-se o “modelo vascular”, no qual se afirma que a conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo coróideu e o aumento da pressão intravascular afectará a eliminação dos detritos celulares pelo EPR.



CLÍNICA

Clinicamente, distinguem-se duas formas clínicas de DMRI: uma forma **atrófica** ou “**seca**” (representando cerca de 80% dos casos) e uma forma **exsudativa** ou “**húmida**” ou ainda **neovascular** (ocorrendo numa menor percentagem, mas com uma responsabilidade maior em termos de cegueira legal, com cerca de 90% dos casos).

A forma atrófica apresenta graus variáveis e diversos tipos de *drusens*, a alterações do EPR. A forma exsudativa, por sua vez, compreende o descolamento do EPR e/ou a neovascularização subretiniana e as suas diversas sequelas.

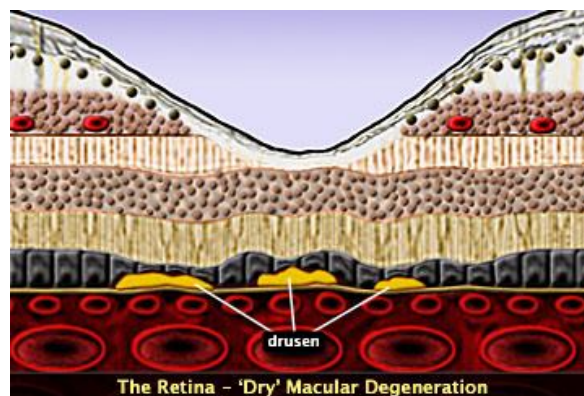


Figura 4 Corte transversal da retina ilustrando uma situação de DMRI atrófica.

Fonte: www.opthotech.com/amd-overview

A atrofia geográfica é uma forma de apresentação da DMRI atrófica avançada. Lentamente as áreas de atrofia aumentam em tamanho. Por definição, a área mínima para se poder considerar atrofia geográfica é 175 μm . Apresenta contornos bem delimitados e permite visualizar os vasos coroídeos.

Na forma atrófica, a área de atrofia central pode ser secundária a coalescência de *drusens* (o que ocorre gradualmente), ou à evolução espontânea dum descolamento do EPR. Existe uma atrofia progressiva do EPR na mácula, o qual se traduz na diminuição progressiva da acuidade visual e conseqüente alteração do campo visual central. Na angiografia fluoresceínica verifica-se, na área cicatricial, um enchimento precoce dos grandes vasos da



coróide. A acuidade visual só é afectada quando as zonas de atrofia são de localização justa-macular.

Os *drusens* encontram-se normalmente em 30% da população com idade superior a 50 anos de idade, estão normalmente localizados entre a membrana basal do EPR e a camada de colagénio interna da membrana de *Bruch*; correspondem aos resíduos duma digestão incompleta dos elementos membranares dos fotoreceptores fagocitados pelas células do EPR.

A palavra ***drusens*** vem da palavra alemã “*druse*”, que significa nódulo ou tumefacção.

Distinguem-se predominantemente dois tipos de *drusens*:

DRUSENS MILIARES ou duros, que são pequenos, numerosos, de bordos nítidos, cor amarelo-esbranquiçada, dispersos no pólo posterior, e apresentando na angiografia, um efeito janela, com uma hiperfluorescência precoce;

DRUSENS SEROSOS ou moles, mais volumosos, policíclicos, localizam-se maioritariamente, na parte temporal à mácula. A coalescência dos ***drusens serosos*** é considerada de alto risco no aparecimento de neovascularização subretiniana; são o aspecto mais significativo da fase inicial da DMRI.

A DMRI **exsudativa** caracteriza-se pelo aparecimento de neovascularização coroideia, que consiste na formação de “novos” ou melhor, neovasos sanguíneos, normalmente a partir da coróide. Na forma exsudativa, a proliferação de neovasos subretinianos é o ponto crucial na evolução da DMRI, podendo provocar lesões graves e irreversíveis.

A clínica apresenta-se com uma baixa da acuidade visual (AV), em função da localização dos neovasos relativamente à fovéola e à extensão do possível descolamento da retina.



A metamorfópsia é o sintoma mais típico e mais precoce da DMRI.

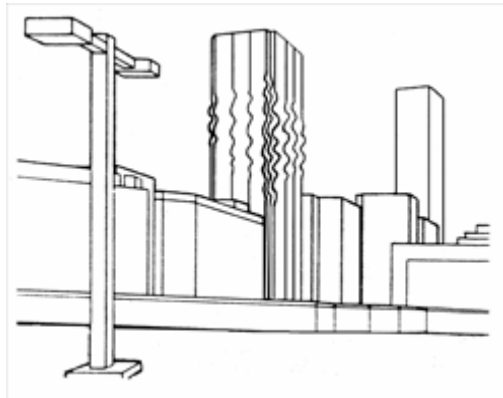


Figura 5 Metamorfópsia: linhas rectas parecem distorções anómalas.
Fonte: www.myvisiontest.com/about.php

Outro dos sintomas que referem os doentes com a patologia é a dificuldade para ler. Nos pacientes que evoluem para DMRI exsudativa, pode verificar-se pelo vazamento macular, uma grave e rápida perda de visão. No entanto, é possível tratar o vazamento dos vasos sanguíneos e deter os danos que causam.

A forma exsudativa assume então diversas formas clínicas como a neovascularização coroideia, o descolamento do EPR, rasgaduras do EPR, a cicatriz disciforme fibrovascular e a hemorragia do vítreo.

O descolamento do epitélio pigmentar da retina resulta numa acumulação anormal de líquido entre o EPR e a membrana de *Bruch*, estando quase sempre localizados na área macular.

Para Gass, o líquido contido dentro do descolamento do EPR é um transudado proveniente da coriocapilar, que se acumula neste espaço potencial.



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

- *Drusens* serosos;
- Alterações hiper ou hipopigmentares do EPR;
- Degenerescência macular atrófica;
- Degenerescência macular neovascular.

Do ponto de vista clínico, distinguem-se diferentes tipos de descolamento do EPR associado à DMRI:

- Avascular, que é raro;
- Drusenóide, que ocorre devido à confluência dos drusens serosos;
- Fibrovascular;
- Hemorrágico, que é a complicação dos NVSR ocultos;
- Seroso.

O descolamento do EPR pode estar associado ou não com a existência de neovascularização oculta.

Na neovascularização subretiniana (NVSR), a origem dos neovasos subretinianos é controversa, estimando-se como hipóteses que 1) exista uma associação entre a ruptura da membrana de *Bruch* e a invasão dos neovasos; 2) que seja possível a existência de uma reacção inflamatória na sua génese e 3) que a ruptura 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: 1) NVSR clássica, com um aspecto de elevação acinzentada da retina, com um halo pigmentar e descolamento do EPR; 2) a NVSR oculta, evidencia-se pela presença de hemorragia, exsudados e descolamento do EPR. Angiograficamente, há uma difusão tardia e mal definida do corante. O termo “oculto” refere-se à dificuldade em termos de visualização, análise e à localização correcta na angiografia fluoresceínica.

Ao Biomicroscópio é possível perceber a existência de NVSR, através da constatação duma lesão amarelada ou acinzentada, arredondada ou



avalada, ocasionalmente rodeada de pigmentação ou hemorragias. Pode estar rodeada de exsudados duros, resultado da exsudação e edema dos NVSR.

Em termos de classificação é possível definir diferentes tipos de neovascularização:

- Neovascularização predominantemente clássica, em que os NVSR ocupam pelo menos 50% da lesão;
- Neovascularização minimamente clássica, em que os NVSR ocupa menos de 50% da lesão;
- Neovascularização predominantemente oculta, que é sinónima da minimamente clássica;
- Neovascularização clássica sem componente oculto, em que apresenta NVSR só clássica;
- Neovascularização oculta sem componente clássico, em que os NVSR são só ocultos.

Em termos de localização da NVSR é possível defini-la segundo a sua localização à zona avascular central:

- Extrafoveais, se estão a 200 μm da zona avascular central;
- Justafoveais, se estão situados a 1-200 μm da zona avascular central;
- Subfoveais, se estão situados por baixo da zona avascular central;

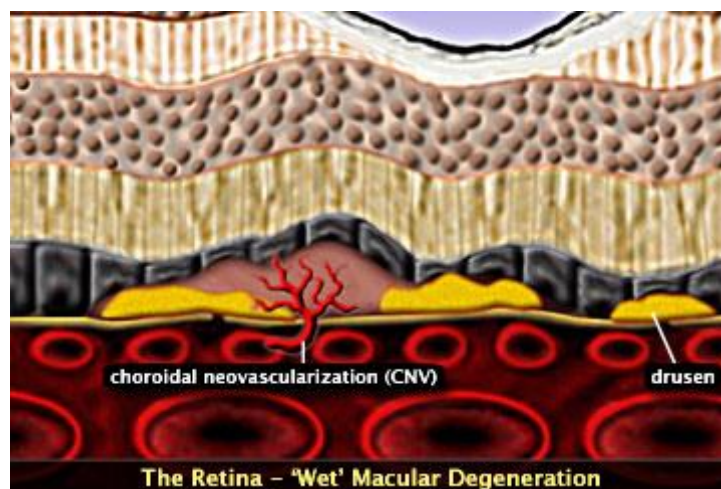


Figura 6 Corte transversal da retina ilustrando uma situação de DMRI exsudativa.

Fonte: www.opthotech.com/amd-overview



Os sinais indirectos do fundo ocular que indicam, na DMRI, a presença de NVSR são:

- Edema macular (sub e intra-retiniano);
- Exsudados duros;
- Hemorragias sub e intraretinianas;
- Descolamento do EPR

A rasgadura do EPR está relacionada com uma hiperpressão exercida na extremidade do Desc. EPR, pelo líquido proveniente da NVSR, expondo a membrana de *Bruch* e a coriocapilar. Do ponto de vista funcional, os doentes referem a ocorrência dum a baixa súbita da acuidade visual, quando atinge o epitélio pigmentar foveolar.

Angiograficamente, a hiperfluorescência é muito marcada ao nível da rasgadura.

Na cicatriz disciforme, após a invasão vascular segue-se um processo de reparação tecidual com constituição dum a cicatriz fibrosa, substituindo a retina neurosensorial. A cicatriz disciforme associa-se geralmente a uma perda de tecido neural.

Quanto à evolução, cerca de 15% dos drusens têm um risco de complicação neovascular, num período de 5 anos, sendo aquele maior se houver um aumento do número de drusens, do seu tamanho e da sua confluência.

A evolução do descolamento EPR avascular difere consoante a idade do paciente. Abaixo dos 55 anos de idade, apresentam uma evolução favorável, sem baixa de visão e sem indicação para laser ou outro tipo de tratamento. Acima dos 55 anos, contrariamente, a evolução é menos favorável, desenvolvendo NVSR em cerca de 30 a 50% dos casos.

Os descolamentos do EPR fibrovascular representam uma das formas mais comuns de DMRI exsudativa.

As membranas neovasculares visíveis extra, justa ou subfoveolares têm um prognóstico sombrio, contrariamente ao aspecto moderado da NVSR



oculta. Não tratadas, acabarão sempre por atingir a fóvea, diminuindo a AV para valores de 1/10 num período de 2 anos, em cerca de 70% dos casos.

Além disso, se um olho for atingido por uma DMRI exsudativa ou neovascular, o olho contralateral terá um risco de atingimento semelhante em cerca de 4-12% por ano. Demonstra-se pois, que a patologia é geralmente bilateral, embora geralmente em fases diferentes.^[2]

Em presença de NVSR unilateral, o risco de NVSR no olho contralateral é de 7-12% por ano. O tamanho da atrofia geográfica aumenta 5,6 mm cada 2 anos.

Os factores de alto risco de NVSR são:

- Confluência *drusens* serosos;
- Hiperpigmentação focal;
- Atrofia geográfica extrafoveal do EPR;
- Atraso perfusão coroideia;
- Hipertensão arterial;
- Tabagismo.



TRATAMENTO

O Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) tem sido identificado como um papel crucial na patogenia neovascular da DMRI, Oclusão da Veia central da Retina (OCV) e Retinopatia Diabética (RD). O VEGF é produzido por células danificadas da retina e coróide que estimula o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogénese), a partir de células endoteliais nas paredes dos vasos sanguíneos lesados. A angiogénese ou neovascularização excessiva vascular resulta em fugas e/ou hemorragia que provoca danos para a coróide e retina, e acabará por conduzir a grave perda de visão.

O tratamento anti-VEGF parece ter um papel importante na neovascularização coroideia. Após ter sido identificado o VEGF como um mediador chave na neovascularização ocular e no aumento da permeabilidade vascular, surgiram diversos seus inibidores.

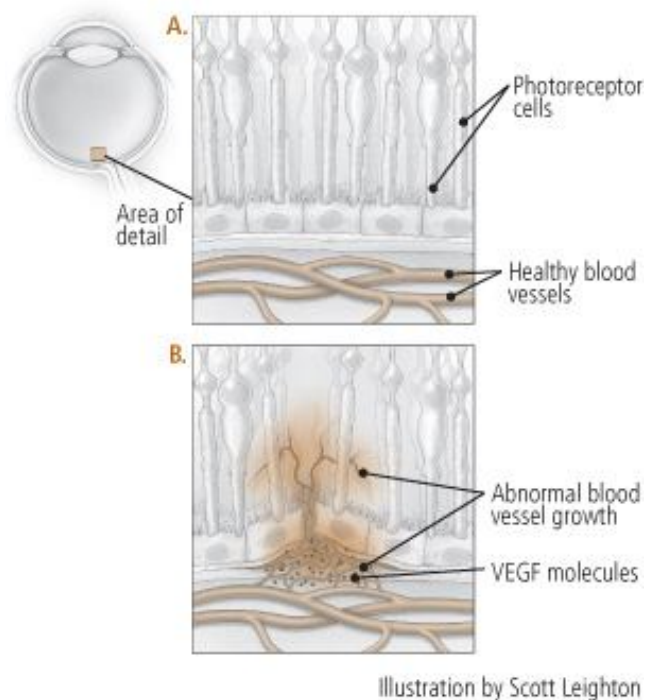


Figura 7 Factor de Crescimento Endotelial Vascular e proliferação de neovasos.



Quando as moléculas de VEGF estimulam o desenvolvimento anormal dos vasos sanguíneos, produzem-se infiltrações dos mesmos que se estendem ao longo e para a retina, em direcção à mácula (Fig. 7B). Estes neovasos são propensos a vazarem fluido e sangue, que lesionam tecidos e células fotorreceptoras. A terapia Anti-VEGF tenta neutralizar a acção das moléculas VEGF a fim de inibir a proliferação dos vasos sanguíneos. Esta terapia também ajuda a diminuir a permeabilidade vascular, o que diminui a quantidade de vazamento de vasos sanguíneos anormais.

Na DMRI exsudativa, a fotocoagulação por laser térmico permite a destruição das membranas neovasculares. Porém, nem todos são visíveis, como referido anteriormente.

Nas NVRS extrafoveais, a fotocoagulação por laser térmico apresenta uma taxa de recorrência de 41% após um ano. Nas NVSR justafoveais a taxa de recorrência é de 47% após 5 anos. Nas NVSR subfoveais não está indicado o tratamento laser térmico.

Foram efectuados ensaios com a administração de vitaminas A, E e C para evitar as alterações fototóxicas e a produção de radicais livres, não tendo sido provada a sua eficácia.

A terapia fotodinâmica consiste numa injeção de *Verteporfina* seguida da irradiação com um laser de um tamanho de 1000 μm maior que a lesão do complexo neovascular e segundo critérios definidos.

A terapia fotodinâmica com *Verteporfina* tem indicação sobretudo na NVSR subfoveal predominantemente clássica e na NVSR subfoveal oculta de aparecimento recente e se tiver menos que 4 discos de diâmetro pupilar e apresentar uma acuidade visual menor que 20/50. Os tratamentos combinados com Terapia fotodinâmica e anti-VEGF representam actualmente os resultados mais promissores.

Não existe medicação preventiva eficaz que influencie o aparecimento e evolução dos *drusens*, e as alterações do EPR. Não há, assim, nenhuma indicação de tratamento por laser da DMRI atrófica.^[11]



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA DMRI EXSUDATIVA

Qualquer processo patológico que perturbe o EPR e a coróide que conduza a interrupção da membrana de Bruck pode estar associado a NVC.

É importante que seja feito um diagnóstico diferencial entre a DMRI e outras patologias da retina.

Macroaneurisma

Tipicamente unilateral, ocorre maioritariamente no sexo feminino em idades superiores a 60 anos. Pode estar associado com hemorragia prerretiniana, intrarretiniana, ou subretiniana. Como quando estas hemorragias estão presentes na área macular, implicam perda de AV, a aparência clínica pode assemelhar-se a hemorragia por neovascularização. A AF poderá ajudar no diagnóstico pelo preenchimento precoce do aneurisma e pelo estreitamento focal da artéria proximal e distal do aneurisma. Hipertensão sistémica é a condição associada mais comum.

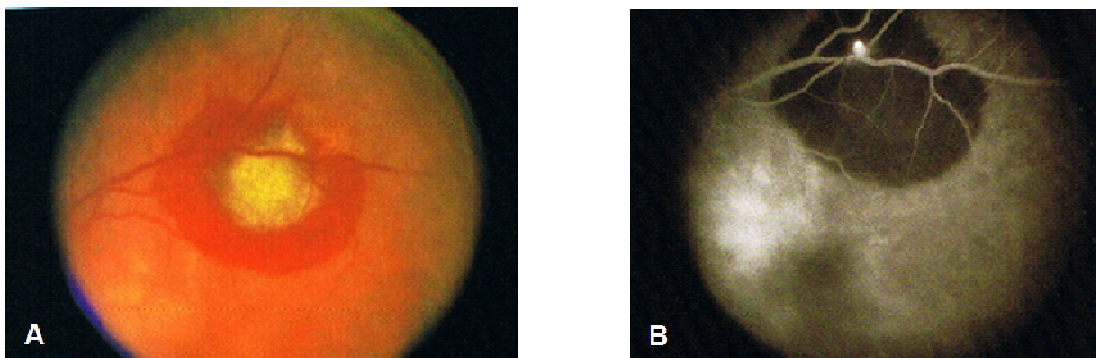


Figura 8 Macroaneurisma arterial da retina com hemorragia subretiniana assemelhando-se a DMRI. **A**, Fotografia clínica mostrando hemorragia subretiniana circundando o macroneurisma. **B**, AF mostrando características de hiperfluorescência do macroaneurisma rodeado de hipofluorescência extensa causada pela hemorragia. ^[1]



Distrofia Viteliforme fóveo-macular do adulto

Pode assemelhar-se a descolamento do EPR ou a um fundo do olho com drusens confluentes. Na distrofia macular viteliforme, a coloração do material viteliforme num olho com padrão de distrofia do EPR ou num paciente com drusens laminares basais podem ser confundidas com o enchimento visto na neovascularização da coróide na AF. Normalmente, a fluorescência do material viteliforme está associada a uma hipofluorescência precoce e um anel típico de hiperfluorescência irregular do EPR circundando a área hipofluorescente. Além disso, mesmo que a lesão envolva o centro da fóvea, a AV permanece relativamente boa.

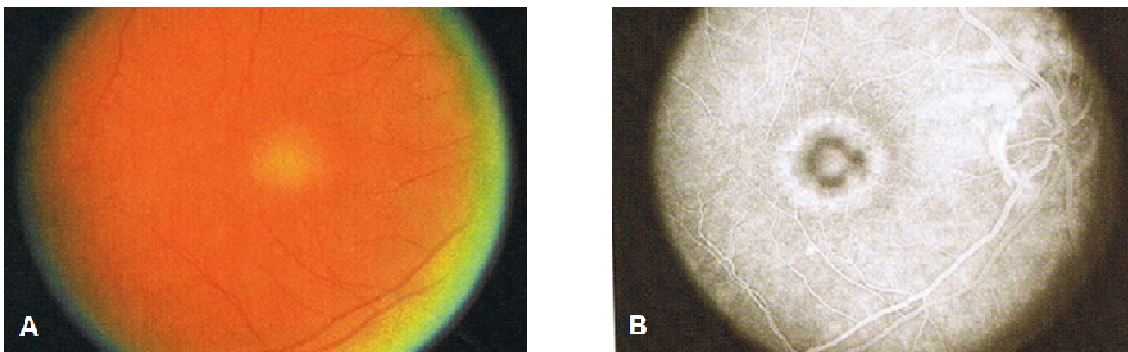


Figura 9 Distrofia Viteliforme macular do adulto. **A**, Paciente com 20/50 de AV. Estão presentes alterações maculares há alguns anos, e o paciente mantém relativa AV. **B**, AF mostrando lesão central hiperfluorescente rodeada por halo de atrofia do epitélio pigmentar.^[1]



Vasculopatia Coroidal Polipoidal

É caracterizada por múltiplos e recorrentes descolamentos serosanguíneos do EPR, que também podem ser confundidos com descolamentos hemorrágicos na DMRI. A primeira descrição desta síndrome foi feita em Afro-americanos e mulheres de meia-idade. Sabe-se que presentemente, pode ocorrer em todas as raças e também no sexo masculino. As áreas de descolamentos serosanguíneos do EPR são frequentemente peripapilares, multifocais, laranja, e nodulares. Pode ocorrer hemorragia do vítreo com mais frequência do que na DMRI e os típicos *drusens* moles presentes na DMRI não são comuns nesta patologia. A AV pode ser melhor na VCP do que na NVC associada à DMRI.

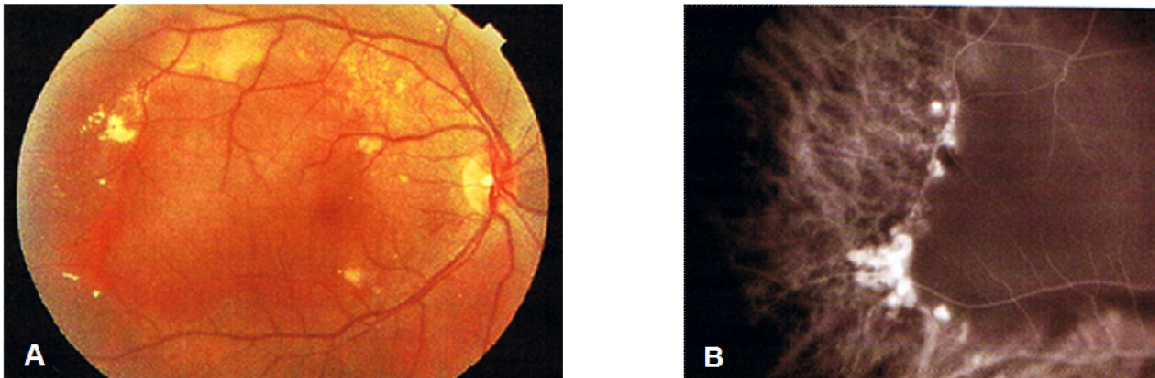


Figura 10 Vasculopatia Coroidal Polipoidal. **A**, Foto Clínica mostrando descolamento do EPR com múltiplas lesões temporais e nodulares amarelo-laranja. **B**, mostra as mesmas lesões temporais.^[1]



Coriopatía Serosa Central (CSC)

Normalmente, pacientes com CSC são jovens. Pode apresentar líquido subretiniano que pode ser semelhante à NVC na DMRI. As chaves para o diagnóstico são a ausência de drusens, ausência de hemorragia, presença de descolamento do EPR. As áreas de atrofia pigmentar (que podem ser consideradas geográficas) permanecem após reabsorção do líquido subretiniano e podem estender-se abaixo da arcada infero-temporal devido ao efeito gravitacional.

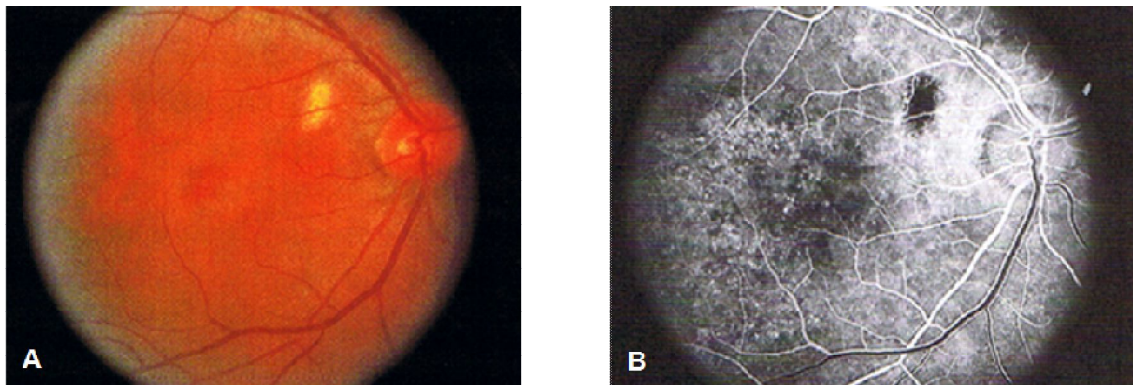


Figura 11 Retinopatia Serosa Central. **A**, Paciente com 45 anos com AV 20/200, está presente um descolamento do EPR no centro da mácula. **B**, Fase precoce da AF Mostra um efeito de janela correspondendo à localização do fluido subretiniano. Na fase tardia da AF há-de mostrar-se o difuso e anormal EPR por hiperfluorescência.^[1]



Condições inflamatórias

Diferentes condições inflamatórias podem causar mudanças na retina exterior com acumulação de líquido subretiniano na zona macular: Lupus Eritmatoso Sistêmico (LES), Esclerite posterior, Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Melanoma da coróide ou hemangioma da coróide

Normalmente presentes pelo efeito massa, ocasionalmente NVC na sua superfície, que pode assemelhar-se a DMRI. A ultrasonografia ajuda a diferenciar a baixa reflectividade do melanoma da coróide da moderada a alta reflectividade da cicatriz disforme.



MÉTODOS

O paciente avaliado com suspeita clínica de DMRI realizou o seguinte exame oftalmológico: Medida da Acuidade Visual (AV), Tonometria, Biomicroscopia posterior com lente de contacto de Goldmann, Angiografia Fluoresceínica (AF) e Tomografia de Coerência Óptica (OCT): estes dois últimos conseguidos sob efeito de midráticos.

O mesmo paciente foi tratado com três sessões de *Avastin*® anti-angiogénico (AAG) no intervalo de 381 dias e uma sessão de *Trigon*® (nomes comerciais).

APRESENTAÇÃO DO CASO

Caracterização do paciente e motivo da consulta: Paciente branco, caucasiano, sexo masculino, 86 anos, aposentado, com queixa de baixa acuidade visual do olho esquerdo há semanas.

Anamnese:

Primeira queixa de metamorfopsias e baixa de AV no OD em 2006. Referiu ter feito *Visudyne*® em Abril e Outubro de 2007 com AV de OD 10% e OE 60%. Possuía problemas cardíacos com terapêutica associada: *Amiodanona*®: usado para tratar arritmias, *Plavix*®: inibidor de agregação de plaquetas, e *Cosoar Plus*®: anti-hipertensor.

Exame geral:

Paciente pseudofáquico. A melhor acuidade visual compensada (AVc) foi de OD <0,05 e OE 0.3. A Biomicroscopia do segmento anterior, pressão intra-ocular, reflexos pupilares e motilidade ocular extrínseca eram normais. A Fundoscopia do OD com lente de contacto de Goldmann, mostrou alterações pigmentares maculares de cor amarelo-clara envolvendo o pólo posterior ao nível da mácula; quadro compatível com a hipótese diagnóstica de DMRI. A Fundoscopia do OE também mostrou alterações pigmentares maculares, por hiperpigmentação da zona macular e presença de depósitos amarelos ao longo do pólo posterior.

**Exames complementares de diagnóstico:**

Diante deste quadro clínico foi então feita a hipótese diagnóstica de DMRI binocular, e realizada uma Tomografia de Coerência Óptica (OCT). O OCT do OD revelou edema macular com desorganização de estruturas da arquitectura retiniana (fig. 7A), o OCT do OE (fig. 8A), mostrou a presença de provável líquido subretiniano na área peri-macular.

Tratamento inicial:

Seguidamente foi elaborado um plano de tratamento onde estavam previstas duas injeções intra-vítreas de *Avastin*® com intervalo de três semanas. Após dois meses, o paciente referiu presença de metamorfopsias há duas semanas, que vinham reduzindo gradualmente, quando apresentava AVc OD <0,05 e OE 0.8. Realizaram-se uma Angiografia Fluoresceínica (AF) e um novo OCT que evidenciaram no OD “membrana fibrovascular pré-retiniana macular e no OE neovascularização sub-retiniana macular” (ver resultados angiografia). Uma vez mantido o diagnóstico de DMRI no OD no OE, optou-se novamente pelo *Avastin*® para ambos os olhos em três sessões com intervalos de três semanas.

Consultas de seguimento:

Na última consulta de controlo, nove meses após a primeira Angiografia e último OCT (Fig. 12C e 13C), realizaram-se novos exames de Angiografia: o OD revelou um “quadro compatível com neovascularização coriorretiniana” e OE, “membrana fibrovascular macular cicatrizada”.

Tratamento (cont.):

Após exactamente 1 ano da primeira injeção intra-vítrea de *Avastin*, o paciente relatou pioria da visão, apresentando AVc OD de 0,1 e sinais angiográficos compatíveis com “membrana neovascular inactiva” e AVc OE de Conta 1 dedo a 1.0 m, quadro compatível com “neovascularização subretiniana”. Actuou-se então com injeção de *Triancinolona* no OE visando a melhoria do quadro clínico. Três semanas após o *Trigon*®, são administradas mais duas *Avastinas* no ODE separadas de três semanas.

**Tabela 1** Resumo do historial do paciente.

	Sintomas	Biomicroscopia	Fundoscopia	PIO (mmHg)	AV com melhor compensação	Tratamento	Exames complementares de diagnóstico
Consulta inicial	Baixa de AV OE	Segmento anterior sem alterações, normal ODE.	Alterações maculares e presença de depósitos amarelos (drusens) ao longo do pólo posterior ODE	OD 19.0 OE 17.0	OD <0.05 OE 0.3	<i>Avastin 2x</i> com intervalo 3 semanas ODE	OCT
Consulta 2 controlo	Metamorfopsias há 2 semanas, que vem melhorando			OD 21.0 OE 19.0	OD <0.05 OE 0.8	<i>Avastin 3x</i> com intervalo 3 semanas ODE	OCT e AF
Consulta 3 controlo	Vê pior OE há 3 semanas			OD 27.0 ¹ OE 18.0	OD CD 1 OE 0.1	<i>Trigon 1x</i> OE com intervalo 3 semanas para <i>Avastin 2x</i> com intervalo 3 semanas ODE	OCT e AF



RESULTADOS

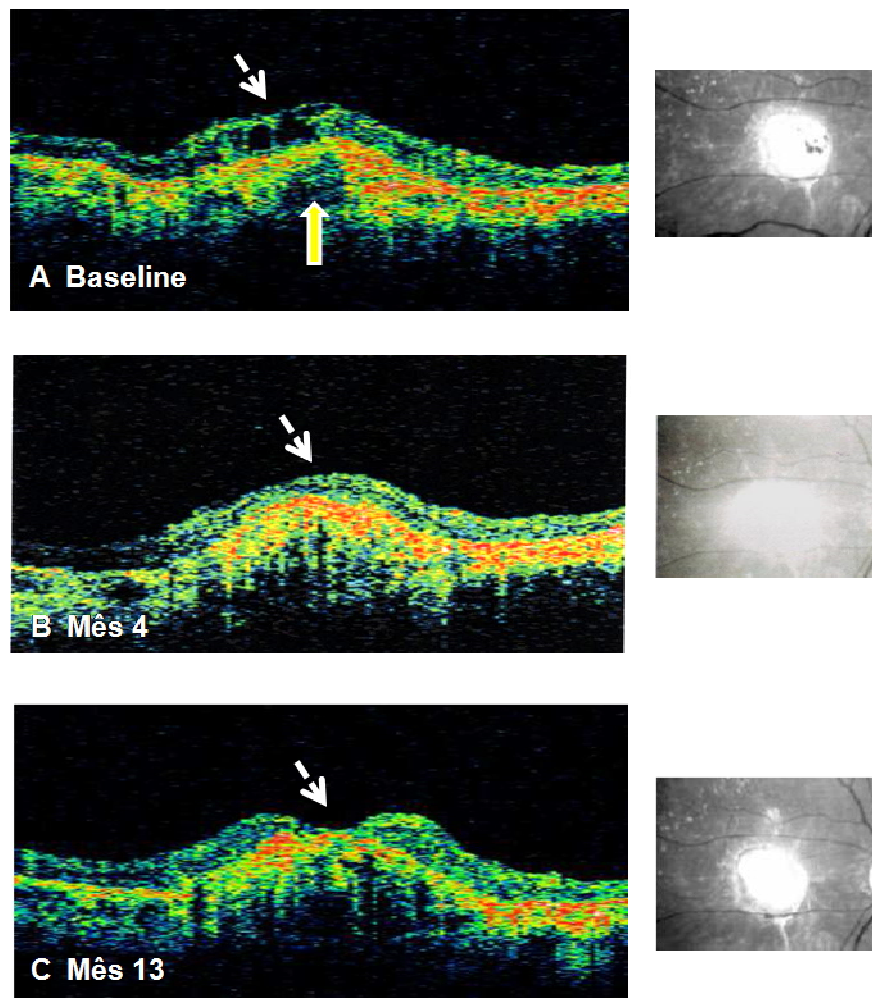


Figura 12 Tomografia de Coerência Óptica (*Stratus OCT*) OD. *Fast Macular Thickness Map* OD com scans verticais de 6.0 mm.

Imagem A Baseline, corresponde a um típico edema macular, com a presença de vacúolos/quistos (zona dupla negra correspondente à seta branca tracejada). Verifica-se também desorganização de estruturas, nomeadamente o EPR (seta amarela a cheio), com espessamento o nível do EPR, zona de hiperreflectividade. **Imagem B**, diminuição do edema macular com ausência quase total de depressão foveal. **Imagem C**, desenho da depressão foveal. Em todas as imagens é notória a elevação da arquitetura retiniana na zona macular, possivelmente num quadro compatível com fibrose. Está presente em todos os cortes uma sombra, provavelmente responsável pela elevação da área foveal.

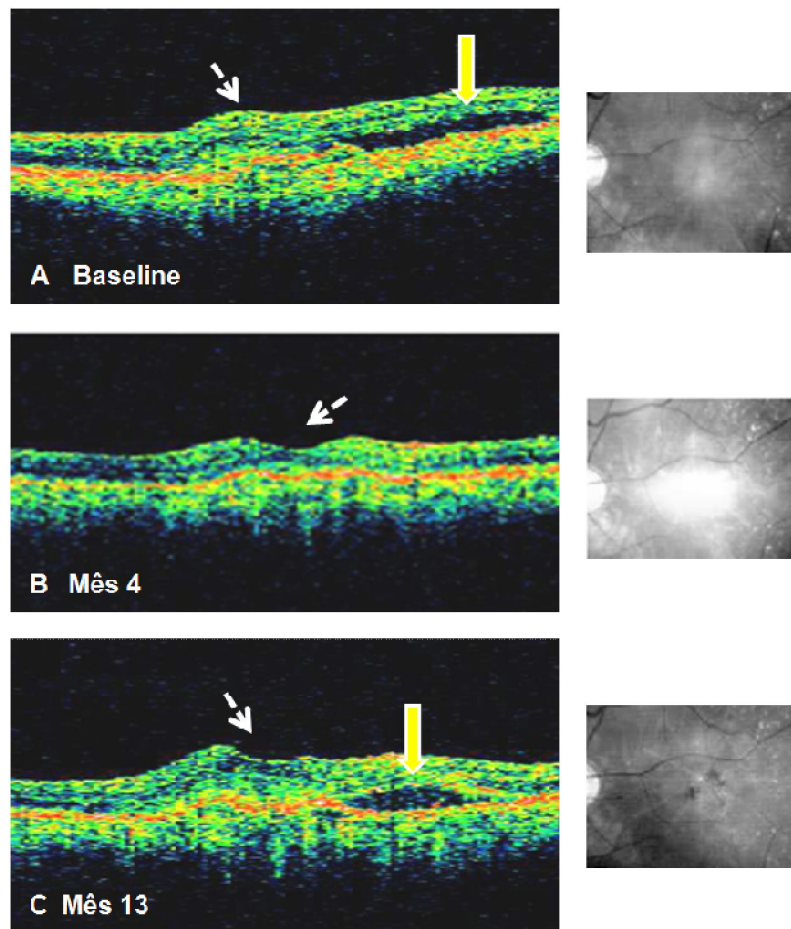


Figura 13 Tomografia de coerência óptica (*Stratus OCT*) OE. *Fast Macular Thickness Map OE* com scans verticais de 6.0 mm.

Imagem A Baseline, com ausência de depressão macular (seta tracejada) e provável acumulação de líquido subretiniano (seta amarela); **Imagem B**, manifestação de depressão foveal, com recuperação visível da arquitetura da retina e exsudação e redução de líquido subretiniano; **Imagem C**, edema macular com presença de líquido subretiniano novamente.

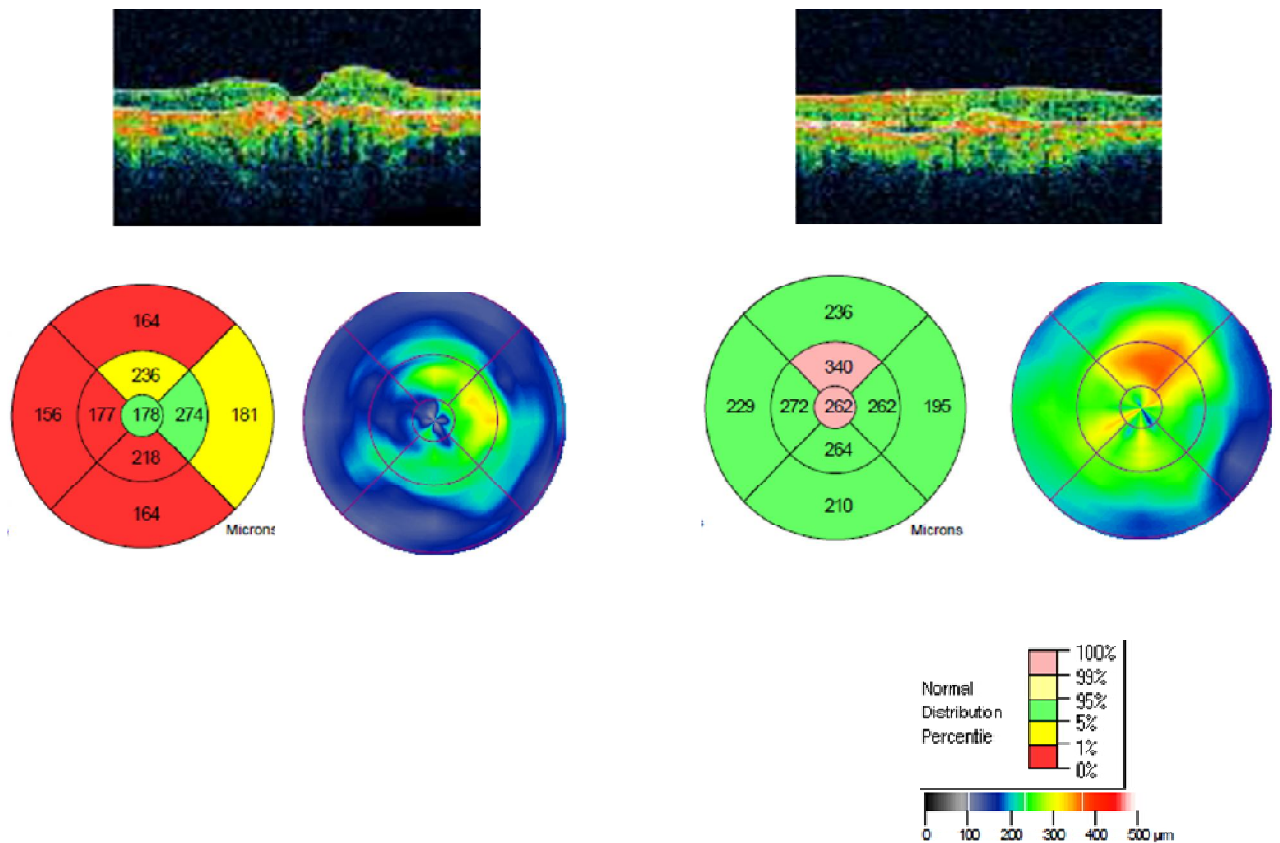


Figura 14 Tomografia de Coerência Óptica (OCT) no Mês 13. Corte tomográfico da região macular revela espessura média foveal central estimada pela OCT com 178 µm para OD e 262 µm para OE, usando 6 scans em anel. De notar que no OD em relação à zona temporal, supra-periférica e inferior à fóvea, os valores de espessura apresentam um desvio em relação àqueles esperados para um paciente com a mesma idade. No mapa do OE suspeita de edema macular, pela zona avermelhada.



Figura 15 Retinografia OD, mostrando lesão subretiniana de cor amarelo-clara envolvendo o pólo posterior ao nível da mácula.

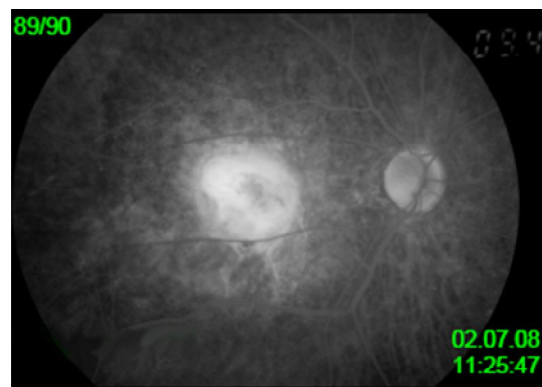
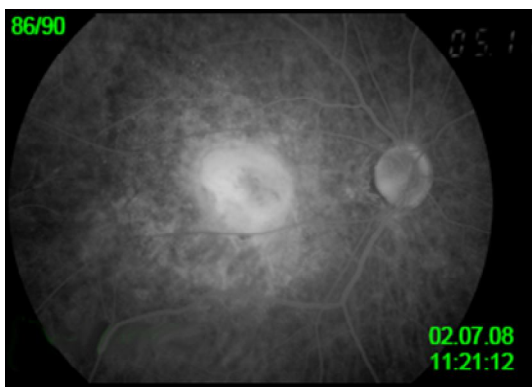


Figura 16 Angiografias fluoresceínicas (AF) do OD mesmo paciente em diferentes momentos. São evidentes alterações pigmentares importantes. Está presente uma área de hiperfluorescência que se mantém ao longo do exame; quadro compatível com fenômeno de autofluorescência. Membrana fibrovascular pré-retiniana macular -, estado de fibrose cicatricial. Área com focos de hiperfluorescência e outros hipofluorescentes. Fenômeno compatível com DMRI.

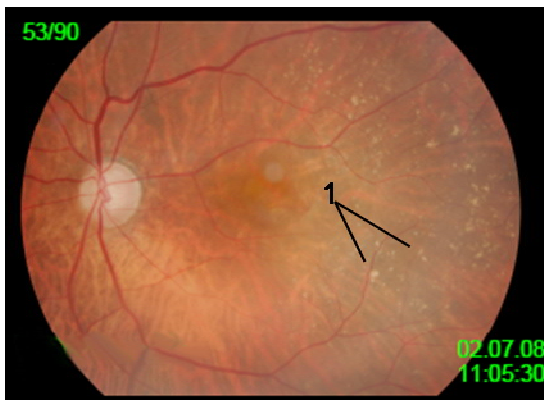


Figura 18 Retinografia OE centrada à mácula. São visíveis alterações pigmentares maculares, e também múltiplos e pequenos drusens moles amarelo claro (1), com margens definidas, temporal e superiormente à zona macular.

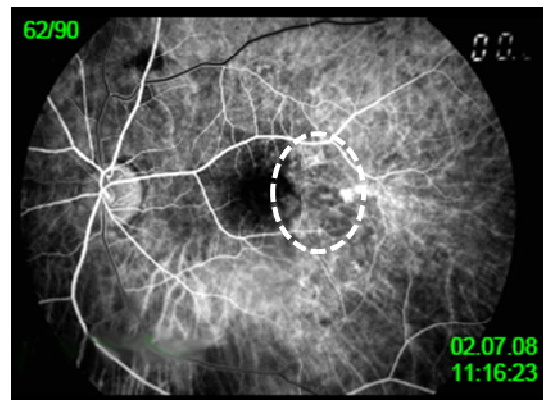


Figura 17 Angiograma inicial OE. Nesta fase da angiografia, verificam-se hiper e hipofluorescências irregulares.

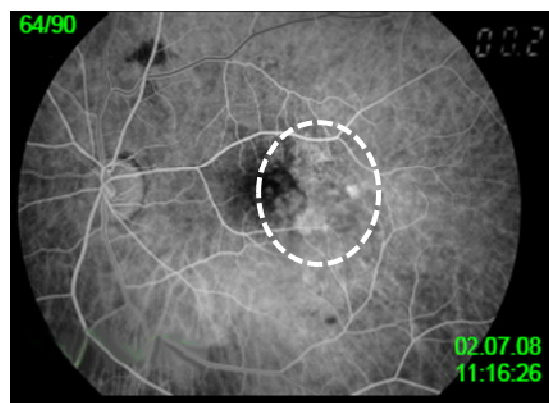
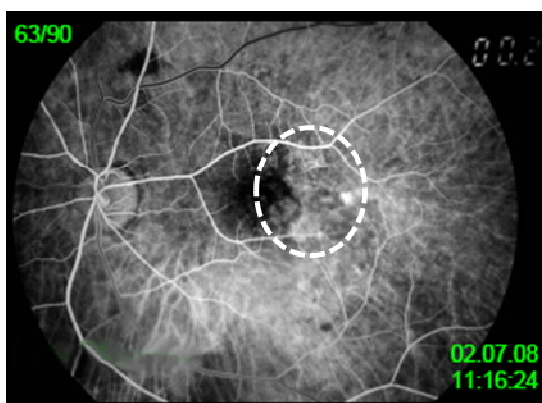


Figura 19 As zonas de hiperfluorescência começam a ganhar definição, temporalmente à mácula, maior na foto à direita (circulo).

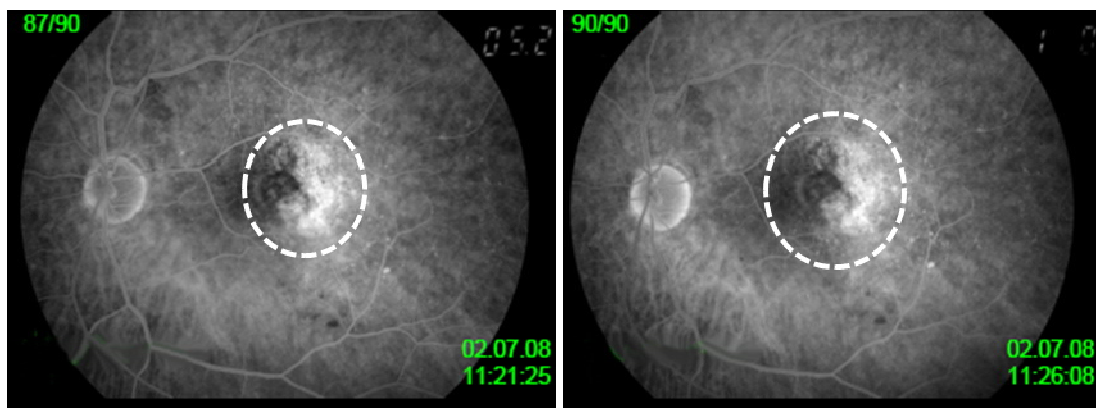


Figura 20 Marcada, crescente e tardia hiperfluorescência por exsudação (figura à direita e à esquerda - círculo). Impregnação tardia de lesão macular (círculo maior) mostrando alterações do EPR. Membrana fibrovascular macular. Quadro compatível com DMRI neovascular ou exsudativa.



Angiografia Fluoresceínica 9 meses após tratamento.



Figura 21 Retinografia OD, mostrando a mesma lesão de cor amarelo-clara envolvendo o pólo posterior ao nível da mácula. Sem alterações aparentes em relação à anterior **Fig 15**. Hipótese de proliferação fibrosa na área de neovascularização subretiniana.

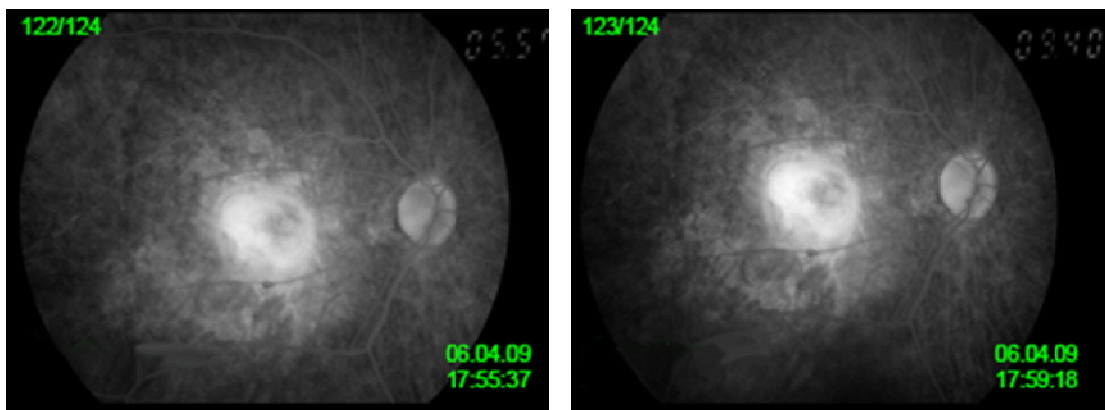


Figura 22 Angiografias fluoresceínicas (AF) do OD do mesmo paciente em diferentes momentos. Continuam evidentes as alterações pigmentares. Área macular com focos de hiperfluorescência que aumentam durante o exame e mais extensa do que no exame da **Fig. 16**. Quadro compatível com DMRI e neovascularização coriorretiniana.

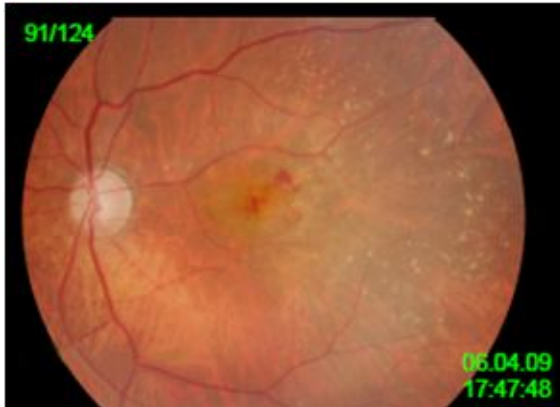


Figura 24 Retinografia OE centrada à mácula. São visíveis alterações pigmentares maculares, e também múltiplos e pequenos drusens amarelos, com margens definidas, em maior número comparando com **Fig 18**. Visível hemorragia superficial na zoa macular.

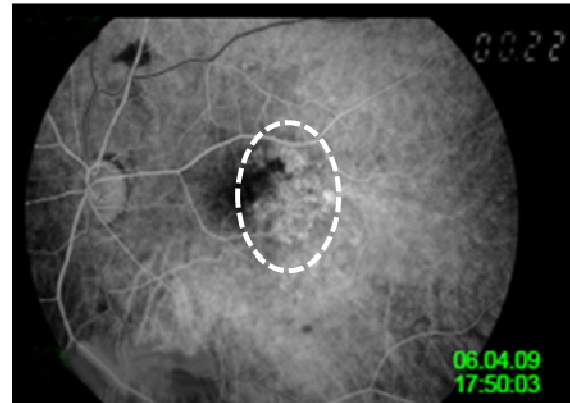


Figura 23 Angiograma inicial OE. Área de marcada hiperfluorescência na zona macular.

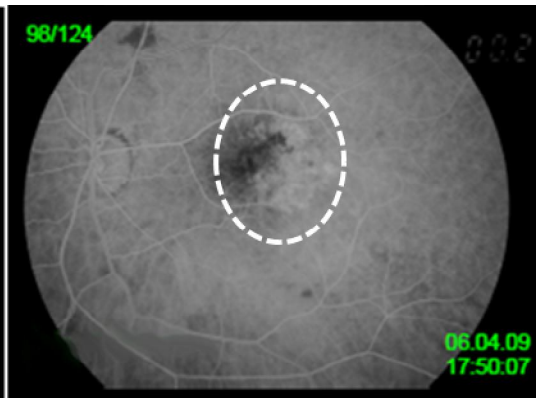


Figura 25 As zonas de hiperfluorescência ganham definição, temporalmente à mácula, maior na imagem à direita.

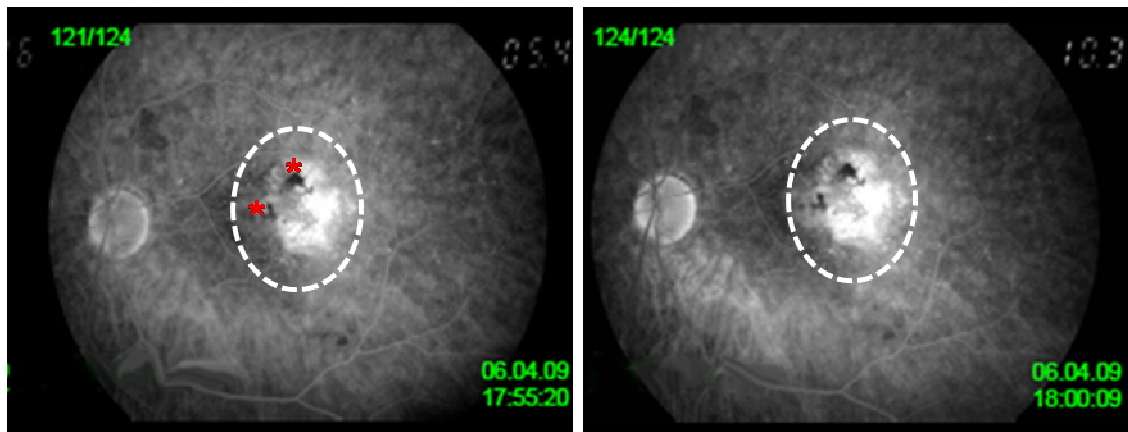


Figura 26 As hemorragias (asterisco) permaneceram em estado de hipofluorescência durante toda a angiografia. Do angiograma da esquerda para a direita, a zona da neovascularização cresce em fluorescência, exsudação.



DISCUSSÃO

Com base na anamnese e exame geral, definiu-se como principais problemas do paciente: baixa de acuidade visual associada a metamorfópsias.

Consideraram-se como diagnósticos diferenciais por ordem decrescente de probabilidade: Distrofia Viteliforme fóveo-macular do adulto, caracterizada por lesões amarelas sobre a fóvea, simétricas e redondas, bilateral e fluorescência precoce do material viteliforme, com Acuidade Visual razoável em lesão que envolva o centro da fóvea. Coriopatía Serosa Central (CSC), característica em pacientes jovens, com ausência de *drusens*, ausência de hemorragia, Vasculopatia Coroidal Polipoidal, mais comum em pacientes negros, tem localização multifocal, e morfológicamente associada com numerosos descolamentos do EPR; Macroaneurisma, tipicamente unilateral, Melanoma da coróide ou hemangioma da coróide, massa pigmentada com fase tardia da AF mostrando o vazamento do corante dos vasos tumorais; Condições inflamatórias, típicas em doenças sistémicas.

Definida a linha de acção entre exames complementares e possível diagnóstico de DMRI, colocou-se a provável hipótese estarmos perante uma situação de DMRI exsudativa.

Em relação ao quadro da patologia no OD, acredita-se que corresponda a um estado de evolução de DMRI exsudativa com neovascularização clássica que resolveu e originou uma zona de tecido fibroso e cicatricial disciforme e irreversível. A cicatriz disciforme representa o estadió final da DMRI exsudativa.

A situação do OE corresponderá clinicamente a dois tipos de neovascularização: neovascularização clássica, pela zona macular de fluorescência precoce que intensifica nos tempos tardios da AF e, com um aspecto de elevação acinzentada da retina, possível visualizar na Fundoscopia. A parte de neovascularização oculta, evidenciada pela presença de hemorragia (a preto na AF) e exsudados, registou difusão tardia e mal definida do corante.

O uso de *bevacizumab*, nome comercial (*Avastin*), é um fármaco que bloqueia a acção do VEGF e está relatado no tratamento da degeneração



macular, onde a sua administração intravenosa produziu uma significativa redução na espessura da retina. Como a neovascularização subretiniana provoca a desagregação da barreira hemato-retiniana, é inevitável que a substância injectada no olho apareça na circulação sistémica, onde parece ser importante para inibir as funções fisiológicas do VEGF.

A experiência mostra que quando as células do epitélio pigmentar da retina (EPR) começam a enfraquecer por falta de alimentação (uma condição chamada "isquémia"), o VEGF entrar em acção com o objectivo de desenvolver a neovascularização, o que provocará cicatrização macular com eventual perda de visão.

Uma das razões para uma prudência que pode parecer excessiva para alguns é a possibilidade de que os inibidores do VEGF poderem eventualmente causar atrofia da retina. Os tratamentos anti-VEGF consistem na injeção intravítrea de VEGF que inibem o crescimento de neovasos. Actualmente, existem três substâncias no mercado que visam o tratamento: *Macugen*®, *Lucentis*® e *Avastin*®. Os anti-angiogénicos actuam com o objectivo da resolução da neovascularização, evitando as hemorragias da retina. O grande interesse destes tratamentos é que no início dos estudos revelam casos de recuperação visual. O problema é o alto preço e a frequente necessidade de reinjeção. Estuda-se também a utilidade de sua combinação com outras terapias, especialmente terapia fotodinâmica.

O facto de se ter registado uma pioria de AV após a segunda sessão de injeção intravítrea de *bevacizumab* pode dever-se à condição própria de evolução da doença ou então, à dessensibilização do organismo à substância de tal ordem que ele perde a sua eficácia ao longo do tempo, um fenómeno conhecido como taquifilaxia. Fenómeno que poderá ter acontecido com o paciente relatado, para além da terapia fotodinâmica com *Visudyne* a que havia sido sujeito em 2007. Acredita-se que o facto de o paciente ser pseudofáquico tenha um peso de pouca expressão na evolução da doença, estando de acordo com o estudo de AREDS, que postula isso mesmo.

A administração da triancinolona, um corticóide, deverá estar relacionada com o significativo edema macular presente no OE.



Uma vez estabilizada a doença é recomendada a avaliação do paciente em condição de baixa visão: meios ópticos, electrónicos e *software* que poderão melhorar a visão e qualidade de vida de cada paciente envolvido.



CONCLUSÃO

A incidência da DMRI exsudativa aumenta rapidamente com a idade. Por outro lado, não há nada legal ou eticamente errado no facto de os médicos recomendarem o tratamento que eles acreditam ser adequado para a condição dos seus pacientes. Avastin é muito mais acessível porque é fixado para uso intravenoso, mas é injectado no olho em pequenas doses em que cada frasco pode fornecer 30 doses diz o Dr. *Chaum. Genentech* que se opôs ao uso *off-label* do Avastin, e advertiu os oftalmologistas que existe um maior risco de acidente vascular cerebral. No entanto, o aumento do risco vascular cerebral foi observado na dose terapêutica para pacientes com cancro, que é 400 vezes maior do que a dose utilizada para tratar a DMRI. A dura realidade é que a DMRI é uma doença progressiva cujo melhor tratamento é a prevenção. É indicação da terrível consequência da DMRI (cegueira na idade avançada) que os pacientes e os médicos sustentem o regime terapêutico (injecção intravítrea no olho em cada 4-6 semanas) de fármacos que lhes permitam uma melhor qualidade e segurança de vida, nesta ainda, incurável condição.

Concordando com o estudo de Kanai et al, que afirma existir uma diminuição da espessura macular para além da região foveal à medida que envelhecemos, a espessura macular de facto, diminui com a idade^[1]. Para além disso, a espessura retiniana também não é uniforme ao longo da mácula; ou seja uma espessura de 270 μm pode ser considerada normal para um paciente de 30 anos na região nasal, mas pode ser um indicativo de edema macular num paciente com 70 anos.

Os riscos do *bevacizumab* implicaram um consentimento informado por parte do doente. Esta situação esteve em concordância com a Declaração de Helsínquia: como este fármaco não foi aprovado em aplicação intravítrea no tratamento da DMRI, os pacientes foram informados em relação à natureza *off-label* do tratamento e, desconhecimento em relação à eficácia randomizada.

De facto em relação ao paciente interveniente neste estudo, não se sabe se tinha historial familiar positivo, se era fumador, apenas que tinha DMRI diagnosticada. Qual será a relação entre a exposição ao tabaco e a incidência de DMRI, entre que idades? Até que ponto terapêuticas sem sucesso



influenciam o tratamento anti-angiogénico? É importante começar o tratamento o mais rapidamente possível após aparecimento do vazamento dos vasos sanguíneos. A chave está na detecção precoce: os pacientes com degeneração macular devem criar o hábito de verificar a visão de cada olho diariamente e ter regularmente visitas de acompanhamento com os médicos oftalmologistas, pois o contínuo extravasamento de sangue e fluidos destrói a mácula e causa uma perda visual adicional. A visão torna-se distorcida e borrada e, com a formação de um denso tecido cicatricial, a visão central pode ser severamente condicionada.

Uma vez estabilizada a doença é então recomendada a avaliação do paciente em condição de baixa visão: meios ópticos, electrónicos e *software* que poderão melhorar a visão e qualidade de vida de cada paciente envolvido.



BIBLIOGRAFIA

1. Liesegang, Thomas J.; Skuta, Gregory L; Oklahoma, Canton, Louis B.; "BASIC AND CLINICAL SCIENCE COURSE" *Retina and Vitreous*. American Academy of Ophthalmology. The Eye M.D. Association. 2004/2005. Capítulo 12.
2. Liggett, Peter E.; Mieler, William F.; Quiroz-Mercado, Hugo; Jager, Rama D.; Tano, Yasuo. "AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION". Lippincott Williams & Wilkins (LWW). ISBN 0781738997. 1ª Edição. 2009. Pág. 50-70.
3. Joeres, Sandra; Kaplowitz; BS, Kevin ; Brubaker, Jacob W.; Updike, Paul G. Collins, Allyson T.; Walsh, Alexander C.; Romano, Peggy W.; Sadda, Srinivas R. "QUANTITATIVE COMPARISON OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AFTER PEGAPTANIB OR BEVACIZUMAB IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION". *American Academy of Ophthalmology*. Elsevier Inc. *Ophthalmology*2008; 115:347-354.
4. Lang, Gerhard K; Amann, J.; Gareis, O.; Lang, Gabriele E.; Recker, Doris; Sprual, C. W.; Wagner, P.; "OPHALMOLOGY". Thieme Stuttgart. New York 2000. Capítulo 12.4.5.
5. Jalkh, Alex E.; Celorio, Jose M.; Arzabe, Carlos W.; "ATLAS OF FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY". W. B. Saunders Company. 1993. Pgs 59-73.
6. Apple, D.; Rabb, M.; "OCULAR PATHOLOGY – CLINICAL APPLICATIONS AND SELF-ASSESSMENT", USA: Mosby-Year Book.1998.



7. Kanski, Jack J.; "OFTALMOLOGIA CLÍNICA". Abordagem sistemática. Rio Med Livros Lda. 2004. Pags. 407-443.

8. GUPTA, V. Atlas –Optical Coherence Tomography of Macular Diseases, Índia: Taylor&Francis. 2004.

9. CORREIA, J.; "CLÍNICA DAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS DA MÁCULA, RETINA E COROIDEIA". Porto: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.1996.

10. Optometry and Vision Science. Volume 86, n. ° 7, Julho 2009.

11. AMD org. Types of AMD.