

A degenerescência macular da idade é uma doença degenerativa, progressiva e crônica, associada ao envelhecimento, que afeta gradualmente a visão central

Degenerescência macular da idade

DATA 2023-04-20 AUTOR Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença degenerativa, progressiva e crônica, associada ao envelhecimento, que afeta gradualmente a visão central. A DMI é caracterizada pelo aparecimento de alterações progressivas que afetam a mácula. Esta é a zona da retina onde existe maior capacidade de discriminação visual, permitindo obter imagens focadas e uma visão detalhada.

A DMI representa um problema de saúde global, com impacto significativo na autonomia e qualidade de vida dos afetados.¹ É a principal causa de perda irreversível da visão nos países ocidentais em indivíduos com mais de 60 anos.²

Os estudos epidemiológicos estimam valores de prevalência de 0,2% a 5,4% em pessoas entre 60 e 85 anos, e de 12% a 30% nos maiores de 85 anos.^{2,3} As populações caucasianas são mais propensas ao seu desenvolvimento.¹ Se existe DMI num olho, há maior probabilidade de ser afetado o outro.^{1,4-6} A idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DMI.^{2,4,5,7} Outros **fatores de risco** têm sido identificados:

- Genéticos.^{3,4} É mais provável sofrer DMI se existirem antecedentes familiares.^{1,3,8-11} O risco aumenta com alterações em genes específicos.^{7,12}
- Tabagismo.^{1,5,6} É o fator ambiental mais importante.^{3,5,6} Causa dano oxidativo, diminuindo a quantidade de oxigénio que chega à retina, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da DMI.¹
- Exposição solar prolongada (radiação ultravioleta). Lesões oculares cumulativas poderiam aumentar o risco de DMI.¹
- Hipertensão arterial.^{2,4,6,11} Diminui o fluxo de oxigénio na retina, causando dano oxidativo.¹
- Obesidade.^{1,3,6,8} Pode aumentar a possibilidade de agravamento da DMI.⁷
- Dietas hiperlipídicas. Alimentos com alto índice glicémico e dietas pobres em antioxidantes e vegetais de folhas verdes.^{1,2}

Também referidos: hiperlipidemia,^{6,11} história de doença cardiovascular,^{3,7,10} hipermetropia, diabetes,^{3,11} ou exposição à luz azul.¹²

O envelhecimento ocular é acompanhado de depósitos brancos ou amarelados de material extracelular sob o epitélio pigmentado da retina, conhecidos como drusas.^{1,2,5,12} São geralmente o primeiro sinal de DMI, surgindo antes de que a função visual seja significativamente afetada. Levam ao espessamento e diminuição da permeabilidade da membrana, obstruindo o transporte de nutrientes para a retina e a troca de resíduos para a coróide. Isto,

combinado com alterações neurodegenerativas nos fotorreceptores, resulta em anomalias pigmentares.⁵

Têm sido propostas diversas **classificações** para a DMI, sendo descritos tradicionalmente dois tipos: DMI atrófica (seca) e DMI neovascular ou exsudativa (húmida).

Uma classificação mais atual da DMI define três estágios de acordo com a gravidade:

- DMI precoce: drusas de média dimensão (>63 e ≤125 µm) e ausência de alterações pigmentares;
- DMI intermédia: drusas grandes (>125 µm) e/ou qualquer alteração pigmentar que possa relacionar-se com DMI;
- DMI avançada: com atrofia (DMI atrófica) - e/ou formação de novos vasos - (DMI neovascular).^{1,3,7,12}

A DMI atrófica (seca) é a forma mais comum de DMI (85%-90% dos afetados).^{1,9,12} Refere-se à presença de drusas na doença inicial ou intermediária e também à variante atrófica com atrofia geográfica como característica principal.² Na forma avançada, a atrofia geográfica na mácula envolve a fóvea e pode levar à perda progressiva e permanente da visão.^{2,12} Acredita-se que a DMI seca avançada se deva em parte a danos inflamatórios e degenerativos que levam à subsequente perda de fotorreceptores.² A acuidade visual periférica é mantida.^{6-8,12}

As formas precoces ou intermédias têm um prognóstico mais favorável.^{1,8} A DMI seca progride lentamente ao longo de anos.⁶⁻⁸ Costuma afetar ambos os olhos, mas a progressão pode não ir ao mesmo ritmo.¹ A sua principal complicação é a progressão para DMI húmida.^{1,2,7,12} Também pode existir sobreposição de características atróficas e neovasculares.²

A DMI neovascular (húmida, exsudativa) é a forma mais comum de DMI avançada,^{1,2} estando associada a uma perda da visão muito rápida.⁶ Caracteriza-se pelo desenvolvimento anómalo de neovascularização na coróide.^{1,6,10} Os novos vasos são muito frágeis e podem originar hemorragia e exsudação de líquido na retina,^{1,2,12} causando finalmente fibrose e perda permanente da visão na ausência de tratamento.² Pode afetar a visão central num intervalo relativamente curto.^{1,8,12}

A patogénese da DMI húmida envolve o recrutamento de células imunes para a mácula lesada e a secreção de citocinas pró-inflamatórias e pró-angiogénicas, particularmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),⁷ diretamente implicado no desenvolvimento de neovascularização.^{1,12} Estimula a proliferação e migração de células endoteliais e leva à angiogénese e aumento da

Degenerescência macular da idade

DATA 2023-04-20 | AUTOR Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

permeabilidade vascular,^{2,5} facilitando o extravasamento de componentes do plasma sanguíneo para o parênquima da retina.⁶ A DMI húmida representa cerca de 10% a 20% dos casos de DMI,⁸ sendo responsável por cerca de 90% da perda grave da visão central associada à DMI.⁵

Os **sintomas e sinais** mais frequentes de DMI são: agudeza visual diminuída (progressiva na DMI atrófica e brusca na neovascular), diminuição da visão a cores, escotoma (mancha fixa na visão central), diminuição da sensibilidade ao contraste, metamorfopsias (perceção alterada ou distorcida dos objetos, vendo as linhas retas como onduladas ou distorcidas). As metamorfopsias têm um início rápido na DMI exsudativa.¹²

As lesões maculares frequentemente passam despercebidas nas fases iniciais devido a mecanismos compensatórios do olho não afetado, ou porque os sintomas são atribuídos ao envelhecimento.⁹ Por este motivo, a deteção precoce é essencial para controlar a progressão.^{1,9} As pessoas com mais de 55 anos de idade devem fazer exames oftalmológicos de rotina.²

No **diagnóstico** podem ser usados vários exames: testes de acuidade visual, exame de fundo de olho dilatado, tomografia de coerência ótica, angiografia com fluoresceína, angiografia, autofluorescência e ultrassonografia.⁸

A grelha de Amsler deteta alterações na visão, central⁷ como pequenos escotomas e metamorfopsias.^{1,12} É útil no diagnóstico precoce e no seguimento, que pode ser realizado pelo próprio doente para detetar progressão na doença.^{2,8} Consiste numa grelha de 10 cm de lado formando quadrados de 5 mm com um ponto preto na parte central. O teste é realizado olhando para o ponto central com o outro olho tapado, desde uma distância confortável (cerca de 30 cm) e com óculos de leitura, se usados. Há evidência de lesão se as linhas nas proximidades do ponto parecem onduladas, ou se desaparecem.⁹

O exame do fundo do olho com dilatação é essencial para identificar drusas no início da DMI.^{1,12} A oftalmoscopia e as retinografias ajudam a detetar os primeiros sinais.¹

A tomografia de coerência ótica é um exame não invasivo, indolor e rápido, que mostra imagens transversais das estruturas oculares por emissão de ondas de luz.¹ É atualmente de escolha para o diagnóstico e a monitorização.^{1,5}

A autofluorescência e a angiografia com fluoresceína são procedimentos de diagnóstico por imagem, que proporcionam dados sobre alterações na mácula.^{1,7}

Tratamento

Algumas evidências sugerem que certas modificações no estilo de vida são importantes para retardar o início e a progressão da DMI.¹² A cessação do tabagismo é especialmente recomendada.^{3,6,7,12} O controlo lipídico e da pressão arterial,² a manutenção de um peso saudável e a prática regular de exercício também podem ajudar a reduzir o risco.⁷ São aconselháveis mudanças na dieta,^{2,3,6} com uma alimentação que incorpore alimentos ricos em antioxidantes, como frutas e vegetais e ácidos gordos ómega-3 e ómega-6,³ presentes em peixes e em frutos secos, como as nozes.⁷ O efeito dos suplementos dietéticos é menor, com eficácia apenas em certos estágios da DMI.⁶

Atualmente, não existe um tratamento específico para a **DMI atrófica**,^{1,5,6,12} pois não se consegue reverter o dano.⁷ Contudo, encontram-se em estudo várias abordagens,^{6,7,12} como inibidores do complemento.¹² Se for diagnosticada precocemente, podem ser tomadas medidas para retardar a progressão.⁷

Tratamento da DMI neovascular

O objetivo do tratamento é impedir a perda total da visão.^{1,6} Anteriormente, a **fotocoagulação térmica com laser** era a base do tratamento,² mas tem sido associada a uma alta taxa de recorrência.⁸ Entre as suas limitações estão a ocorrência de escotoma ou a perda permanente da visão central na área tratada.² Não deve ser usada para lesões envolvendo a fóvea.¹⁰

A **terapia fotodinâmica** envolve a injeção intravenosa numa veia periférica de um corante fotossensibilizante (verteporfina) que se acumula nos tecidos neovasculares patológicos da coróide. A retenção do corante nestes tecidos é diferente da retenção nos vasos sanguíneos normais. O corante é estimulado pela luz com um comprimento de onda específico, o que provoca a destruição seletiva dos vasos patológicos, sendo preservados os saudáveis.⁸ Anda é utilizada como adjuvante em casos refratários ao tratamento anti-VEGF.^{2,12}

Atualmente, a DMI exsudativa é tratada com **fármacos anti-VEGF** administrados por injeção intravítrea.^{1,2,11} Este tratamento revolucionou a terapêutica,^{2,5,6} sendo de escolha nos casos de DMI avançada.^{2,5,10}

O primeiro fármaco anti-VEGF intravítreo foi o pegaptanib sódico,^{8,10} que foi substituído por outros com melhores resultados.¹⁰

- Ranibizumab. Fragmento de anticorpo monoclonal que neutraliza todas as formas de VEGF-A.^{2,10} Foi recentemente aprovado nos Estados Unidos num sistema implantável de administração. Porém, o seu risco de efeitos adversos parece ser superior ao das injeções mensais.¹⁰
- Bevacizumab. Anticorpo monoclonal que se liga ao VEGF-A,² e que é usado no tratamento do carcinoma metastático do cólon e reto.^{1,2,10} O seu uso intravítreo é uma utilização *off-label*,^{1,10} sendo não inferior ao ranibizumab para esta finalidade.^{2,10,12}
- Aflibercept. Proteína de fusão que bloqueia o VEGF-A e o fator de crescimento placentar que promovem o crescimento anormal dos vasos sanguíneos.¹ O aflibercept mostrou não ser inferior ao ranibizumab nos estudos.^{2,12}
- Brolucizumab. Fragmento de anticorpo monoclonal de baixo peso molecular antagonista do VEGF-A.^{10,12} Acredita-se que seja eliminado mais rapidamente.² Administrado a cada doze semanas, foi considerado não inferior ao aflibercept.¹⁰ A segurança está a ser reavaliada por relatos de eventos adversos graves, incluindo inflamação e vasculite oclusiva.^{2,10}
- Faricimab. Anticorpo que atua através da inibição do VEGF-A e da angiopoietina-2, fator adicional que pode levar à inflamação e contribuir para o desenvolvimento de neovascularização da coróide.¹⁰

Embora os riscos associados ao tratamento intravítreo sejam baixos, os eventos adversos locais incluem aumento da pressão intraocular,⁶ hemorragia subconjuntival ou vítrea,^{6,10} e endoftalmite.^{6,10,12} Podem surgir reações inflamatórias estereis e, muito raramente, descolamento da retina.⁶ A absorção sistémica dos fármacos anti-VEGF não é totalmente compreendida, existindo um risco teórico de aumento de eventos trombóticos, mas vários estudos não mostraram um risco importante.^{2,10} A nefrotoxicidade é outro potencial efeito sistémico.²

Degenerescência macular da idade

DATA 2023-04-20 | AUTOR Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

Para os vários fármacos, existem esquemas posológicos recomendados com administração periódica das injeções.¹¹ Foram surgindo estratégias de tratamento alternativas,^{5,6,10} para tentar garantir que as pessoas recebam o número ideal de injeções.⁶ Costumam ter uma fase de indução inicial (com administração mensal).⁵ O esquema “pro re nata” (PRN ou conforme necessário) envolve avaliações mensais, nas quais são administradas ou suspensas as injeções com base nos resultados dos exames. A estratégia “tratar e estender” envolve uma injeção intravítrea em cada visita, mesmo que não seja observada evolução na doença. Porém, o intervalo para a próxima visita será estendido, se a doença permanecer controlada,^{5,10} ou reduzido, em função dos resultados dos exames.⁵

Não há diferenças clinicamente significativas entre os vários fármacos.⁴ Apesar dos notáveis benefícios, nem todos os doentes respondem. As injeções intravítreas frequentes e as visitas de acompanhamento representam encargos significativos.⁵ Existem biossimilares de ranibizumab,^{10,12} e estão em estudo os de outros fármacos.¹²

A terapia génica é um tratamento promissor para a DMI exsudativa.^{12,10}

Suplemento nutricionais

Dois estudos estabeleceram o papel do uso de associações de vitaminas e oligoelementos para a prevenção da progressão da doença.^{1,2} O estudo *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) demonstrou uma redução na progressão para DMI avançada com a suplementação nutricional.^{2,3} A fórmula original incluía beta-caroteno, mas devido ao risco aumentado de cancro de pulmão em fumadores, no estudo AREDS2 este foi substituído por luteína e zeaxantina,^{1,2} carotenoides com função antioxidante encontrados naturalmente na retina.⁶ A formulação continha: vitamina C 500 mg, vitamina E 400 UI, zeaxantina 2 mg, luteína 10 mg, zinco 80 mg e cobre 2 mg.^{1,7,12} A suplementação é recomendada na DMI numa fase intermédia³ ou em pessoas com DMI avançada em um olho e doença inicial ou intermédia no outro.^{2,3}

A adição de ácidos gordos ómega-3 à formulação não aportou melhora significativa relativamente à DMI,^{1,3} mas são benéficos, por exemplo, na secra ocular.¹ Porém, numerosos estudos epidemiológicos relacionam um maior consumo de peixe (fonte de

ácidos gordos ómega-3) com um menor risco de DMI.³ Como tratamento preventivo, como já referido, deve ser recomendada uma alimentação equilibrada e saudável.⁶

Impacto na atividade diária

A DMI é uma doença altamente incapacitante, pois a perda gradual da visão central implica dificuldades subseqüentes em aspetos físicos, sociais e emocionais.³ A DMI causa dificuldades na realização de tarefas quotidianas como cozinhar, conduzir, coser ou ler. Também aumenta os acidentes domésticos, as quedas, as queimaduras ou as fraturas. Da perda de independência e da sensação de incapacidade derivam também problemas de tipo social e psicológico, com perda de autoestima e/ou depressão.¹

É importante que a pessoa aprenda a movimentar-se no domicílio e também por lugares desconhecidos,¹⁰ e consiga aproveitar ao máximo a visão de que dispõe através de reabilitação visual.

Existem ajudas óticas (por ex., filtros, lupas ou aplicações em dispositivos eletrónicos) que podem melhorar a visão.^{1,7,10} Os dispositivos inteligentes incorporam muitos recursos benéficos, como ampliação das fontes, ajuste de brilho, ditado e assistência por voz.²

Papel do farmacêutico

Como educador em saúde, o farmacêutico pode desempenhar um papel importante na promoção da saúde ocular, informando sobre a DMI e sensibilizando para a doença. Após avaliação individual das queixas referidas pelos utentes, o farmacêutico poderá encaminhar ao especialista, se necessário.¹ Pode também ajudar a identificar fatores de risco,^{8,9} proporcionar informação sobre os recursos sociais existentes,¹ e sobre os medicamentos usados, tanto ao utente como à equipa de saúde.¹⁰

Deve ser enfatizada a importância de que as pessoas diagnosticadas realizem exames oftalmológicos regulares, evitem o consumo de tabaco e mantenham uma alimentação equilibrada.³ Referir a importância da utilização regular da grelha de Amsler para verificar se há sinais que possam indicar a progressão da doença.¹⁰ É importante que as pessoas com DMI relatem qualquer novo sintoma ou alteração ao seu oftalmologista o mais rapidamente possível.⁴

Referências bibliográficas

1. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [accedido a 23-02-23] Disponível em: <https://www.farmacéuticos.com/wp-content/uploads/2021/11/2021-informe-DMAE.pdf>
2. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021 May;105(3):473-491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
3. Ruiz Moreno JM, Cabrera López f, García Layana A, García Arumí J, Arias Barquet L. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. SERV, 2016. [accedido a 23-02-23] Disponível em: https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/consenso_DMAE.pdf
4. Age-related macular degeneration. NICE guideline Published: 23 January 2018. [accedido a 20-02-23] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/agerelated-macular-degeneration-pdf-1837691334853>
5. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021; 244(6): 495-511. doi: 10.1159/000517520.
6. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Jul 20;117(29-30):513-520. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513.
7. Dry macular degeneration. *MayoClinic*, Nov. 23, 2022. [accedido a 01-03-23] Disponível em:

- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dry-macular-degeneration/symptoms-causes/syc-20350375>
8. Panesar K. Age-Related Macular Degeneration. *US Pharm*. 2015; 40(6): 22-26. [accedido a 01-03-23] Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/age-related-macular-degeneration-2015>
9. López C, Pérez P, García L. Detección precoz de pacientes con degeneración macular asociada a la edad en farmacias comunitarias de la provincia de Pontevedra. *Farm Com*. 2012 Jun 25 [accedido a 23-02-23]; 4(2): 64-70. Disponível em: <https://www.farmacéuticoscomunitarios.org/es/journal-article/deteccion-precoz-pacientes-con-degeneracion-macular-asociada-edad-farmacias-0>
10. Hobbs SD, Pierce K. Wet Age-related Macular Degeneration (Wet AMD) [Updated 2022 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572147/>
11. Fernández L. Muñoz J. Degeneración macular asociada a la edad: Actualización y propuesta de actuación farmacéutica. *FarmJournal*. 2016. [accedido a 25-02-23]; 1 (1): 131-141 Disponível em: <https://revistas.usal.es/cinco/index.php/2445-1355/article/view/13251/14318>
12. Fernandes AR, Zielińska A, Sanchez-Lopez E, Dos Santos T, García ML, Silva AM, Karczewski J, Souto EB. Exudative versus Nonexudative Age-Related Macular Degeneration: Physiopathology and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 26; 23(5): 2592. doi: 10.3390/ijms23052592