Atualização no diagnóstico e tratamento da degeneração macular relacionada à idade

Highlights on age-related macular degeneration diagnosis and treatment

LUCIANO P. BELLINI – Especialista com Fellowship completo. Doutorado na UFRGS.
ANDRÉ MORAES FREITAS – Especialista com Fellowship completo. Preceptor do Setor de Retina da ISCMPA.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

✉ Endereço para correspondência:
Luciano P. Bellini
Rua Vitor Meireles, 211/701
90430-160 Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 9239-2776
anopbellini@yahoo.com.br

RESUMO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) representa a principal causa de cegueira legal em pacientes idosos no mundo ocidental. O presente artigo revisa os principais avanços no diagnóstico e tratamento da DMRI, servindo de auxílio para a atualização da comunidade médica quanto a esta doença.

UNITERMOS: Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), Diagnóstico, Tratamento, Revisão, Cegueira.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of legal blindness in the elderly in the Western world. In this regard, to promote the medical education about this disease, we present a review of AMD diagnostic and therapeutic approaches.

KEYWORDS: *Age-Related Macular Degeneration (AMD), Diagnosis, Treatment, Review, Blindness.*

INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença progressiva que acomete a mácula (região central da retina), podendo levar a severo comprometimento da acuidade visual (AV), nos seus estágios mais avançados. A DMRI representa a terceira maior causa mundial de cegueira, sendo a principal causa de cegueira legal em pacientes com 65 anos ou mais no mundo ocidental (1-4). A prevalência e a incidência da DMRI aumentam com a progressão da idade, atingindo uma incidência cumulativa de 8% (em 15 anos de seguimento) em pacientes com 75 anos ou mais (5, 6). Esses dados nos remetem ao grande impacto desta doença no âmbito da saúde pública, adquirindo especial relevância com o crescente aumento da longevidade verificado nas últimas décadas. Assim, o presente artigo visa a revisar os avanços quanto ao diagnóstico e tratamento da DMRI, a fim de ampliar os conhecimentos da comunidade médica a este respeito.

CLASSIFICAÇÃO

A DMRI pode ser classificada em dois grandes grupos: a DMRI seca (sem neovascularização) e a DMRI exsudativa (neovascular). Embora a DMRI seca represente cerca de 80% de todos os diagnósticos de DMRI, a forma neovascular responde por 80% dos casos de perda significativa da visão associada a esta doença (7,8).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As reações fotoquímicas originadas na retina e no epitélio pigmentar da retina (EPR) tornam estas estruturas altamente suscetíveis aos danos causados pelo estresse oxidativo. O processo de oxidação gera moléculas instáveis, chamadas radicais livres, os quais são altamente reativos com os tecidos oculares subjacentes. Assim, cogita-se que tais processos de oxi-redução podem estar envolvidos na gênese da DMRI.

A perda da visão na DMRI ocorre em conseqüência da disfunção dos fotorreceptores, a qual pode estar relacionada com a atrofia geográfica (AG) ou com a neovascularização coroidiana (NC). Na AG ocorre atrofia da rede coriocapilar e do EPR a ela associado. Já na NC, os neovasos da coriocapilar rompem a membrana de Bruch e o EPR, invadindo a retina, onde podem sangrar e exsudar, o que justifica o nome DMRI exsudativa. Por último, nos estágios tardios da doença, forma-se um tecido fibroso (cicatriz) na região macular, com o conseqüente decréscimo da visão central.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da DMRI é feito inicialmente pelo exame de fundo de olho, idealmente com técnica de biomicroscopia da mácula. Em 1995 o *International Epidemiological Age-Related Maculopathy Study Group* (9) estabeleceu alguns critérios para definição de DMRI inicial, que até hoje são

Recebido: 8/6/2008 – Aprovado: 1/8/2008

14-210-Atualização no diagnóstico e tratamento.pmd 204 15/10/2008, 11:01

utilizados em estudos epidemiológicos. Segundo este estudo, a DMRI inicial é uma desordem degenerativa que acomete indivíduos com mais de 50 anos de idade, caracterizada pela presença de drusas moles (Figura 1), associadas a áreas de hiperpigmentação ou hipopigmentação do EPR. Drusas são pequenos depósitos de coloração amarela, situados abaixo do EPR, resultantes do acúmulo de restos do metabolismo celular da retina (10). Nos estágios tardios da DMRI seca, por sua vez, podem ocorrer áreas de AG do EPR (Figura 2).

Já a membrana neovascular da DMRI exsudativa, oftalmoscopicamente, se apresenta como uma lesão arredondada, de tamanho variável, de coloração cinza ou esverdeada (11). Esta membrana pode estar associada com a presença de sangue, lipídios subretinianos (Figura 3) e descolamento da retina sensorial (11).

Além dos achados oftalmoscópicos, o diagnóstico clínico é corroborado pela ocorrência de baixa da acuidade visual. Os pacientes com a forma seca inicialmente apresentam sintomas leves, com mínimo borramento da AV e alteração na percepção de contraste. Com o passar do tempo, as áreas de atrofia do EPR podem progredir, levando a baixa visual acentuada com escotoma central. Já os pacientes com a forma exsudativa apresentam diminuição da AV com velocidade de progressão variável. Nos casos de membranas neovasculares sub-retinianas hemorrágicas, por exemplo, a diminuição da AV costuma ocorrer de forma aguda (12). Por outro lado, em alguns casos de membranas ocultas, pode haver diminuição relativamente lenta da AV.

Também são muito comuns as queixas de escotomas centrais absolutos, metamorfopsias e dificuldades para a leitura. O teste com a grade de AMSLER (Figura 4) ajuda na detecção de escotomas e metamorfopsias (13). Embora a DMRI seja uma doença bilateral, ela pode ser assimétrica. Por esta razão, o teste com a grade de AMSLER deve ser feito para cada olho separadamente.

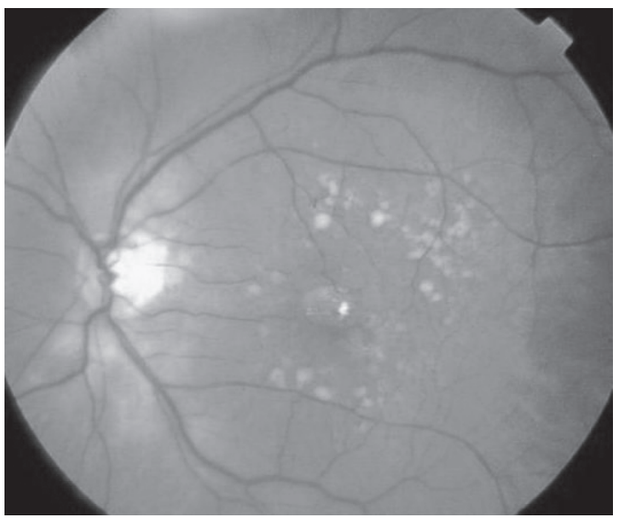


Figura 1 – Drusas na região macular.

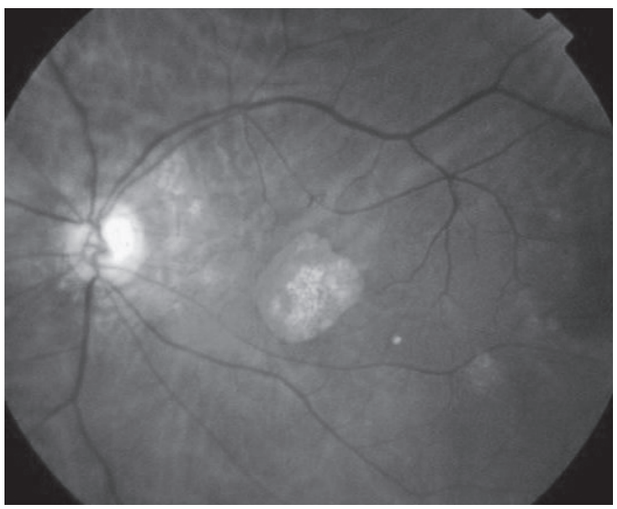


Figura 2 – Atrofia geográfica na região macular.

Exames complementares

Os principais exames complementares que auxiliam no diagnóstico, classificação e controle evolutivo são a angiografia fluorescente (AF), a videoangiografia digital com indiocianina verde (VDIV) e a tomografia de coerência óptica (OCT).

A AF, realizada com o contraste de fluoresceína sódica, surgiu na década de 60, e, durante três décadas, estabeleceu os parâmetros de diagnóstico, classificação e tratamento da DMRI. A AF é capaz de demonstrar alterações atróficas do EPR e membranas neovasculares. As membranas neovasculares sub-retinianas da DMRI têm uma variada gama de apresentações à AF, manifestando-se, de uma forma geral, como lesões hiperfluorescentes que provocam vazamento de contraste no decorrer do exame (Figura 5) (14).

A VDIV é um exame que utiliza o contraste indocianina verde, a qual possui propriedades diferentes da fluoresceína sódica. Este exame permite um estudo mais detalhado da anatomia da coróide, auxiliando na avaliação e delimitação de membranas neovasculares classificadas como ocultas pela AF (14,15).

Já na última década, o exame de OCT tornou-se um complemento mui-

14-210-Atualização no diagnóstico e tratamento 205 15/10/2008, 11:01

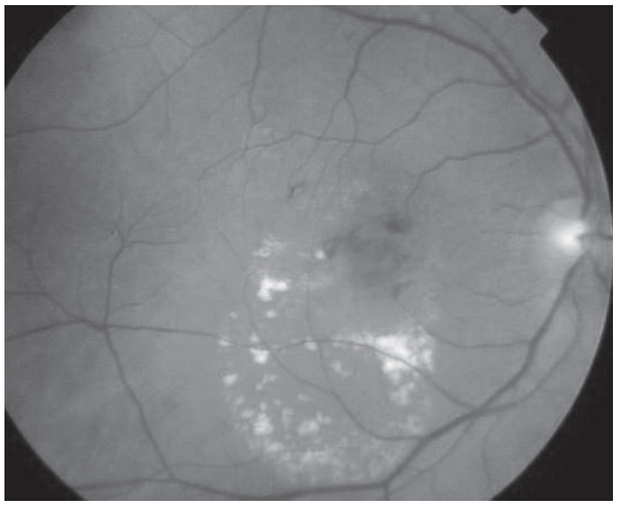


Figura 3 – Membrana neovascular com hemorragias e exsudatos sub-retinianos.

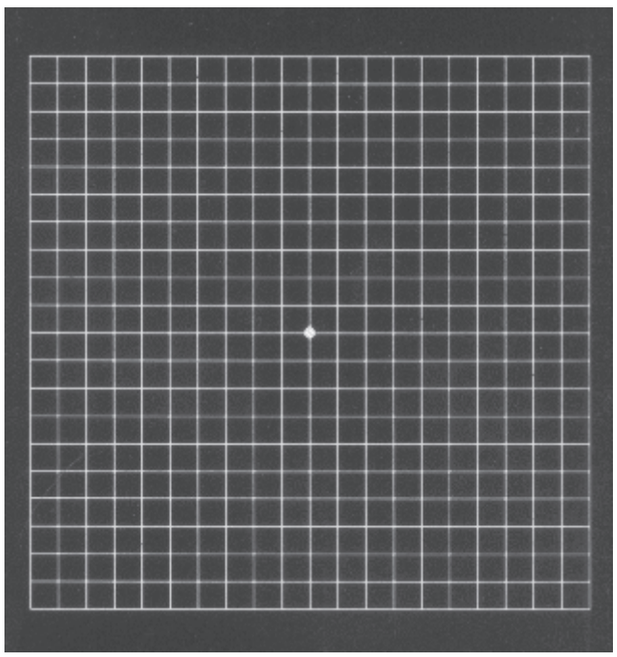


Figura 4 – Grade de Amsler. O paciente deve segurar a folha com este padrão quadriculado a uma distância de aproximadamente 35 cm, fixando o olhar no ponto central, a fim de identificar possíveis distorções ou manchas nas linhas que o cercam.

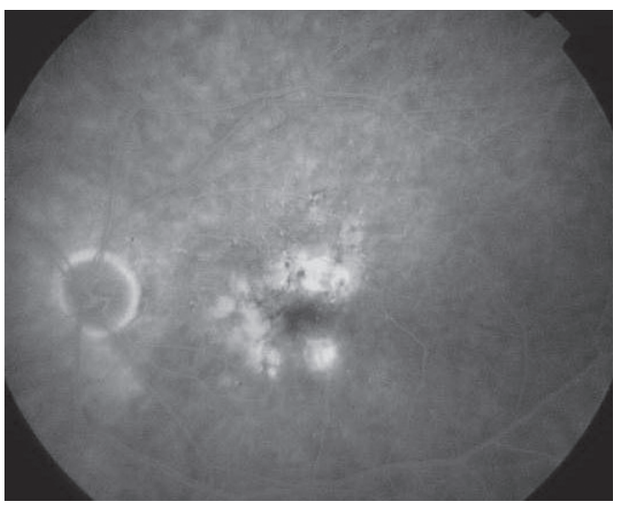


Figura 5 – Angiografia fluorescente de um caso de DMRI exsudativa. Observar vazamento de contraste na região macular com o decorrer do exame.

to útil na identificação de alterações da coróide e da retina em casos de DMRI. Este exame permite a obtenção de imagens de cortes transversais da retina, com resolução de até 3 μm nos aparelhos mais modernos. O OCT é eficaz na identificação e quantificação com medidas objetivas de fluidos intra ou sub-retinianos, e alterações da espessura retiniana (Figura 6). Também permite a identificação de drusas e alterações atróficas do EPR (16).

TRATAMENTO

Formas leves

Alguns estudos sugerem que, nas formas leves da DMRI, a suplementação alimentar com substâncias antioxidantes (ex: ácido ascórbico, α-tocoferol e carotenóides) possa trazer benefícios, diminuindo a progressão da doença para as formas mais avançadas (17, 18). Um dos mais importantes destes estudos é o AREDS – *Age Related Eye Disease Study* (18), o qual revelou que a combinação de 500 mg de Vitamina C, 400 UI de Vitamina E, 15 mg de betacaroteno, 80 mg de óxido de zinco e 2 mg de óxido cúprico, diminuiu o risco de progressão para a forma avançada da DMRI.

Formas avançadas

Até a década de 1980, não havia, praticamente, nenhum tratamento satisfatório para a DMRI neovascular. Estudos iniciados naquela década, contudo, revelaram resultados favoráveis por meio da fotocoagulação com LASER em lesões pequenas bem delimitadas que poupassem a área foveal (19, 20). Porém, os resultados eram ainda pobres nos casos de comprometimento foveal, devido ao risco de decréscimo da visão após o tratamento. Na década seguinte, surgiu uma nova modalidade de LASER, chamada terapia fotodinâmica com verteporfirina (substância foto-sensível), a qual ficou conhecida mundialmente por PDT, sua sigla em inglês. O PDT trouxe uma

14-210-Atualização no diagnóstico e tratamento.pmd 206 15/10/2008, 11:01



Figura 6 – Tomografia de coerência óptica (OCT) revelando uma membrana neovascular sub-retiniana com fluido sub-retiniano.

nova perspectiva de tratamento para portadores de lesões subfoveais, demonstrando menor progressão da perda visual e redução dos casos de cegueira legal (21, 22). Contudo, apesar do comprovado benefício do PDT nas lesões de padrão angiográfico predominantemente clássico, o mesmo não foi igualmente verificado para lesões de outros subtipos (23).

Assim, as limitações do tratamento com o PDT abriram espaço para novas pesquisas, que levaram ao desenvolvimento, nos últimos anos, de drogas com propriedades antiangiogênicas, as quais vêm apresentando resultados animadores nos casos de DMRI exsudativa (24-26). Dentre tais drogas, podemos mencionar o ranibizumab, o qual inibe a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, na sigla em inglês), combatendo, assim, a neovascularização coroidiana (24). Comparado com o PDT, o ranibizumab apresentou resultados superiores, quanto ao ganho ou manutenção da acuidade visual (AV) em pacientes com DMRI exsudativa predominantemente clássica (24). Outra droga antiangiogênica testada na DMRI é o pegaptanib, o qual apresentou bom perfil de segurança, sem inflamação ocular significativa (27). Além destas, o bevacizumab também demonstrou resultados positivos na DMRI neovascular, com redução da espessura retiniana e melhora da AV (28).

Já a associação do PDT com drogas antiangiogênicas parece ter ação sinérgica, reduzindo a freqüência de retratamentos e melhorando os resultados quanto à visão (24-26, 29, 30). Assim, tais estudos sugerem que esta associação de tratamentos (PDT com drogas antiangiogênicas) talvez seja a abordagem terapêutica mais eficaz disponível nos dias atuais para os casos de DMRI exsudativa.

COMENTÁRIOS FINAIS

O aumento da longevidade verificado nas últimas décadas reforça a necessidade de maior atenção à DMRI, uma vez que esta representa a principal causa de cegueira em pacientes acima dos 65 anos, com conseqüente impacto na qualidade de vida dos mesmos, podendo levar à depressão em alguns casos. Neste sentido, o melhor entendimento da DMRI é de grande interesse da comunidade médica em geral, especialmente de geriatras, internistas, psiquiatras, médicos comunitários e oftalmologistas.

Em nossa revisão, verificamos que houve considerável progresso no diagnóstico da DMRI, em especial devido ao advento do OCT. Da mesma forma, também observamos grande evolução nas modalidades terapêuticas, impulsionadas, principalmente, pelos resultados promissores dos agentes antiangiogênicos. Assim, o presente artigo revisa os principais avanços no diagnóstico e tratamento da DMRI, servindo de auxílio para a atualização médica quanto a esta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein R, Klein BE, Lee KE, et al. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol 2006; 142:539-49.
2. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122:477-85.
3. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The FraminghamEye Study. I. Outline and major prevalence findings. Am J Epidemiol 1977; 106:17-32.
4. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. Arch Ophthalmol 1998; 116:653-8.
5. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration – The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2007; 114:253-62.
6. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of agerelated macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122:564-72.
7. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology 2001; 108:697-704.
8. Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, et al. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration: visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. Arch Ophthalmol 1986; 104:702-5.
9. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol 1995; 39(5):367-74.
10. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. Surv Ophthalmol. 1999; 44(1):1-29.

14-210-Atualização no diagnóstico e tratamento 207 15/10/2008, 11:01

11. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 1988; 32(6):375-413.
12. Cugati S, Cumming RG, Smith W, Burlutsky G, Mitchell P, Wang JJ. Visual impairment, age-related macular degeneration, cataract, and long-term mortality: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 2007; 125(7):917-24.
13. Isaac DL, de Avila MP, Cialdini AP. Comparison of the original Amsler grid with the preferential hyperacuity perimeter for detecting choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Arq Bras Oftalmol 2007; 70(5):771-6.
14. Ávila MP. Tese de Doutoramento. Universidade Federal de Minas Gerais. Neovascularização sub-retiniana. Contribuição ao Estudo Angiográfico e à Terapêutica da Degeneração Macular Relacionada à Idade, 1997.
15. Mauget-Faÿsse M. Indocyanine green angiography and occult neovascularization in age-related macular degeneration. J Fr Ophtalmol 2001; 24(4):401-10.
16. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al: Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2003; 121(5):695-706.
17. Sarracarbassa, PD. Vitaminas e antioxidantes na degeneração macular relacionada à idade. Arq Bras Oftalmol. 2006; 69(3):443-5.
18. Aged-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and visual loss. AREDS report n.8. Arch Ophthalmol. 2001; 119(10):1417-36.
19. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1990; 108:816-24.
20. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993; 111:1200-9.
21. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Arch Ophthalmol 1999; 117:1329-45.
22. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfirin: two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2. Arch Ophthalmol. 2001; 119:198-207.
23. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in agerelated macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131:541-60.
24. Blick SK, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab. Drugs. 2007; 67(8):1199-206.
25. Schmidt-Erfurth UM, Pruente C. Management of neovascular age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2007; 26(4):437-51.
26. Bradley J, Ju M, Robinson GS. Combination therapy for the treatment of ocular neovascularization. Angiogenesis. 2007; 10(2):141-8.
27. Macugen AMD Study Group, Apte RS, Modi M, Masonson H, Patel M, Whitfield L, Adamis AP. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2007; 114(9): 1702-12.
28. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2007; 27(4):439-44.
29. Zuluaga MF, Mailhos C, Robinson G, Shima DT, Gurny R, Lange N. Synergies of VEGF inhibition and photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48(4):1767-72.
30. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results. Am J Ophthalmol. 2008; 145(5):862-74.

14-210-Atualização no diagnóstico e tratamento 208 15/10/2008, 11:01