



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Degenerescência Macular Relacionada com a Idade: a propósito de um caso clínico

**Carolina Madeira Inês**

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

Orientador: Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira

Covilhã, maio de 2019



## Agradecimentos

A realização deste projeto apenas foi possível graças à colaboração e ao contributo, de forma direta ou indireta, de várias pessoas e instituições, às quais gostaria de exprimir algumas palavras de agradecimento e profundo reconhecimento, em particular:

ao Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira, pela sua orientação, apoio e disponibilidade, pelo saber que transmitiu, pelas opiniões, críticas, palavras de incentivo e pela colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo deste laborioso percurso;

à Universidade da Beira Interior e, em particular, à Faculdade de Ciências da Saúde, que me permitiu embarcar nesta incrível viagem ensinando-me tanto, não apenas sobre medicina, mas também sobre a vida e o verdadeiro significado de ser um bom médico;

à minha família, pelo apoio inestimável, pelo seu constante encorajamento e por todos os sacrifícios que fizeram para que pudesse seguir o meu sonho;

aos meus amigos que me acompanharam nesta jornada e que, com conselhos e palavras amáveis, me deram a força para continuar a caminhar;

ao Paulo pelo amor e carinho que sempre me deu, pelas palavras de simpatia nos momentos menos bons e pelos inúmeros sorrisos que me proporcionou.



## Resumo

A degenerescência macular relacionada com a idade é considerada, atualmente, como a principal causa de perda de visão central irreversível nos países desenvolvidos, afetando principalmente adultos de idade avançada. Esta doença caracteriza-se por uma deterioração dos fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina com formação de depósitos extracelulares anormais conhecidos como drusas, resultado de um complexo processo patogénico ainda não completamente esclarecido. Apesar dos esforços recentes no sentido de aperfeiçoar as técnicas terapêuticas e estudar novas possibilidades de tratamento, esta continua a ser uma doença incurável, resultando em prejuízos significativos para a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Este trabalho tem como objetivos principais a realização de uma revisão bibliográfica da literatura recente sobre a degenerescência macular relacionada com a idade, assim como a apresentação e discussão de um caso clínico à luz da evidência atual.

Para este efeito, procedeu-se à revisão de artigos científicos pesquisados através da plataforma Pubmed, com data de publicação a partir de 2013, em português ou inglês, com os termos “*age related macular degeneration*” ou “*AMD*”, assim como à consulta de manuais e publicações de revistas relevantes da área de oftalmologia. O caso apresentado foi baseado na análise do processo clínico de uma paciente com degenerescência macular relacionada com a idade.

## Palavras-chave

Degenerescência macular relacionada com a idade, maculopatia, retina, drusas, cegueira



## **Abstract**

*Age-related macular degeneration is considered, nowadays, as the main cause for irreversible loss of central vision in developed countries, mainly targeting adults of advanced age. This disease is characterized by a deterioration in photoreceptors and retinal pigment epithelium with development of abnormal extracellular deposits known as drusen, result of a not yet fully explained pathological process. Despite recent efforts to improve therapeutic techniques and study new treatment possibilities, it remains as an incurable disease, resulting in significant impairments to the quality of life of affected individuals.*

*This document's aims to review recent literature on age-related macular degeneration, as well as present and discuss a clinical case in light of current evidence.*

*For this purpose, a review of scientific articles was carried out through the Pubmed platform, encompassing articles with date of publication after 2013, in Portuguese or English, with the terms "age-related macular degeneration" or "AMD", as well as the consultation of relevant manuals and magazine publications in ophthalmology. Furthermore, the clinical case reported of age-related macular degeneration was based on the analysis of the clinical process of the patient in question.*

## **Keywords**

*Age related macular degeneration, maculopathy, retina, drusen, blindness*



# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
<i>Abstract</i> .....	vii
Índice .....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
Introdução.....	1
Objetivos .....	2
Metodologia.....	2
Revisão da literatura .....	2
Caso clínico .....	2
Capítulo 1: A retina .....	3
1.1. Embriologia da retina.....	3
1.2. Anatomia da retina .....	4
1.3. Fisiologia da retina.....	6
Capítulo 2: Degenerescência macular relacionada com a idade .....	7
2.1. Definição.....	7
2.2. Epidemiologia .....	8
2.3. Fatores de risco .....	9
2.3.1. Fatores sociodemográficos.....	9
2.3.2. Fatores comportamentais .....	10
2.3.3. Fatores oculares .....	11
2.3.4. Fatores sistémicos .....	11
2.3.5. História familiar e fatores genéticos.....	12
2.4. Etiopatogenia .....	14
2.5. Formas clínicas .....	18
2.5.1. DMI não-exsudativa.....	19
2.5.2. DMI exsudativa .....	22
2.6. Apresentação clínica .....	26
2.7. Abordagem diagnóstica .....	27

2.8. Diagnóstico diferencial.....	32
2.9. Terapêutica .....	34
2.9.1. DMI não-exsudativa.....	34
2.9.2. DMI exsudativa .....	35
2.10. Prognóstico .....	39
Capítulo 3: Caso clínico.....	41
3.1. Descrição do caso clínico .....	41
3.2. Discussão .....	46
Conclusão .....	49
Bibliografia.....	53
Anexos .....	57
Anexo A.....	57

## Lista de Figuras

Figura 1 - Camadas da retina. (17) .....	4
Figura 2 - Drusas moles maculares. (33) .....	19
Figura 3 - Retina com pseudodrusas reticulares. (34) .....	20
Figura 4 - DMI intermédia com alterações pigmentares associadas a algumas drusas com diâmetro $\geq 63\mu\text{m}$ . (29) .....	21
Figura 5 - DMI avançada com presença de drusas e atrofia geográfica central. (35) .....	21
Figura 6 - DMI avançada neovascular com neovascularização coróide e hemorragias subretinianas. (29) .....	22
Figura 7 - Imagem de SD-OCT de um descolamento fibrovascular do EPR com fluído subretiniano sobrejacente. (7) .....	24
Figura 8 - DMI avançada com hemorragia intrarretiniana. (35) .....	25
Figura 9 - DMI avançada em estágio disciforme secundário a DMI neovascular. (29) .....	25
Figura 10 - Imagem de OCT de descolamento do EPR. (1) .....	27
Figura 11 - Angiografia de fluorescência. (37) .....	28
Figura 12 - NVC clássica na fase inicial de um angiograma com indocianina verde. (1) .....	29
Figura 13 - Imagem de autofluorescência de fundo do OE de um paciente com atrofia geográfica avançada. (29) .....	30
Figura 14 - Grelha de Amsler. (38) .....	31
Figura 15 - OCT realizado a 04/04/2011. ....	41
Figura 16 - OCT realizado a 04/12/2014. ....	42
Figura 17 - Retinografia realizada a 03/12/2018. ....	43
Figura 18 - Retinografia com luz aneritra realizada a 03/12/2018. ....	43
Figura 19 - Angiografia com fluoresceína realizada a 03/12/2018. ....	44
Figura 20 - Retinografia realizada a 25/03/2019. ....	44
Figura 21 - Angiografia com fluoresceína realizada a 25/03/2019. ....	45
Figura 22 - OCT realizado a 10/04/2019. ....	45



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação fenotípica de DMI proposta em 2013. (9) .....	18
Tabela 2 - Classificação de DMI, de acordo com <i>AREDS</i> . (11) .....	18
Tabela 3 - Suplementos vitamínicos e minerais utilizados em <i>AREDS2</i> . (21) .....	34
Tabela A.1 - Genes associados com risco de DMI. (4) .....	57



## Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AREDS	<i>Age-related eye disease study</i>
AREDS2	<i>Age-related eye disease study 2</i>
ARMS2	<i>Age-related maculopathy susceptibility 2</i>
AV	Acuidade visual
CFB	Fator B do complemento
CFH	Fator H do complemento
CFHR1	Proteína relacionada a fator H do complemento 1
CFHR3	Proteína relacionada a fator H do complemento 3
DEP	Descolamento do epitélio pigmentado da retina
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
DMI	Degenerescência macular relacionada com a idade
EPA	Ácido eicosapentaenóico
EPR	Epitélio pigmentado da retina
ETDRS	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
FA	Angiografia de fluoresceína
FAF	Autofluorescência de fundo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
ICG	Angiografia com verde de indocianina
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
NVC	Neovascularização coroideia
OCT	Tomografia de coerência ótica
OCTA	Angiografia por tomografia de coerência ótica
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PAR	Proliferação angiomasiosa retiniana
PCR	Proteína C reativa
PDT	Terapia fotodinâmica com verteporfina
PIGF	Fator de crescimento placentário
SD-OCT	Tomografia de coerência ótica de domínio espectral
TGF- $\beta$	Fator de transformação do crescimento
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

VEGF-A	Fator de crescimento do endotélio vascular, isoforma A
VEGF-B	Fator de crescimento do endotélio vascular, isoforma B
VPC	Vasculopatia polipóide da coroideia

## Introdução

A degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) é uma doença comum, crónica e progressiva que afeta indivíduos de idade avançada, caracterizando-se pela perda de visão central (1). Constitui a principal causa de cegueira em adultos com idade superior a 50 anos e estima-se que a doença seja responsável por 2.1 milhões de casos de cegueira e 6.0 milhões de casos de perda de visão moderada a severa a nível global (2,3).

Apesar de a patogénese da DMI ainda não ser completamente compreendida, considera-se que esta doença possua uma etiologia multifatorial, resultado da interação entre fatores individuais e ambientais (4,5). Este processo patológico produz alterações a nível do epitélio pigmentado da retina (EPR), membrana de Bruch e vasculatura coróide, culminando em neurodegeneração macular (6).

A DMI é tipicamente dividida em duas categorias fenotípicas: a forma não-neovascular - também conhecida como DMI seca, não-exsudativa ou atrófica - e a forma neovascular - DMI húmida ou exsudativa (7).

A DMI não-neovascular caracteriza-se pelo desenvolvimento de pequenos depósitos amarelados, denominados de drusas, a nível do EPR, assim como alterações pigmentares focais e atrofia (7). Em fases avançadas desta forma da doença, a confluência de áreas atroficas pode ocorrer, dando origem à perda irreversível da função visual, um processo denominado de atrofia geográfica (AG) (7,8).

Em contraste, a DMI neovascular é caracterizada pela formação e proliferação de vasos anómalos, na área macular, com consequente acumulação de fluído e risco de hemorragias sub ou intrarretinianas (9). Enquanto que a perda de visão associada a DMI não-neovascular tipicamente ocorre de modo progressivo, ao longo de meses ou anos, a perda visual relacionada com a forma neovascular da doença pode conduzir a défices visuais súbitos e profundos, como ocorre no caso de hemorragia subretinal aguda ou acumulação de fluído (10). Apesar de esta forma representar apenas 10% dos casos da doença, a DMI neovascular é responsável por mais de 90% dos casos de cegueira relacionados com a patologia (7). Na ausência de tratamento, a progressão para fibrose com subsequente perda de visão irreversível é inevitável, justificando a necessidade de instituição atempada de terapêutica (9).

O tratamento da forma neovascular da doença sofreu alterações significativas nos últimos anos com a introdução da terapêutica antiangiogénica (11). A injeção intravítrea de fármacos anti-VEGF revolucionou o paradigma do tratamento e, consequentemente, o prognóstico da doença, constituindo, atualmente, a terapêutica de primeira linha para DMI neovascular (9).

Por outro lado, a DMI não-exsudativa não possui formas de tratamento aprovadas, sendo que o controle da doença é baseado em alterações do estilo de vida, suplementação vitamínica e medidas de suporte nos estádios avançados. (11,12).

Atualmente não existe tratamento disponível que permita reparar os danos já estabelecidos sobre as células fotorrecetoras e EPR (13). No entanto, esforços substanciais têm sido realizados no sentido de identificar potenciais alvos terapêuticos que permitam atrasar ou reverter a progressão da doença, e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados (11).

## Objetivos

1. Realização de uma revisão bibliográfica da literatura recente sobre DMI;
2. Apresentação e discussão de um caso clínico à luz da evidência atual.

## Metodologia

### Revisão da literatura

A elaboração deste trabalho teve por base artigos disponíveis na base de dados *Pubmed*, pesquisados entre agosto de 2018 e janeiro de 2019, recorrendo às palavras chave “*age related macular degeneration*” e “*AMD*”. Para efeitos de seleção, foram considerados os artigos com data de publicação a partir de 2013 e nas línguas português ou inglês. De modo a complementar a informação recolhida foram também utilizados manuais e publicações de revistas relevantes de oftalmologia.

### Caso clínico

O caso apresentado baseou-se na análise do processo clínico de M.A.O., uma idosa do sexo feminino, com 64 anos à data da consulta inicial, com diagnóstico final de degenerescência macular relacionada com a idade. O processo clínico envolveu 8 anos de acompanhamento em consultas de oftalmologia, desde abril 2011 a abril de 2019, relatando a evolução da doença desde o período que antecedeu o início da sintomatologia até ao estabelecimento do diagnóstico e implementação de terapêutica.

# Capítulo 1. A retina

## 1.1. Embriologia da retina

A primeira evidência do desenvolvimento ocular surge ao vigésimo segundo dia de gestação com o aparecimento de um par de sulcos, bilateralmente, na parede interna do tubo neural, denominados de primórdio ocular. Estes sulcos evaginam para o exterior, conduzindo à formação das vesículas óticas, ligadas ao canal neural através do trato ótico, uma estrutura oca que permite a passagem das futuras conexões neurais entre o cérebro e o olho (14).

A progressiva evaginação destas estruturas induz alterações na ectoderme de superfície, dando início a uma série de processos que culminam na formação do cristalino. A ectoderme de superfície é também responsável pela formação das pálpebras, conjuntiva e epitélio da córnea (14).

Na quinta semana de gestação, a vesícula ótica começa a invaginar dando origem à taça ótica, uma estrutura esférica na extremidade do trato ótico formada por duas camadas de neurectoderme separadas por um espaço subretiniano (14,15). A neurectoderme está na origem de diversos tecidos oculares, nomeadamente a retina, epitélio ciliar, processos ciliares, epitélio da íris, músculo dilatador da pupila e esfíncter pupilar, representando também um papel importante na formação do vítreo (14).

A camada externa da taça ótica começa por se diferenciar no EPR, essencial para o normal funcionamento das células fotorreceptoras da retina (14,15).

A camada interna de taça ótica divide-se, no terceiro mês de gestação, dando origem às camadas neuroblásticas interna e externa, separadas pela camada transitória de Chievitz, as quais se diferenciam subsequentemente nas várias camadas retinianas (14,15). A disposição final das camadas da retina já se encontra presente na segunda metade do quinto mês de gestação (15).

Durante a vida embrionária, a irrigação da retina é feita pelo sistema hialóide, um conjunto de vasos primitivos irrigados pela porção terminal da artéria oftálmica com origem na mesoderme. Posteriormente, estes acabam por degenerar e ser substituídos pela coróide e vasos centrais da retina, com as suas respetivas ramificações, responsáveis pela irrigação da retina durante a vida pós-natal. Além destas estruturas, a mesoderme é também responsável pela formação dos músculos extraoculares, endotélio corneano, endotélio trabecular, estroma da córnea, estroma da íris, músculos ciliares, vítreo e esclera (14).

## 1.2. Anatomia da retina

A retina constitui a camada mais interna do globo ocular e apresenta uma estrutura estratificada, composta por diversas camadas histológicas (Figura 1), nomeadamente, do interior para o exterior da retina: membrana limitante interna, camada de fibras nervosas, camada celular ganglionar, camada plexiforme interna, camada nuclear interna, camada plexiforme externa, camada nuclear externa, membrana limitante externa, fotorreceptores e EPR (15,16).

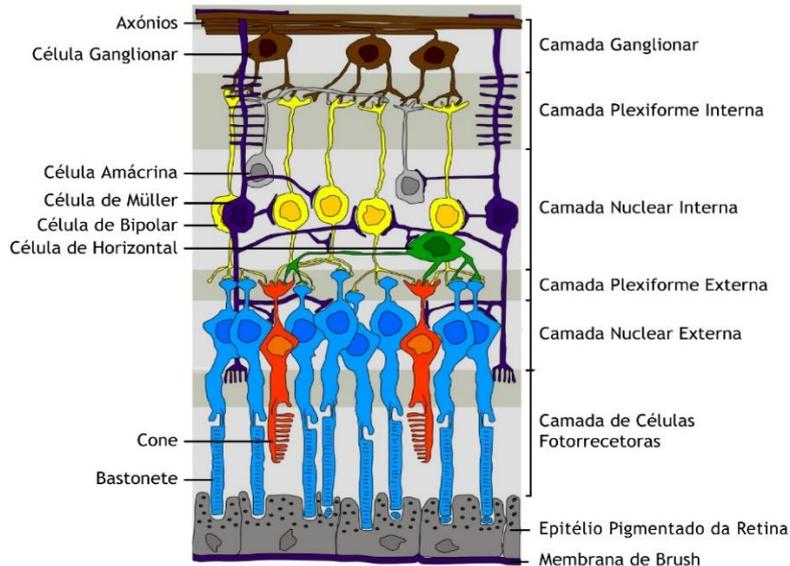


Figura 1 - Camadas da retina. A imagem representa as camadas mais internas da retina na porção superior e as camadas mais externas na porção inferior. Imagem adaptada de (17).

A retina adulta contém dois tipos de células fotorreceptoras, os cones e os bastonetes. No total, a retina adulta jovem é composta por cerca de 120 milhões de bastonetes e 6 milhões de cones (15). Os cones são responsáveis pela visão fotópica - a visão diurna -, utilizada em ambientes com alta luminosidade, assim como pela percepção de cor e resolução. Os bastonetes são responsáveis pela visão mesópica e escotópica - visão ao anoitecer e noturna -, necessários em ambientes de baixa luminosidade, sendo mais fotossensíveis que os cones (16). Apesar destas diferenças, ambos os tipos de células apresentam a mesma organização estrutural básica, dividindo-se num segmento externo, o qual contém as moléculas de pigmento visual sensível à luz; e um segmento interno, responsável pelo desempenho de funções da sobrevivência celular, transmissão de sinais nervosos e sinapse com células neuronais retinianas (15).

O EPR é uma camada de células epiteliais pigmentadas que reside sobre a membrana de Bruch (15,16). As células do EPR devem a sua pigmentação à abundância de melanossomas presentes no seu interior, organelos intracelulares que armazenam pigmentos de melanina (14). Estas células projetam múltiplos processos vilosos que se estendem entre os segmentos externos dos fotorreceptores, essenciais para a troca de metabolitos entre as camadas (18). O espaço

extracelular nesta área é preenchido pela matriz interfotorretores, constituída por glicosaminoglicanos, não existindo ligação anatômica entre as células do EPR e fotorretores (15).

A membrana de Bruch é um complexo de membrana basal localizado entre o EPR e a coróide. Em olhos jovens saudáveis, a superfície retiniana desta membrana é lisa e assegura o alinhamento regular das células do EPR, contrastando com a superfície da coróide, a qual é irregular e projeta colunas para o interior dos espaços intercapilares (15). A integridade desta membrana é fundamental na supressão da neovascularização coróide (18).

A coróide é um tecido altamente vascularizado delimitado superiormente pela membrana de Bruch (16). Este tecido possui um fluxo sanguíneo excepcionalmente alto e é responsável pela nutrição e irrigação das camadas externas da retina, assim como pela manutenção da sua temperatura (15,16).

O centro da retina é ocupado pela mácula, uma área oval achatada responsável pelos 15° a 20° centrais do campo visual. Esta região é mais escura que a retina circunjacente devido à elevada concentração de pigmentos xantófilos, luteína e zeaxantina, em conjunto com a menor dimensão e pigmentação das células do EPR nesta região (16,18). No centro da mácula está presente uma depressão, a fóvea, que contém o ponto de maior percepção visual, com uma alta concentração de cones e ausência de bastonetes (15,16,18).

A retina é irrigada por dois sistemas distintos. As camadas internas da retina, desde a camada limitante interna à camada nuclear interna, são irrigadas pela artéria central da retina. Este vaso provém da artéria oftálmica e penetra no olho em conjunto com o nervo ótico através do disco ótico, uma região retiniana oval referida como o “ponto cego” do campo visual devido à sua falta de fotorretores. Neste, a artéria central da retina divide-se em quatro ramos principais que se estendem sobre a superfície da retina (16). Adicionalmente, artérias ciliarretinianas podem ser vistas em cerca de 20% dos indivíduos e podem constituir a principal irrigação da mácula numa minoria destes (15). A drenagem venosa das camadas internas da retina e do disco ótico é feita através da veia central da retina (15,18).

Por outro lado, as camadas externas, desde a camada plexiforme externa até ao EPR, não contêm capilares, obtendo os nutrientes por difusão através da camada capilar da coróide (16). O suprimento vascular da coróide é feito pela circulação ciliar posterior que se anastomosa anteriormente com as artérias ciliares anteriores. As artérias ciliares posteriores curtas deixam a artéria oftálmica posteriormente na órbita e penetram a esclera em torno do disco ótico, sendo responsáveis pela irrigação do disco ótico, coróide e nervo ótico retrobulbar. Esta circulação drena para as veias oftálmicas através de veias vorticosas distribuídas pelos quatro quadrantes da esclera (15).

A retina neurossensorial não tem inervação sensitiva, de modo que as patologias da retina são indolores (16).

### 1.3. Fisiologia da retina

Quando a radiação eletromagnética atinge a retina, esta é absorvida pelos fotopigmentos presentes no segmento externo das células fotorreceptoras (16). A ação da luz sobre os pigmentos conduz à divisão da molécula, formando retinol e uma opsina (15,16). Esta reação leva à criação de um sinal elétrico, o qual é, posteriormente, transmitido ao córtex visual (16).

Enquanto os fotorreceptores desempenham funções essenciais para a visão, as células do EPR são responsáveis pelo seu suporte metabólico. O EPR tem cinco funções principais: a absorção de luz dispersa, mediação do transporte de metabolitos entre os fotorreceptores e a coróide, manutenção da barreira hematorretiniana, regeneração dos pigmentos visuais e fagocitose de elementos dos fotorreceptores (15).

As células do EPR contêm grânulos de melanina, os quais absorvem parte da luz que incide sobre a retina, limitando assim a degradação da imagem por luz refletida ou difundida no interior do olho (15).

Além disso, estas células são responsáveis pela mediação do transporte de metabolitos e produtos de excreção entre os fotorreceptores e a coróide. As células do EPR acumulam e transportam ativamente metabolitos que se difundem através da membrana de Bruch, a partir da coróide subjacente, e excretam ativamente produtos de eliminação no sentido inverso (15).

As células do EPR são mantidas em ligação com as células vizinhas através de complexos junccionais que se estendem em torno de toda a circunferência da célula e formam a “*zonular occludens*”. Em conjunto com os mecanismos de transporte ativo, estas junções formam a barreira hematorretiniana, que bloqueia a livre difusão de substâncias entre a coróide e retina impedindo assim o contacto das células fotorreceptoras com substâncias potencialmente nocivas (15,18).

O EPR é fundamental para o funcionamento do ciclo visual, uma vez que possibilita a regeneração dos pigmentos visuais das células fotorreceptoras. Como foi referido, a ação da luz sobre os fotopigmentos presentes nos segmentos externos dos fotorreceptores conduz à divisão da molécula, sendo necessário a ação das enzimas presentes no EPR para permitir a recombinação dos constituintes e regeneração do pigmento (15).

Finalmente, as células do EPR funcionam como macrófagos estacionários, fagocitando as extremidades dos fotorreceptores sobrejacentes. As partículas engolfadas são digeridas intracelularmente e os produtos de decomposição são posteriormente reciclados e reincorporados nas células fotorreceptoras ou excretados para a coróide. 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 (15).

# Capítulo 2. Degenerescência macular relacionada com a idade

## 2.1. Definição

A DMI constitui a principal causa de cegueira em indivíduos com mais de 50 anos a nível global (2). É uma doença complexa que representa um problema de saúde pública e estima-se que a sua incidência irá aumentar com o crescimento e envelhecimento da população (12).

A DMI é uma doença crónica e progressiva que afeta indivíduos de idade avançada, representando o termo atribuído a alterações maculares relacionadas com o envelhecimento sem outra causa precipitante óbvia (1,19,20). É uma condição ocular indolor que conduz à perda irreversível da visão (19).

Esta patologia caracteriza-se pela presença de um ou mais dos seguintes achados:

- Drusas ou pseudodrusas reticulares;
- Alterações pigmentares do EPR;
- AG do EPR;
- Neovascularização coróide (NVC), vasculopatia polipóide da coróideia (VPC) ou proliferação angiomasiosa retiniana (PAR);
- Descolamento da retina neurosensorial ou EPR;
- Hemorragias intrarretinianas, subretinianas ou sub-EPR;
- Exsudados lipídicos;
- Fibrose subretiniana (9,21).

A DMI é tipicamente classificada em duas categorias fenotípicas: DMI exsudativa e DMI não-exsudativa (7). A DMI exsudativa corresponde a 10 a 15% dos casos de DMI diagnosticados e pode conduzir a perda súbita de visão central (10,19). Caso seja identificada precocemente, deverá ser instituída terapêutica com urgência, de modo a preservar a função visual do paciente (19). Por outro lado, a DMI não-exsudativa constitui a forma mais comum da doença, conduzindo a perda de visão gradual ao longo de meses ou anos, sendo que, atualmente, não possui ainda tratamento aprovado (10,11).

## 2.2. Epidemiologia

A DMI é responsável por uma percentagem significativa de perda de visão irreversível na população de idade avançada, sendo considerada como a quarta principal causa de cegueira<sup>1</sup> a nível mundial. Uma meta-análise realizada pelo *Vision Loss Expert Group* estimou que, globalmente, a DMI seria responsável por 2.1 milhões de casos de cegueira e 6.0 milhões de casos de perda de visão moderada a severa<sup>2</sup> (3). Este fenómeno é atribuído, sobretudo, à forma exsudativa de DMI, a qual, apesar de corresponder apenas a uma minoria dos casos, é responsável por mais de 80% da perda severa de visão por esta condição (10). Por outro lado, uma vez estabelecida a patologia, cerca de 19 a 28% dos casos de DMI unilaterais progridem para afetar o olho adelfo nos 5 anos seguintes. Esta progressão é afetada por fatores individuais e ambientais, assim como pelas características das lesões iniciais, podendo mesmo alcançar um risco de progressão de 68% em 5 anos nos casos de DMI avançada (22).

Em 2010, a *AMD Alliance International* publicou um relatório que calculava os custos envolvidos com a perda de visão por DMI em 343 mil milhões de dólares anuais a nível mundial, de entre os quais 74% seriam atribuídos a custos de saúde diretos (22).

Ainda que esta seja uma patologia frequente que acomete milhões de pessoas globalmente, a sua distribuição não é uniforme. Uma meta-análise realizada por *Wong* e colaboradores propôs que as maculopatias acometeriam principalmente indivíduos de descendência europeia e asiática, concentrando-se em países desenvolvidos e de maior rendimento (3). Esta tendência é explicada pela relação entre o aumento da prevalência da DMI e a idade avançada, um dos principais fatores de risco implicados no desenvolvimento da doença (3,10,22). Pelo contrário, as menores taxas de incidência registaram-se em países com populações mais jovens, como é o caso do Sul de Ásia (3).

Esta discrepância tenderá a aumentar nas próximas décadas, estimando-se que, em 2020, o número de indivíduos afetados por DMI aumente para 196 milhões, e para 288 milhões em 2040, concentrando-se principalmente na Ásia e Europa (3).

Um estudo coorte transversal, realizado em Portugal pelo *Coimbra Eye Study*, pretendeu avaliar a prevalência da doença em duas populações portuguesas. Dos 5996 indivíduos estudados, 12,48% revelaram sinais de DMI, dos quais 1,16% foram diagnosticados com DMI avançada e os restantes 11,22% com DMI precoce. Estes resultados são compatíveis com os achados de estudos anteriores que indicavam uma prevalência de DMI precoce entre 5,8% e 15,1% (23).

---

<sup>1</sup> Define-se cegueira como uma AV no melhor olho inferior a 3/60.

<sup>2</sup> Define-se défice visual moderado a severo como uma AV no melhor olho inferior a 6/18 mas superior a 3/60.

## 2.3. Fatores de risco

Fatores de risco são atributos, eventos, experiências ou características presentes na história clínica do paciente que especificamente aumentam a probabilidade de desenvolver uma determinada doença (19). No caso da DMI, a sua patogénese resulta de uma complexa interação entre fatores ambientais e individuais que conferem um aumento do risco de desenvolver esta patologia (4). O conhecimento destes fatores de risco permite aos clínicos promover medidas de prevenção da doença, instituir formas de terapêutica que atrasem o seu desenvolvimento ou progressão, antecipar a sua evolução e adaptar as recomendações oferecidas aos pacientes (19,24).

### 2.3.1. Fatores sociodemográficos

A idade é um dos fatores de risco mais importantes e mais consistentemente associados com DMI, relacionando-se com o desenvolvimento e progressão de todas as formas da patologia (19,25) *Beaver Dam Eye Study* descreveu uma prevalência inferior a 10% de DMI entre os 43 e 54 anos, um número que triplicava para a faixa etária entre os 75 e 85 anos (21). Adicionalmente, estima-se que a prevalência de DMI avançada aumente de 1.4% aos 70 anos para cerca de 20% acima dos 90 anos (4).

Evidências atuais quanto à associação entre género e risco de desenvolver DMI são conflituosas. Dados de diversos estudos populacionais parecem sugerir um aumento no risco de desenvolvimento da doença em mulheres, no entanto tal diferença pode dever-se à influência de outros fatores, nomeadamente a distribuição da população e maior esperança de vida feminina (11,19,25). Além disso, coloca-se a possibilidade de determinados polimorfismos genéticos que predispõem para o desenvolvimento da patologia apresentarem especificidade para determinado género. Deste modo, torna-se necessária a realização de mais estudos de modo a revelar conclusões definitivas (25).

Foi reportada uma associação consistente entre a etnia e descendência e o risco de desenvolvimento de DMI. Múltiplos estudos indicam um aumento do risco de desenvolvimento de DMI, particularmente DMI exsudativa, em caucasianos comparativamente a indivíduos negros (25). *Baltimore Eye Study* e um outro estudo populacional multiétnico americano mostraram uma prevalência significativamente menor de DMI em indivíduos de descendência africana em comparação com indivíduos de descendência europeia. Duas meta-análises conduzidas em populações de descendência europeia e asiática sugeriam que entre indivíduos de 40 a 79 anos, a prevalência de DMI avançada era semelhante entre asiáticos e europeus enquanto que a DMI precoce era menos comum entre asiáticos que em europeus (3).

### 2.3.2. Fatores comportamentais

O tabagismo é o principal fator de risco modificável da DMI, sendo responsável por um aumento de duas a quatro vezes no risco de desenvolvimento da patologia, em comparação com não-fumadores da mesma idade (11). Evidências apontam para uma potencial relação direta dose-resposta, com aumento do risco de desenvolvimento desta com o aumento de unidades maço-ano (21,25). É discutível se a cessação tabágica permite reduzir o risco de desenvolvimento da doença, no entanto, devido ao papel proeminente do tabagismo na patogênese da DMI, muitos clínicos optam por aconselhar a cessação como parte de medidas de prevenção do desenvolvimento e progressão da doença (11,19,21,25).

A suplementação dietética representa um dos fatores de risco modificáveis da DMI, conhecido por atrasar significativamente a sua progressão, constituindo atualmente a base do tratamento da DMI não-exsudativa (9,24). *AREDS* demonstrou um benefício claro com a suplementação diária de vitaminas antioxidantes orais e zinco na redução da progressão de DMI, especialmente em estádios intermédios e avançados da doença (7,21). O aumento de mortalidade observado em fumadores que tomavam beta-caroteno conduziu à reformulação da suplementação em *AREDS2*, não tendo sido relatada uma diferença significativa no risco de progressão da doença entre pacientes que tomavam as diferentes suplementações (21). Os suplementos *AREDS* e *AREDS2* são atualmente a única evidência de suplementos dietéticos capazes de reduzir a progressão para DMI avançada (25).

Adicionalmente, *AREDS2* investigou o efeito da adição dos ácidos gordos ômega-3 insaturados, *DHA* e *EPA*, à formulação, uma vez que múltiplos estudos tinham demonstrado uma redução do risco de DMI com o consumo de alimentos ricos em ácidos gordos ômega-3 polinsaturados (21,25). Um estudo coorte utilizando uma amostra da população original *AREDS* relatou que indivíduos com maior consumo de ômega-3 eram 30% menos prováveis de desenvolver DMI avançada após 12 anos (21). Inversamente, um aumento do risco de DMI foi relacionado com um maior consumo de gorduras saturadas, gorduras trans, colesterol e ácidos gordos ômega-6 (11,21). Apesar das evidências desta associação dietética, *AREDS2* falhou em demonstrar benefícios do uso de *DHA* e *EPA* como suplementos orais nas doses testadas (21).

Foi proposta a associação entre a obesidade e o desenvolvimento de DMI, apesar de uma relação causal ainda não ter sido estabelecida. Um estudo reportou que o aumento do índice anca/cintura se correlacionava a um aumento de 13% e de 75% no risco de desenvolver DMI precoce e avançada, respetivamente. Contudo, uma relação inversa foi encontrada entre o índice anca/cintura e o risco de DMI em mulheres (25). Foi também reportado que uma redução neste índice e a prática de exercício físico poderia associar-se à diminuição do risco de desenvolvimento da doença (24,25). Em suma, parece existir uma correlação entre DMI e obesidade, sendo esta associação maior para a obesidade masculina (25).

Além destes, outros possíveis fatores de risco considerados em vários estudos com resultados inconclusivos incluem exposição solar, estado hormonal, uso de álcool e estado de vitaminas B e D (21).

### 2.3.3. Fatores oculares

A relação entre a cor da íris e o desenvolvimento de DMI é discutível, com diversos estudos a relatar a existência de uma associação significativa e múltiplos estudos a contrariá-la (18). Dentro do primeiro grupo, a maioria dos estudos descreve um aumento da incidência de DMI em pacientes com íris mais claras, em comparação a íris mais escuras (6,15,18). No entanto, de forma a estabelecer definitivamente a influência da cor da íris no desenvolvimento da patologia serão necessários mais estudos (18).

Foi também sugerido que a história de cirurgia a cataratas poderia constituir um fator de risco para o desenvolvimento de DMI. A análise combinada de dados longitudinais de dois grandes estudos coorte populacionais sugere um aumento da incidência de DMI tardio, particularmente neovascular, em indivíduos mais velhos submetidos a cirurgia de cataratas (19). Por outro lado, dados do *AREDS* concluíram que a cirurgia de cataratas era segura no cenário de DMI não-exsudativa, referindo que esta não acelerava a progressão para formas avançadas da doença e que a cirurgia de facoemulsificação melhorou significativamente a visão em pacientes com DMI neovascular, sem necessidade aumentada de injeções anti-VEGF no pós-operatório (15).

### 2.3.4. Fatores sistêmicos

A associação entre DMI e doença cardiovascular foi observada mas permanece equívoco se esta constitui um fator de risco independente de DMI (7). A prevalência de DMI é significativamente maior em pacientes com enfarte de miocárdio (4). Alguns estudos demonstraram que lesões ateroscleróticas carotídeas aumentam o risco de DMI, apesar de tal associação não ter sido estabelecida noutros estudos (7). O papel da hipertensão arterial no risco de desenvolvimento de DMI é controverso, com múltiplos estudos a reportar um aumento de risco em comparação com normotensos, enquanto outros negam esta associação (25). Por outro lado, a doença cerebrovascular não parece constituir um fator de risco forte para o desenvolvimento da patologia (7).

Os níveis séricos de colesterol constituem um potencial fator de risco para DMI. Neste sentido, um estudo reportou a elevação dos níveis séricos de LDL, e a diminuição dos níveis de HDL, em pacientes com DMI avançada. Adicionalmente, foi reportado um aumento significativo no risco de desenvolvimento de DMI em pacientes com níveis de colesterol superiores (25). Foi

proposto que o controle de fatores de risco cardiovascular e dos níveis lipídicos poderia ajudar a prevenir o desenvolvimento de DMI (24).

Há evidências inconsistentes quanto à relação entre o uso de aspirina e DMI. *Beaver Dam Eye Study* demonstrou que a incidência de DMI avançada em pacientes que tomavam aspirina pelo menos bissemanalmente durante 10 anos era superior àquela de indivíduos não medicados. Entretanto um outro estudo reportou um efeito protetor da aspirina no desenvolvimento da doença (11). À luz das evidências atuais, a prática corrente em pacientes medicados com aspirina para outra condição médica é recomendar a continuação desta terapêutica (11,21).

Marcadores inflamatórios, nomeadamente PCR, podem associar-se a maior risco de progressão de DMI (21). Vários estudos reportaram aumento dos níveis de PCR plasmática em comparação com controlos saudáveis. Uma meta-análise por *Hong et al.* revelou que pacientes com níveis séricos de PCR >3 mg/L duplicavam a probabilidade de desenvolver DMI avançada, em comparação com pacientes com níveis séricos <1mg/L (25).

### 2.3.5. História familiar e fatores genéticos

A história familiar de DMI demonstra uma forte correlação com o subsequente desenvolvimento da doença, tendo um estudo relatado um aumento de quatro vezes no risco de desenvolvimento de DMI avançada (4,25). Este risco aumenta substancialmente quando se trata de um familiar de primeiro grau, sendo estimado um aumento de 27.8 vezes quando um dos progenitores sofre da doença e de 12 vezes quando um irmão é afetado (25).

Numerosos estudos foram realizados na tentativa de descobrir quais os genes envolvidos nesta patologia. Foram identificados aproximadamente 40 genes com possível associação ao desenvolvimento da DMI (Anexo A), assim como diversos *loci* atualmente em estudo (25). Estima-se que a componente genética seja responsável por 45% a 70% do risco de desenvolver a doença, sendo que uma grande fração desta percentagem corresponde a *loci* ainda não descobertos (26).

Entre os *loci* com associação conhecida a DMI, os mais investigados atualmente, devido às dimensões dos seus efeitos e frequência com que surgem na população, correspondem ao gene de *CFH*, gene de *ARMS2* e gene de *HTRA1* (6).

O *CFH* é uma glicoproteína circulante no sangue que atua como regulador da atividade do sistema complemento, protegendo as células humanas e tecidos de danos causados por patógenos e outras substâncias nocivas (4). A desregulação desta via por polimorfismos no gene *CFH*, com subsequente diminuição da função desta proteína reguladora, resulta na ativação anormal do sistema complemento com aumento do risco de desenvolvimento de DMI e de progressão para estádios avançados da doença (25).

*ARMS2* é uma proteína de função desconhecida, presente nas mitocôndrias de células fotorreceptoras em tecidos retiniais de mamíferos e codificada pelo gene com o mesmo nome. *HTRA1* é uma serino-protease expressa no EPR e encontrada em drusas, codificada pelo gene *HTRA1*, que parece regular a degradação de proteoglicanos da matriz extracelular e atuar sobre o *TGF-β*, um fator crucial na deposição de matriz extracelular e angiogénese. Assim, supõe-se que este gene tenha um papel na regulação da membrana de Bruch e crescimento de vasos para o EPR (25). Estes dois genes encontram-se em forte desequilíbrio de ligação, sendo os efeitos destes dois *loci* estatisticamente indistinguíveis (4,25). Polimorfismos nestes genes são responsáveis por um aumento do risco de desenvolver DMI (25).

Além destes polimorfismos promotores do desenvolvimento da DMI, foram também identificadas alterações com efeito protetor para esta patologia. Entre estes incluem-se a deleção dos genes *CFHR1* e *CFHR3*, que codificam proteínas reguladoras do sistema complemento e que competem com o *CFH* pelo local de ligação; e polimorfismos do gene *CFB*, responsável pela formação do fator B do complemento, e cuja alteração resulta numa diminuição de formação de drusas induzidas pelo complemento (25).

Apesar destes fatores atuarem de forma independente, foram relatadas interações entre alguns genes e fatores de risco não genéticos. Particularmente, o tabagismo é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de DMI, no entanto foi reportado que esta associação seria mais forte em fumadores com determinada variante na sintetase de óxido nítrico 2A. Por outro lado, a terapia hormonal de substituição relaciona-se inversamente com a incidência de DMI nas mulheres, tendo sido relatado em estudos uma associação mais forte em mulheres com certas variantes de *ARMS2* (26).

A genética pode também explicar a diferente prevalência de DMI em populações distintas, através da heterogeneidade na distribuição de polimorfismos consoante a sua localização geográfica. Assim, para um determinado alelo de risco do locus *ARMS2/HTRA1* foi relatada uma frequência duas vezes superior em populações asiáticas quando comparadas com populações europeias, enquanto que uma variante do *CFH* foi reportada como marcadamente inferior em populações do Este de Ásia comparativamente a populações europeias (6).

Não só pode a genética de um indivíduo predispô-lo a desenvolver DMI como pode igualmente determinar a sua resposta à terapêutica. Foi relatado que determinados polimorfismos do gene codificador do *CFH* condicionam uma pior resposta a tratamento com antiangiogénicos. Por outro lado, apesar do gene *HTRA1* se associar a um aumento do risco de desenvolver DMI, este pode associar-se a uma ligeira melhoria clínica a curto prazo com terapêutica anti-VEGF (25).

## 2.4. Etiopatogenia

A DMI é uma doença complexa para a qual contribuem um leque de alterações anatômicas e funcionais, fisiológicas e patológicas, combinadas com fatores de risco comportamentais, genéticos e ambientais (10).

Apesar da extensa investigação continuamente a ser realizada nesta direção, a patogênese da DMI ainda não é plenamente compreendida (6). O modelo que surgiu na última década para explicar a gênese desta doença inclui uma série de processos fisiológicos e patológicos que conjugam alterações anatômicas e funcionais derivadas do envelhecimento com processos imunes e inflamatórios a nível da retina, EPR, membrana de Bruch e coróide (6,27).

Como referido anteriormente, o EPR é fundamental para o funcionamento do sistema fotorreceptor da retina, atuando na regeneração dos pigmentos visuais, na fagocitose de elementos de fotorreceptores, na manutenção da barreira hematorretiniana e na realização de trocas de nutrientes e produtos de degradação entre os capilares da coróide e os fotorreceptores (15). Deste modo, a disfunção tecidual resultante dos processos patológicos que ocorrem no desenrolar da DMI tem consequências nefastas a nível da retina e, conseqüentemente, da visão do indivíduo afetado (6,27,28).

A compreensão atual da patogênese da DMI estipula que nenhum fator etiológico isolado é suficiente para conduzir ao seu desenvolvimento (20,27). No entanto, a patologia parece ter uma origem multifatorial na qual interações entre diversos fatores desencadeiam uma cascata de acontecimentos que criam o ambiente adequado para a DMI se desenvolver (27). Entre os diversos fatores de risco envolvidos, o único fator comum à maioria dos pacientes é a idade avançada, sugerindo que o desenvolvimento da doença pode ocorrer quando o dano fisiológico associado ao envelhecimento alcança um limiar (6).

O envelhecimento ocular conduz a diversas alterações nos seus constituintes, incluindo deposição de detritos extracelularmente, espessamento da membrana de Bruch, acumulação de resíduos intracelulares, danos mitocondriais, degeneração do EPR e perda de fotorreceptores (27).

Um dos fatores mais significativos associados ao envelhecimento é a deposição focal de detritos acelulares entre o EPR e a membrana de Bruch (29). Estes pontos amarelados, conhecidos como drusas, são encontrados na mácula e retina periférica durante o exame oftalmoscópico (27,29). São constituídos principalmente por lípidos e proteínas, incluindo diversas substâncias com atividade imune, nomeadamente componentes do sistema complemento e imunoglobulinas (20,28).

As drusas podem ser categorizadas clinicamente, de acordo com o seu tamanho, em pequenas, intermédias e grandes; e histologicamente em drusas moles ou drusas duras (4,20).

Sob o oftalmoscópio, drusas duras surgem como pontos amarelos, normalmente pequenos, com bordas bem definidas. Estas podem estar presentes tanto na mácula como na periferia da retina e não se associam a um aumento significativo no risco de desenvolvimento de DMI. São consideradas uma ocorrência benigna, consequência do processo de envelhecimento fisiológico, estando presentes na maioria da população idosa (20,27).

Por outro lado, drusas moles são tipicamente grandes e podem ter bordas bem definidas ou indistintas. Estas apenas são encontradas na região macular e associam-se a um aumento do risco de desenvolvimento de DMI (27). Além disso, a formação de drusas moles associa-se ao descolamento do EPR, incorrendo dano extenso às principais regiões oculares e induzindo o desenvolvimento de DMI neovascular (20).

Considera-se que a acumulação de lípidos, devido à formação de drusas, possa interferir com o funcionamento do EPR e com a passagem de substâncias através deste tecido, conduzindo a stress celular e ativação de uma resposta imune (10,13). A acumulação de lípidos que ocorre sobre a superfície interna da membrana de Bruch, conjugada com o aumento de espessura e perda da elasticidade derivados do envelhecimento ocular, também condicionam uma diminuição da capacidade de difusão de moléculas através deste tecido e, consequentemente, a perturbação das trocas entre a coróide e a retina. Estima-se que haja uma diminuição superior a 95% na taxa de difusão de dextrano entre a membrana de Bruch na região macular de um indivíduo de 90 anos, quando comparado com um jovem de 9 anos (27). Além disso, a deterioração desta estrutura facilita o crescimento de capilares da coróide para o espaço retinal, os quais têm um papel relevante na fisiopatologia da DMI neovascular (10).

O EPR é particularmente vulnerável a alterações relacionadas com a idade por ser um tecido não-replicativo, nomeadamente por stress oxidativo devido à contínua exposição a luz (7,13). Durante a vida do indivíduo, o EPR mantém um equilíbrio cuidadoso entre pró-oxidantes e antioxidantes - entre os quais se incluem luteína e zeaxantina, componentes do pigmento macular que formam uma barreira natural que protege a retina central de danos oxidativos (13). O desequilíbrio entre estes fatores conduz a stress oxidativo com formação de espécies reativas de oxigénio, as quais têm um papel na disfunção celular e resposta imune (27,30,31). Marcadores de stress oxidativo foram relatados como significativamente elevados no soro de pacientes com DMI, quando comparados com controlos saudáveis da mesma idade, indicando uma resposta exacerbada na DMI em comparação com o envelhecimento (27). O stress oxidativo pode ser agravado pela acumulação de substâncias no interior de células do EPR, como lipofuscina e produtos finais de glicação avançada (13). A lipofuscina corresponde a material não digerido durante o processo de autofagia do EPR que se acumula no interior da célula e que aumenta exponencialmente com a idade (7). Pensa-se que esta substância tenha um papel na patogénese da DMI ao estimular a apoptose do EPR e induzir a ativação de uma resposta imune, conduzindo à degeneração do EPR (27).

Por outro lado, o ADN mitocondrial é inerentemente suscetível a dano oxidativo. Foi relatado que o ADN mitocondrial do EPR de pacientes com DMI apresenta-se mais danificado que o de indivíduos saudáveis da mesma idade (31). Esta deterioração conduz à diminuição da produção energética e aumento de espécies reativas de oxigénio que danificam outros componentes celulares, conduzindo à morte celular e exocitose de material mal digerido, com consequente resposta imune (27,31).

As manifestações do envelhecimento têm também influência a nível das células fotorrecetoras, ocorrendo uma diminuição na densidade desta população, particularmente na região macular. Esta redução deve-se principalmente à perda de bastonetes, os quais apresentam uma diminuição de aproximadamente 30% em densidade, dando origem a áreas de cicatrizes disciformes rodeadas por cones (27). A densidade de cones foveais tende a manter-se relativamente constante até à nona década de vida (7). Estes achados parecem indicar que os bastonetes são preferencialmente perdidos na DMI mas também sugere uma capacidade aumentada de sobrevivência dos cones a alterações do envelhecimento (27).

Apesar de se presumir que a DMI tem uma etiologia multifacetada, a disfunção imune é um tema recorrente na sua patogénese (28). A homeostasia do sistema visual durante a vida é mantida por um fenómeno de para-inflamação, uma resposta tecidular adaptativa a stressores com o objetivo de restaurar a funcionalidade do tecido. Esta inflamação crónica de baixo grau aumenta progressivamente com a idade (27).

Ainda que o sistema imune retinal seja crucial para o funcionamento visual, a sobreativação de determinados processos imunes é um importante fator na patogénese da DMI (7). Desencadeantes do estado inflamatório retinal incluem aumento da prevalência da morte celular, aumento do stress oxidativo e acumulação de toxinas. O propósito da inflamação tecidular é restaurar a homeostasia face a lesões ou stressores, contudo, na DMI, esta tentativa de restaurar o equilíbrio falha e acaba por propagar as alterações patológicas (27).

A partir deste ponto, a doença pode progredir para duas formas principais: DMI neovascular ou DMI atrófica (27).

Pacientes com DMI atrófica exibem uma perda areolar de fotorrecetores e células do EPR na mácula (6,27). Na atrofia geográfica, células imunes circulantes são negadas acesso à retina em degeneração devido à manutenção da barreira hematorretiniana. A incapacidade de reparar o dano tecidular origina grandes áreas confluentes de degeneração de células fotorrecetoras e do EPR. As células do EPR danificadas propagam a lesão para as células vizinhas através da libertação de estimulantes inflamatórios tóxicos e citocinas, levando à expansão da área afetada (28).

Na DMI neovascular, a quebra da barreira hematorretiniana permite a passagem de células imunes que iniciam uma resposta neovascular com expressão de citocinas e quimiocinas, entre as quais VEGF, que promovem a angiogénese (28). Sob condições fisiológicas, VEGF é um

importante fator de desenvolvimento vascular embriológico, responsável também pela formação de vasos no adulto. Adicionalmente, VEGF tem um papel em processos inflamatórios incluindo imunidade e regeneração de tecidos. Atua como fator de sobrevivência de células endoteliais e neuroprotetor de neurónios do sistema nervoso central, incluindo da retina (30). Este fenómeno conduz à formação de vasos frágeis que se expandem na direção da membrana de Bruch, EPR e, ocasionalmente, camadas neurorretinianas (20,27). Por sua vez, estes vasos induzem edema local e podem originar hemorragia com perda aguda de visão central e subsequente desenvolvimento de uma cicatriz fibrosa (20).

Os processos que conduzem à preferência por uma determinada forma de DMI avançada ainda não são compreendidos (27). No entanto, apesar de apresentarem mecanismos patológicos distintos, estas duas formas convergem em vias celulares que conduzem à morte de células fotorrecetoras e, conseqüentemente, perda de visão no indivíduo afetado (30).

## 2.5. Formas clínicas

A DMI é uma doença crónica caracterizada por um número de distintas manifestações e estádios (19). Convencionalmente, esta patologia divide-se em duas formas clínicas: DMI não-neovascular e DMI neovascular (7,11). Estas formas da doença não são mutualmente exclusivas, sendo que, lesões neovasculares frequentemente ocorrem na periferia de olhos com AG - - uma manifestação da forma não-exsudativa da patologia (5,28).

A DMI pode também ser classificada de acordo com o estágio de progressão da doença em DMI precoce, também denominada de maculopatia relacionada com a idade, DMI intermédia e DMI avançada (19,32). Esta classificação baseia-se em achados fenotípicos e tem implicações a nível do tratamento e prognóstico da doença (19). Vários sistemas de classificação estão presentes na literatura (Tabelas 1 e 2) e não existe um consenso universalmente aceite quando a definições específicas da doença (11,21).

Tabela 1 - Classificação fenotípica de DMI proposta em 2013. Tabela adaptada de (9)

Classificação da DMI	Definição (lesões a $\leq 2$ discos de diâmetro da fóvea em qualquer olho)
Sem alterações do envelhecimento	Sem drusas nem alterações pigmentares* de DMI
Alterações normais do envelhecimento	Apenas <i>druplets</i> (drusas pequenas $\leq 63\mu\text{m}$ ) e sem alterações pigmentares de DMI
DMI precoce	Drusas médias $>63$ e $\leq 125\mu\text{m}$ e sem alterações pigmentares de DMI
DMI intermédia	Drusas grandes $\geq 125\mu\text{m}$ e/ou alterações pigmentares de DMI
DMI avançada	DMI neovascular e/ou atrofia geográfica

\*Alterações pigmentares de DMI - definidas como hiper ou hipopigmentação associada a drusas médias ou grandes, mas não associadas a outras patologias.

Tabela 2 - Classificação de DMI, de acordo com AREDS. Adaptado de (11)

Classificação da DMI	Definição
Sem DMI (AREDS categoria 1)	Até cinco pequenas drusas ( $<63 \mu\text{m}$ em diâmetro)
DMI precoce (AREDS categoria 2)	<i>Múltiplas pequenas drusas ou algumas drusas intermédias (63 a 124 <math>\mu\text{m}</math> de diâmetro), ou alterações pigmentares maculares</i>
DMI intermédia (AREDS categoria 3)	Drusas intermédias extensas ou pelo menos uma drusa grande ( $\geq 125 \mu\text{m}$ ), ou AG que não envolve o centro da fóvea
DMI avançada (AREDS categoria 4)	AG que envolve o centro da fóvea ou qualquer evidência de NVC (hemorragia subretiniana, descolamento seroso retinal ou do EPR, exsudatos lipídicos ou cicatrizes fibrovasculares)

### 2.5.1. DMI não-exsudativa

A DMI não-exsudativa, também conhecida como DMI não-neovascular, atrófica ou seca, constitui a forma mais comum da doença correspondendo a cerca de 90% dos casos de DMI diagnosticados (7,15,18).

Esta forma da doença é caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes achados:

- Drusas duras;
- Drusas moles, pseudodrusas reticuladas ou depósitos drusenóides subretinianos;
- Descolamento drusenóide do EPR;
- Acumulação de pigmento;
- Atrofia geográfica (9).



Figura 2 - Drusas moles maculares. Imagem retirada de (33).

As drusas (Figura 2) são depósitos lipoproteicos localizados entre o EPR e a membrana de Bruch e constituem um dos sinais mais precoces de DMI (1,20).

Como referido anteriormente na secção 2.4, as drusas são classificadas de acordo com o seu tamanho em drusas pequenas (diâmetro  $\leq 63\mu\text{m}$ ), intermédias (diâmetro entre  $63\mu\text{m}$  e  $125\mu\text{m}$ ) e grandes (diâmetro  $\geq 125\mu\text{m}$ ) (20). Esta classificação é baseada numa estimativa das dimensões das lesões através da comparação com os vasos retinianos, sendo que  $125\mu\text{m}$  corresponde à espessura da veia central da retina ao atravessar o disco ótico, e  $63\mu\text{m}$  a metade desta (19).

As drusas são também classificadas histologicamente em drusas moles e drusas duras (4). A deteção de um pequeno número de drusas duras representa uma alteração normal do envelhecimento ocular e não constitui critério de DMI quando o seu diâmetro é inferior a  $63\mu\text{m}$  e se concentram numa área limitada (9,13). Por outro lado, drusas moles são características de DMI e influenciam o risco de progressão da doença (6,7). A presença de pequenas drusas isoladas

não parece afetar a função visual do indivíduo, no entanto a sua expansão e coalescência constituem marcos para a progressão da doença (28).



Figura 3 - Retina com pseudodrusas reticulares. Imagem retirada de (34).

Pseudodrusas reticulares (Figura 3), ou depósitos drusenóides subretiniais, constituem uma entidade distinta das drusas convencionais, localizando-se no espaço subretiniano, sobre o EPR (11). Associam-se a formas avançadas da doença, representando um fator de risco de progressão para AG (7,11). A regressão de pseudodrusas reticulares associa-se a atrofia retinal externa em alguns pacientes e pode assinalar localizações futuras de desenvolvimento de AG (8).

Descolamentos do epitélio pigmentado (DEP) são áreas focais que surgem como elevações do EPR na biomicroscopia. Os DEP podem ser de vários tipos, nomeadamente DEP fibrovasculares, que ocorrem frequentemente em associação com NVC subjacente; DEP drusenóides, que surgem na ausência de neovascularização; e DEP serosos, que podem desenvolver-se em ambos os cenários. A história natural dos DEP envolve eventual colapso das lesões, com possível desenvolvimento de AG, particularmente em DEP drusenóides de grandes dimensões (7).

DEP drusenóides constituem um sinal clínico de DMI não-exsudativa e apresentam-se como elevações superficiais do EPR com bordos sinuosos, formadas através da coalescência de drusas moles. Têm melhores resultados visuais a curto-termo relativamente a outras formas de DEP. Ainda assim, 42% dos olhos com esta lesão eventualmente progridem para atrofia ou DMI neovascular após 5 anos, com perda de acuidade visual (AV) associada (7).



Figura 4 - DMI intermédia com alterações pigmentares associadas a algumas drusas com diâmetro  $\geq 63\mu\text{m}$ . Imagem retirada de (29).

Alterações pigmentares (Figura 4), assim como drusas moles, aumentam em frequência com a idade e são fortes preditores de progressão para DMI avançada (21).

Áreas focais de hiperpigmentação correlacionam-se histologicamente com hipertrofia do EPR e migração de células pigmentadas para o espaço sub-EPR e subretiniano. Algumas destas células migram para a camada nuclear externa e representam células do EPR comprometidas, incapazes de continuar as suas funções de suporte aos fotorreceptores (7). Áreas hiperpigmentadas surgem frequentemente adjacentes a regiões hipopigmentadas, possivelmente devido à proliferação do EPR em resposta à morte celular (13).

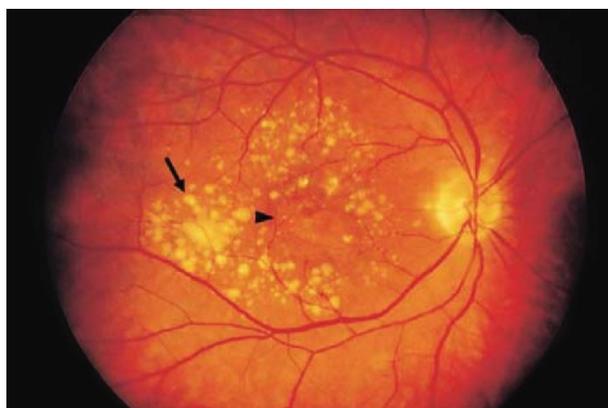


Figura 5 - DMI avançada com presença de drusas (seta) e atrofia geográfica central (triângulo). Imagem retirada de (35).

A AG (Figura 5) corresponde a uma manifestação de DMI avançada que resulta da perda progressiva de fotorreceptores, células do EPR e capilares coróides, com prejuízo irreversível da função visual (8). As lesões apresentam-se como áreas bem definidas de despigmentação, permitindo a visualização da vasculatura coróide subjacente (7).

A localização da lesão influencia o desempenho visual, sendo que a AV é profundamente afetada em lesões foveais mas pode manter-se relativamente preservada em lesões perifoveais

(1,8). Uma vez que as lesões atróficas tipicamente surgem inicialmente na mácula perifoveal, poupando o centro da fóvea, e progressivamente expandem e coalescem para afetar o centro da fóvea, a visão central apenas é afetada nas fases tardias da AG (7,8). A velocidade do aumento das lesões está dependente de fatores individuais e das características das lesões iniciais, tendo sido reportado um intervalo médio de 2,5 anos entre a primeira apresentação de AG até ao envolvimento do centro da fóvea. A presença de AG monocular é um forte preditor do desenvolvimento de AG no olho adelfo, com um tempo médio de progressão de AG unilateral para bilateral de 7 anos, de acordo com os resultados de *AREDS* (8).

### 2.5.2. DMI exsudativa

A DMI exsudativa, também conhecida como DMI neovascular ou húmida, ocorre menos frequentemente que a forma não-exsudativa da doença, compreendendo apenas 10 a 15% de todos os casos de DMI (7,10,18). Contudo, esta forma corresponde a mais de 80% da perda severa de visão e cegueira legal por DMI (10). Ao contrário da DMI não-exsudativa, a perda de visão por DMI exsudativa pode ocorrer de forma súbita, particularmente no caso de hemorragia subretinal aguda ou acumulação de fluído (10,18).

A DMI exsudativa caracteriza-se pelo desenvolvimento de NVC e pode manifestar-se através dos seguintes achados maculares:

- Descolamentos da retina neurosensorial e/ou do EPR;
- Hemorragias intrarretinianas, subretinianas ou sub-EPR;
- Exsudados lipídicos;
- Fibrose subretiniana (1,9).



Figura 6 - DMI avançada neovascular com neovascularização coróide e hemorragias subretinianas. Imagem retirada de (29).

NVC (Figura 6) corresponde ao crescimento de novos vasos a partir dos capilares da coróide até ao espaço sub-EPR (1). Estes vasos recém-formados são fracos e permeáveis, conduzindo ao extravasamento de fluido, acumulação de proteínas e lípidos e, potencialmente, hemorragia (7,20).

As lesões de NVC podem ser subfoveais, caso afetem o centro da fóvea; justafoveais, quando se encontram entre 1 a 200  $\mu\text{m}$  do centro da fóvea; e extrafoveais, quando se localizam a mais de 200  $\mu\text{m}$  do centro da fóvea (9).

De acordo com a localização do complexo neovascular, a NVC pode classificar-se em NVC tipo I, quando o crescimento de novos vasos ocorre através da membrana de Bruch com expansão sob o EPR; ou NVC tipo II, quando este toma lugar entre o EPR e as células fotorreceptoras (7,9). Ambos os tipos de NVC podem associar-se a DEP, acumulação de líquido subretiniano e cistos intrarretinianos, no entanto, devido à sua localização no espaço subretiniano, a NVC tipo II pode adicionalmente conduzir ao espessamento da retina (9).

A NVC pode também ser classificada, de acordo com o padrão angiográfico, em clássica, oculta, PAR ou VPC. Embora todas estas se correlacionem com um compromisso grave da visão, a NVC de membranas clássicas e a PAR apresentam, frequentemente, um crescimento mais rápido (9).

NVC clássica refere-se a uma área bem-demarcada de hiperfluorescência que se manifesta nas fases iniciais da angiografia, com posterior extravasamento do corante. Este padrão correlaciona-se com NVC tipo II, com crescimento neovascular anterior ao EPR (7,11). As membranas clássicas são mais agressivas que as membranas ocultas devendo ser tratadas rapidamente devido ao maior risco de progressão e de perda visual.(9)

A NVC oculta é angiograficamente reconhecida por um de dois padrões: DEP fibrovascular ou vazamento tardio de fonte indeterminada (1). Nesta forma de NVC, as lesões localizam-se, tipicamente, sob o EPR (11).

A PAR é uma variação de DMI neovascular que se caracteriza por NVC intrarretinal. Tecido angiomaso com telangiectasia capilar circundante e arteríolas perfusoras dilatadas ou vénulas de drenagem podem ser vistas nos estádios iniciais (7). Posteriormente a lesão estende-se para o espaço subretiniano, criando uma anastomose retinocoroideia, a qual pode ser identificada por angiografia com verde de indocianina (ICG). PAR caracteriza-se por hemorragia focal, edema, exsudados lipídicos e DEP (9).

VPC caracteriza-se pela presença de dilatações polipoides vasculares na coróide, associadas a hemorragias subretinianas ou sub-EPR de repetição e DEP serosos e hemorrágicos (9). ICG é o método definitivo para identificar estruturas polipoides na coróide (7).

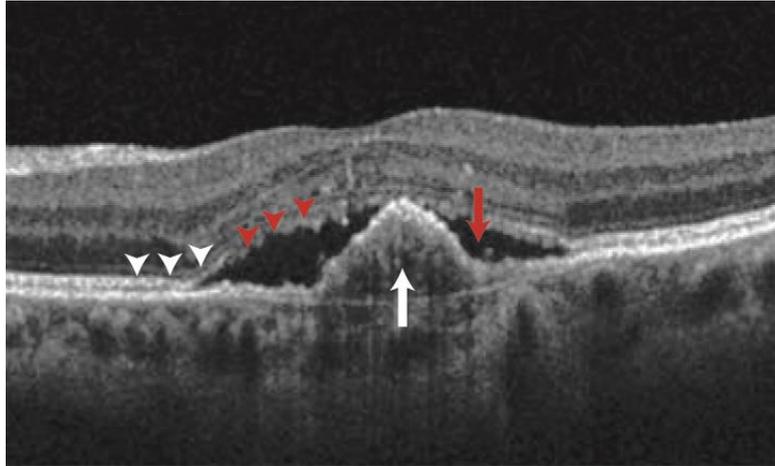


Figura 7 - Imagem de SD-OCT de um descolamento fibrovascular do EPR (seta branca) com fluído subretiniano sobrejacente (seta vermelha). A junção segmento interno/segmento externo dos fotorreceptores (triângulos brancos) foi interrompida na área sobrejacente à lesão (triângulos vermelhos). Imagem retirada de (7).

A DMI neovascular pode manifestar-se através do desenvolvimento de descolamentos serosos ou hemorrágicos da retina ou EPR (21). Em contraste com os descolamentos da retina neurosensorial, a AV é relativamente preservada nos DEP (7).

O DEP seroso manifesta-se como um descolamento em forma de cúpula do EPR, com limites bem demarcados (7). Pode progredir para cronicidade, com expansão da área atrófica e deterioração gradual da visão, ou, alternativamente, resolução espontânea, dando origem a uma área de AG (18).

Por outro lado, DEP fibrovasculares (Figura 7) têm limites mais irregulares e apresentam uma maior elevação que DEP serosos (18). Estes DEP podem associar-se a hemorragia no espaço sub-EPR, subretinal e, raramente, no vítreo. Pacientes com DEP predominantemente hemorrágicos frequentemente apresentam pobre AV (7).

Fluído subretinal e intraretinal, exsudados lipídicos e hemorragia subretinal podem acompanhar ambos os tipos de NVC (7). Segundo estudos recentes, a localização do fluído tem impacto na função visual, sendo este positivo na presença de fluído subretiniano e DEP, e negativo no contexto de cistos intrarretinianos. A presença de cistos intrarretinianos na NVC tipo I no contexto de DMI exsudativa é um fator de pior prognóstico visual e é um marcador de doença mais avançada e crónica (9).

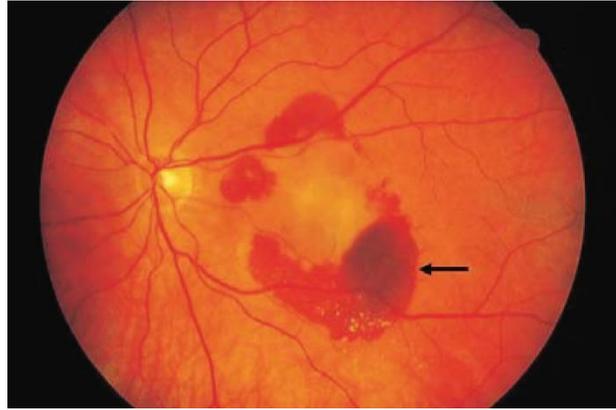


Figura 8 - DMI avançada com hemorragia intrarretiniana (seta). Imagem retirada de (35).

A hemorragia (Figura 8) é uma complicação rara de DMI, a qual pode ser particularmente grave, com perda rápida de fotorreceptores e desenvolvimento de alterações degenerativas da retina. A hemorragia na DMI pode apresentar-se sob a forma de hemovítreo, hemorragia intrarretiniana ou subretiniana. A história natural da hemorragia submacular secundária à NVC resulta, frequentemente, em diminuição da AV, com cerca de 80% dos doentes a reportar deterioração visual (9).

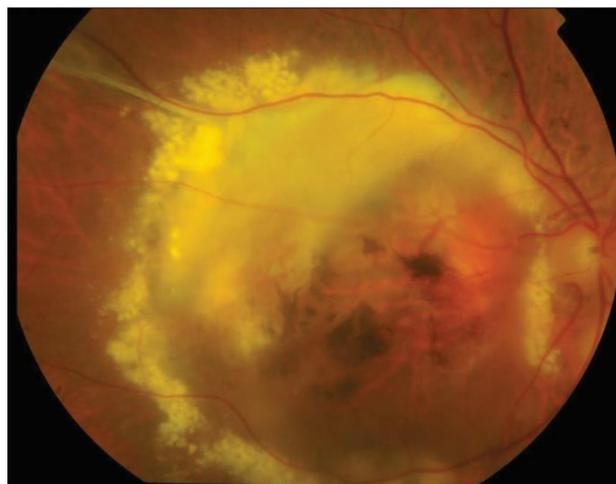


Figura 9 - DMI avançada em estágio disciforme secundário a DMI neovascular. Fibrose subretinal, exsudados lipídicos, alterações hiper e hipopigmentares e atrofia geográfica estão presentes. Imagem retirada de (29).

A fase terminal de DMI neovascular corresponde à formação da cicatriz disciforme (Figura 9), uma massa elevada de fibrose e exsudado subretinal que substitui a mácula nas fases avançadas da doença (15). Esta cicatriz tipicamente apresenta-se branca ou amarelada e pode conter áreas de hiperpigmentação causada por hiperplasia do EPR. Estas cicatrizes fibrovasculares continuam a crescer, com nova neovascularização ao longo das bordas das lesões. Algumas cicatrizes elevadas altamente pigmentadas podem imitar tumores coróides, enquanto outras podem desenvolver deposição substancial de líquido e, raramente, a grande exsudação de líquido pode causar um descolamento retinal seroso (7).

## 2.6. Apresentação clínica

É importante reconhecer os sintomas suspeitos de DMI que devem alertar o clínico a referir o paciente para a realização de exames (29). Em particular, a identificação de DMI exsudativa é fundamental uma vez que o tratamento atempado poderá salvar a visão do paciente (19). Doentes com desenvolvimento de novos sintomas sugestivos de DMI, nomeadamente perda visual, metamorfopsia ou escotoma, devem ser examinados prontamente (21).

O aparecimento de visão turva e dificuldades na realização de tarefas que exijam observação de objetos próximos podem constituir alguns dos sintomas iniciais de doença macular (18). É frequente os pacientes referirem dificuldades no desempenho de atividade diárias, incluindo ver televisão, descer escadas e reconhecer rostos (29). Estas queixas tendem a acentuar-se em ambientes de baixa luminosidade, devido a dificuldades na adaptação ao escuro, com melhoria da visão em locais bem iluminados (18).

Na DMI neovascular com presença de edema, os pacientes podem referir metamorfopsia, ou seja, a perceção anormal de imagens distorcidas, assim como micropsia ou macropsia, que correspondem, respetivamente, à diminuição ou aumento do tamanho das imagens observadas (16,18,19). A metamorfopsia é característica de doenças maculares, ocorrendo mais frequentemente que micropsia e macropsia, e pode ser facilmente reconhecida através do uso da grelha de Amsler (18,29).

A grelha de Amsler permite também detetar a presença de escotomas, relatados como uma obstrução da visão central - escotoma positivo - ou como uma área em falta no campo visual - escotoma negativo (11,18). A presença de um escotoma é sintoma de doença mais severa (18). Escotomas paracentrais podem reduzir substancialmente o campo visual, no entanto, dependendo do grau de extensão de fóvea não-afetada, os pacientes podem manter uma AV relativamente preservada (8).

Nas fases avançadas da doença, tipicamente ocorre uma diminuição súbita ou progressiva da visão, sem melhoria com correção ótica (29). Esta perda de visão é gradual, podendo ocorrer ao longo de meses ou anos para a forma não-exsudativa da doença (18). Pelo contrário, a DMI neovascular pode associar-se a uma perda súbita de visão.(16) Ainda assim, a visão periférica tende a manter-se preservada (36). Pode também ocorrer uma alteração na discriminação de cores, apesar de, geralmente, ser menos evidente (18).

## 2.7. Abordagem diagnóstica

O diagnóstico de DMI implica a distinção entre alterações maculares benignas, resultantes do envelhecimento, de transformações degenerativas que podem, potencialmente, prejudicar a visão. É importante reconhecer sinais e sintomas que alertem para o diagnóstico da doença, particularmente a forma exsudativa, de modo a proceder ao tratamento atempado, melhorando assim o prognóstico visual do paciente (19).

O diagnóstico da doença é baseado na combinação do exame clínico com exames complementares de diagnóstico, uma vez que nenhum dos exames é suficientemente preciso para confirmar o diagnóstico e classificar a doença isoladamente (19).

De modo a estabelecer o diagnóstico é necessário avaliar a AV do paciente, uma vez que alterações funcionais na visão podem refletir uma potencial disfunção da retina neurosensorial e EPR (11,19). Contudo, precocemente na evolução da DMI neovascular assiste-se a uma dissociação entre AV e achados imagiológicos, devendo isto ser tido em conta durante a monitorização dos doentes (9).

O diagnóstico de DMI precoce envolve a deteção de achados característicos no exame biomicroscópico em pacientes com queixas sugestivas (19). Este exame permite detetar a presença de drusas assim como revelar sinais clínicos subtis de NVC, nomeadamente pequenas áreas de hemorragia, exsudados duros, fluído subretinal, edema macular, fibrose subretinal e elevação do EPR (16,21).

Em casos suspeitos, nomeadamente naqueles que se apresentem com grande coalescência de drusas e DEP drusenóides, é aconselhável excluir a presença de NVC através de exames auxiliares de diagnóstico como tomografia de coerência ótica (OCT), angiografia por tomografia de coerência ótica (OCTA), angiografia de fluoresceína (FA), ICG e autofluorescência de fundo (FAF) (9).

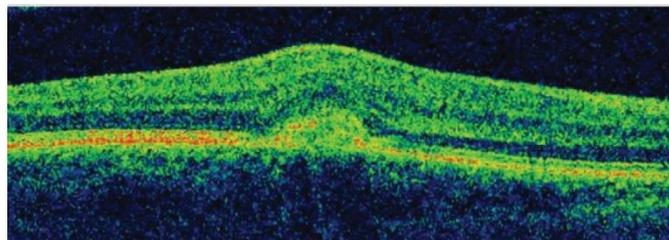


Figura 10 - Imagem de OCT de descolamento do EPR. Imagem retirada de (1).

A OCT (Figura 10) é um método não invasivo que permite a obtenção de imagens *in vivo* de estruturas da retina (36). Atua através da projeção de luz infravermelha sobre a retina e conversão da luz refletida em imagens transeccionais de alta resolução que podem ser reconstruídas em mapas tridimensionais (2,36). Através da diferente refletividade das diversas estruturas, este exame permite observar as camadas anatómicas da retina e a espessura retinal, assim como avaliar a presença de sangue, fluído, descolamentos retinianos, AG e drusas

(1,7,13,36). Elementos hiperrefletivos incluem a camada de fibras nervosas, as camadas plexiformes, o EPR e sangue, enquanto que as camadas nucleares, os fotorreceptores e líquido são hiporrefletivos (7). A sua elevada sensibilidade para a deteção de doença ativa, assim como a sua disponibilidade, rapidez e facilidade de utilização, tornam este exame extremamente vantajoso (2).

A OCTA é um exame imagiológico não-invasivo que possibilita a visualização de vasos sanguíneos em alta-resolução, permitindo a análise qualitativa e quantitativa dos vasos da retina e coróide (11). Este exame deteta o fluxo sanguíneo ao analisar alterações na refletividade do tecido entre imagens rapidamente adquiridas e possibilita a reconstrução tridimensional da vasculatura (8).

OCTA tem aplicações tanto na DMI neovascular como não-neovascular. Na doença neovascular, este pode ser usado para monitorizar a resposta ao tratamento durante o seguimento, enquanto que na DMI não-neovascular, é útil para o estudo da coróide e outras estruturas vasculares (11).

Apesar da sua utilidade como técnica angiográfica não-invasiva sem necessidade de contraste, estudos reportaram que esta modalidade diagnóstica não é superior à OCT convencional na deteção de DMI neovascular e tem uma sensibilidade inferior à de FA ou ICG (19).

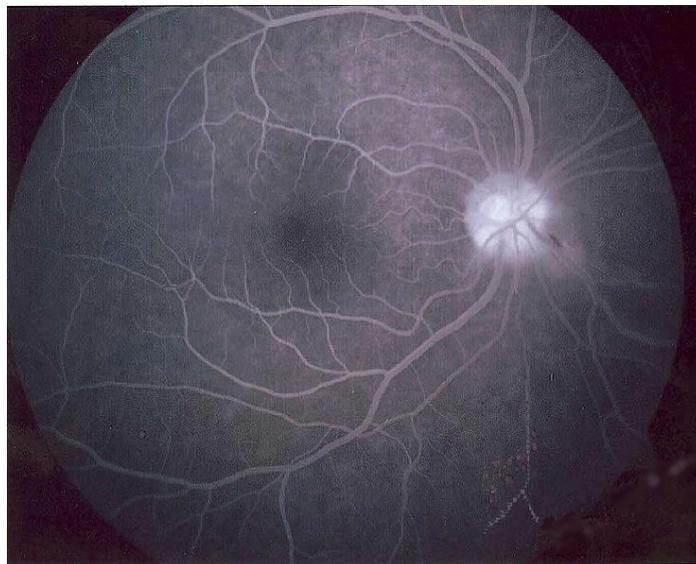


Figura 11 - Angiografia de fluorescência. Imagem retirada de (37).

A FA (Figura 11) envolve a injeção intravenosa de corante e subsequente vigilância fotográfica da passagem da fluoresceína através da circulação retinal e coróide (36). Fluoresceína é um corante laranja, solúvel em água, que, quando injetado por via intravenosa, permanece na circulação intravascular e circula na corrente sanguínea, sendo posteriormente metabolizado pelo fígado e rins e excretado na urina após 24 a 48 horas. Enquanto os principais vasos da coróide são impermeáveis à passagem de fluoresceína, as paredes dos capilares recém-

formados no processo de neovascularização contêm múltiplas fenestrações através das quais as moléculas de fluoresceína podem escapar para o espaço extravascular (18).

A FA permite a visualização da vasculatura retinal e coróide e facilita a identificação de defeitos do EPR, uma vez que o EPR normal atua como barreira física a este corante (36). A deteção de drusas depende da sua afinidade a fluoresceína, sendo que apenas 50% das drusas clinicamente identificáveis coram com esta substância. Isto relaciona-se com a sua composição, verificando-se que drusas hidrofóbicas são tipicamente hipofluorescentes e apresentam um elevado conteúdo lipídico (11,18).

Contudo, este exame não está livre de riscos. A injeção de fluoresceína incorre o risco de infiltração tecidual caso ocorra extravasamento de corante para os tecidos circundantes, desconforto ou erupção cutânea relacionada com o local de injeção, reação alérgica ao corante e, até mesmo, desenvolvimento de uma reação anafilática potencialmente fatal (19,21).

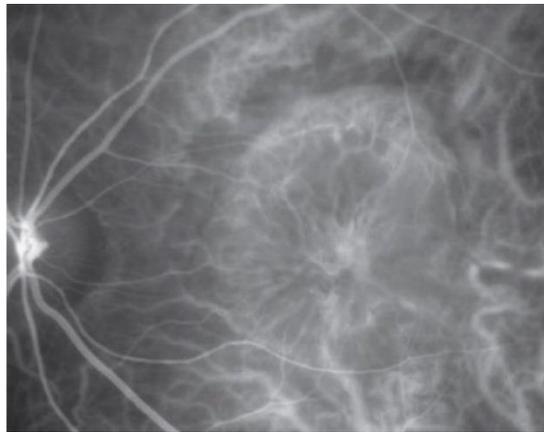


Figura 12 - NVC clássica na fase inicial de um angiograma com indocianina verde. Imagem retirada de (1).

A ICG é útil no estudo das lesões de NVC oculta para identificação de PAR e VPC.(9) Á semelhança da fluoresceína, a indocianina é um corante utilizado para demonstrar NVC, permitindo delinear melhor a circulação coroidal que a FA.(1,36) Este exame pode ser útil em combinação com a FA, aumentando assim a sensibilidade para deteção de NVC. (18) Contudo, a ICG associa-se a complicações médicas mais severas que a FA, incluindo reações alérgicas e morte.(1,21)

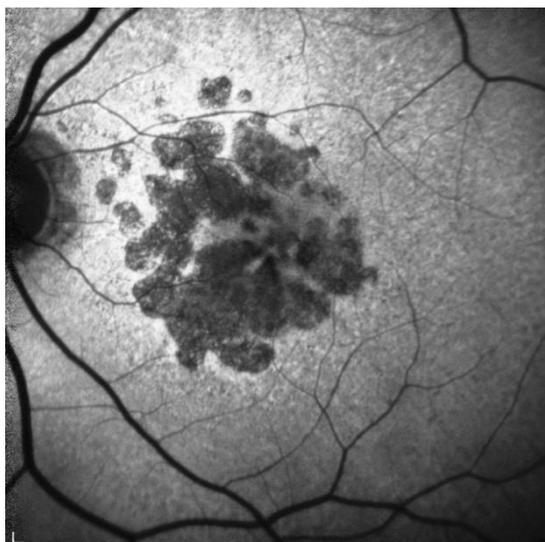


Figura 13 - Imagem de autofluorescência de fundo do OE de um paciente com atrofia geográfica avançada. Imagem adaptada de (29).

A FAF (Figura 13) é uma modalidade imagiológica direcionada ao metabolismo de lipofuscina (1). A imagem depende da emissão estimulada de luz das moléculas de lipofuscina, permitindo avaliar e monitorizar a estrutura topográfica e estado do EPR (11). Lesões com aumento da deposição de lipofuscina resultam em hiperautofluorescência, e a diminuição da lipofuscina ou ausência de EPR resulta em hipoautofluorescência (7). A FAF é útil para demonstrar áreas de AG e monitorizar a progressão destas, assim como avaliar a quantidade de lipofuscina presente no EPR (21).

Retinografias podem ser realizadas para melhor estadiamento e registo da progressão da doença, constituindo uma abordagem eficaz para documentar achados clínicos (9,11). Este exame permite observar alterações nas camadas mais internas da retina tais como hemorragia ou microaneurismas e possibilita também a deteção de descolamentos serosos da retina neurosensorial e EPR (16,21).

Na DMI exsudativa não é recomendado instituir terapêutica intravítrea sem a realização prévia das técnicas auxiliares de diagnóstico essenciais ao estudo comparativo subsequente e à avaliação da resposta terapêutica durante o período de seguimento dos doentes (9).

OCT é o exame de excelência no seguimento desta forma da doença uma vez que permite quantificar os sinais de atividade e a resposta ao tratamento de forma não invasiva. Atualmente é dispensável a realização de angiografias seriadas, uma vez que os critérios de retratamento são baseados na AV, OCT e fundoscopia. A FA deve, no entanto, ser utilizada no seguimento de pacientes nos quais a OCT não permite fornecer as informações necessárias, como doentes com miopia alta, lesões extrafoveais ou reativação da neovascularização no bordo de uma lesão fibrótica. Nos restantes doentes, a FA deve ser repetida quando ocorre uma reativação da NVC, quando se observam novas hemorragias ou DEP ou quando há uma perda visual sem motivo aparente na fundoscopia e OCT (9).

No caso de pacientes com DMI não-exsudativa avançada, visto que atualmente não existe tratamento aprovado para esta forma da patologia, estes devem ser aconselhados a auto-monitorizar a sua doença e recorrer aos serviços de saúde adequados caso a visão comece a deteriorar, de modo a detetar precocemente quaisquer sinais de evolução para DMI exsudativa (9,19). O teste da grelha de Amsler (Figura 14) é muito útil nestes casos, podendo ser realizado em casa pelo doente (9). Este teste avalia os 20° centrais do campo visual, correspondentes à mácula, e permite detetar alterações visuais através da deformação das linhas da grelha (36). Pacientes que monitorizam a visão com a grelha de Amsler são mais prováveis de se tornar cientes de sintomas visuais subtis devido a NVC, aumentando a probabilidade de deteção numa fase inicial da doença, melhorando, assim, o seu prognóstico visual (21).

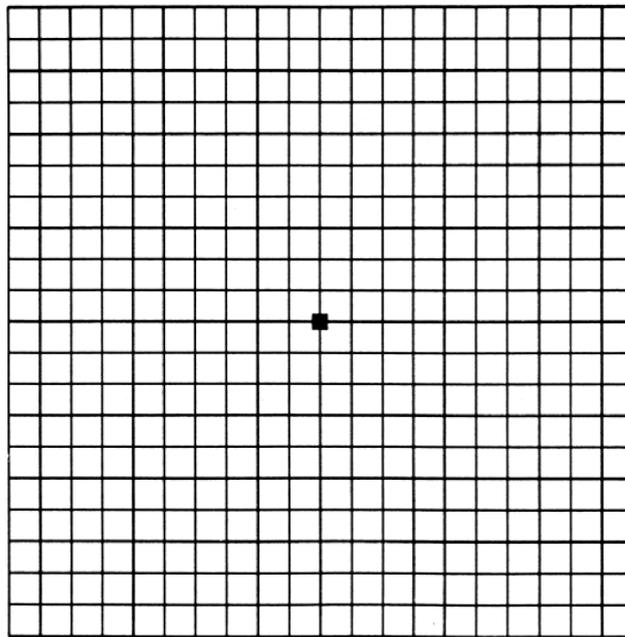


Figura 14 - Grelha de Amsler. Imagem retirada de (38).

## 2.8. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de DMI não se limita à detecção da doença e sua documentação, nem tão pouco se limita à diferenciação entre os seus vários estádios e formas clínicas. De modo a possibilitar o diagnóstico preciso e assim evitar tratamentos desnecessários, é fundamental distinguir esta patologia de outras condições que se possam apresentar com sinais maculares semelhantes (19).

Apesar de a presença de drusas constituir um marco da apresentação de DMI, um número de outras condições apresenta lesões semelhantes (12,18). Por um lado, o aparecimento de um pequeno número de drusas duras de pequenas dimensões pode ser considerado um achado normal do envelhecimento ocular, não parecendo afetar a função visual do indivíduo quando ocorrem de modo isolado (13,28). Por outro lado, drusas, ou lesões semelhantes, podem surgir como parte de um quadro patológico associado a doença retiniana genética, como distrofia retiniana em favo de mel de Doyme, que conduz ao desenvolvimento de drusas na segunda ou terceira década da vida do indivíduo; ou até doença renal, como glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 2, que ocorre em crianças mais velhas e adultos e se manifesta através de lesões semelhantes a drusas (18).

É também necessário distinguir a DMI de outras condições que se apresentem com atrofia do EPR e capilares coróides, assim como alterações pigmentares (9). Em indivíduos com idade inferior a 50 anos pode suspeitar-se de distrofias maculares hereditárias, como doença de *Best* e doença de *Stargardt* (9,21,39). A doença de *Stargardt* apresenta-se com diminuição da visão em indivíduos de idade mais jovem e associa-se a hiperpigmentação do EPR, com acumulação de depósitos amarelados e degeneração macular atrófica. A doença de *Best* caracteriza-se pela presença de lesões subretinianas, tipicamente bilaterais e localizadas na fóvea, possivelmente presentes ao nascimento. Estas lesões podem degenerar e cerca de 20% dos pacientes desenvolve NVC macular, hemorragia e cicatrização. É também necessário considerar retinopatias tóxicas, nomeadamente toxicidade por cloroquina, que se apresenta com um anel de despigmentação circundado por um aro de hiperpigmentação; e maculopatias inflamatórias, como coroidite multifocal e rubéola, que se apresentam com grau variável de atrofia coriorretiniana e na ausência de drusas (39).

Ainda que a DMI exsudativa seja a causa mais frequente de NVC, esta pode também derivar de doenças maculares inflamatórias, genéticas, degenerativas e idiopáticas, normalmente em indivíduos mais jovens (19). NVC pode ocorrer em pacientes com síndrome de histoplasiose ocular, que se apresenta com pequenas cicatrizes coriorretinianas amareladas e atrofia peripapilar; assim como em determinados tumores da coróide, que se podem manifestar com redução da AV e, ocasionalmente, descolamento da retina. Além destas situações, neovascularização pode também ocorrer em pacientes com drusas do nervo ótico, ruptura coróide ou cicatrizes de fotocoagulação (39).

Finalmente, deve estabelecer-se o diagnóstico diferencial com outras patologias que possam conduzir a descolamentos exsudativos da retina, com presença de exsudados lipídicos ou desenvolvimento de hemorragia intra ou subretiniana, incluindo coriorretinopatia serosa central, oclusão venosa da retina de longa duração ou hemorragia subretiniana por macroaneurisma (9). A coriorretinopatia serosa central corresponde ao descolamento superficial da retina na área macular devido ao extravasamento localizado de fluido através do EPR até ao espaço subretiniano, ocorrendo na ausência de hemorragia subretiniana ou exsudados lipídicos (19,39). Esta condição é, frequentemente, unilateral e, quando sintomática, apresenta sintomas semelhantes aos relatados para DMI, nomeadamente diminuição de AV, desenvolvimento de escotoma central, metamorfopsia, micropsia ou macropsia e alteração na discriminação de cores (16,39). Esta redução na AV pode persistir mesmo após a resolução do fluido e, em casos crónicos, pode desenvolver-se uma cicatriz branca e acastanhada no EPR no local de efusão de fluido (16,19).

## 2.9. Terapêutica

O tratamento de DMI permite atrasar a deterioração da visão e, assim, ajudar a preservar a qualidade de vida e independência dos pacientes (21). Estão disponíveis diversas opções terapêuticas e de controlo que permitem retardar a progressão da doença, incluindo monitorização, suplementação de vitaminas e antioxidantes, injeção intravítrea de antiangiogénicos, PDT e cirurgia laser de fotocoagulação (5,19,21).

### 2.9.1. DMI não-exsudativa

A gestão de DMI não-exsudativa consiste em alterações do estilo de vida, suplementação vitamínica e medidas de suporte para estádios avançados. As alterações do estilo de vida são direcionadas aos fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento da patologia e englobam a redução do IMC, evitação de consumos alcoólicos excessivos, prática de atividade física e cessação tabágica. As medidas de suporte incluem avaliação da função visual funcional, treino do seu uso ativo, prescrição e uso de auxiliares de baixa visão e assistência com atividades diárias (12).

Nos estádios precoces da doença não é necessário iniciar tratamento específico (9). O uso de vitaminas e minerais antioxidantes não reduziu a progressão de DMI precoce para estádios intermédios, e não existe evidência que suporte o uso de suplementação nestes pacientes (21). Em seu lugar, recomenda-se a prática de uma dieta rica em antioxidantes, nomeadamente zeaxantina e luteína, presentes na fruta e vegetais, e ómega-3, presente no peixe e frutos secos (9).

A suplementação com vitaminas antioxidantes e zinco é indicada em pacientes com DMI intermédia ou avançada - categoria *AREDS* 3 e 4, respetivamente - devido ao elevado risco de progressão da doença (9). Atualmente, a suplementação proposta pelo estudo *AREDS* e *AREDS2* (Tabela 3) constitui a única forma de tratamento para DMI não-exsudativa com resultados na redução da progressão da doença (25).

Tabela 3 - Suplementos vitamínicos e minerais utilizados em *AREDS2*. Adaptado de (21).

Suplementação	Dose Diária
Vitamina C	500 mg
Vitamina E	400 IU
Luteína/Zeaxantina	10mg/2mg
Óxido de Zinco	80 mg ou 25 mg
Óxido de Cobre	2mg

Diversos estudos avaliaram a segurança da formulação, utilizando doses muito superiores às recomendadas, e não reportaram existência de associações adversas com as doses da suplementação (21). No entanto, devido ao aumento do risco de desenvolvimento de cancro de pulmão em fumadores que tomavam beta-caroteno, foi sugerida a sua substituição por luteína e zeaxantina nestes pacientes (9,21). Adicionalmente, o zinco conduziu a um aumento das hospitalizações por causas genitourinárias e pode provocar anemia por deficiência de cobre, pelo que é necessário proceder à administração concomitante de cobre. Devido a potenciais efeitos adversos, as doses de vitaminas antioxidantes e minerais devem ser revistas pelo médico de família do paciente (21).

A gestão atual da DMI não-exsudativa avançada depende da documentação, observação e monitorização para deteção precoce de alterações na função visual e identificação de NVC num estágio tratável (11). Estes doentes devem ser educados acerca dos sinais de agravamento e métodos de auto-monitorização da doença, como o uso da grelha de Amsler, e ser encorajados a reportar o desenvolvimento de novos sintomas visuais ao seu oftalmologista de modo a permitir o início atempado dos tratamentos necessários (9,21).

A falta de tratamento aprovado para DMI não-exsudativa, motivou a investigação da patofisiologia da doença de modo a promover o desenvolvimento de tratamentos racionais. Esforços intensos têm sido feitos para identificar possíveis alvos terapêuticos que permitam reduzir a progressão da doença (11). Algumas potenciais estratégias terapêuticas em estudo envolvem modulação do ciclo visual e neuroprotecção (7,11). O transplante subretiniano de células estaminais está também sob investigação como potencial método regenerativo de células do EPR e, eventualmente, fotorreceptores (7).

### 2.9.2. DMI exsudativa

O tratamento da DMI neovascular sofreu alterações significativas nos últimos anos com a introdução da terapêutica antiangiogénica (11,19). Previamente a esta, as únicas opções terapêuticas disponíveis para tratamento desta forma da doença eram a fotocoagulação laser e a terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT), com eficácia clínica muito limitada (9,19).

A fotocoagulação laser atua através da destruição da membrana neovascular pelo efeito térmico do laser. A eficácia deste método depende da transparência da retina neurosensorial e do conteúdo em melanina do EPR, possibilitando o efeito seletivo nas camadas externas da retina. No entanto, a lesão da retina adjacente é frequente, com desenvolvimento subsequente de um escotoma no local tratado (9).

Apesar de *Macular Photocoagulation Study* ter reportado uma diminuição do risco de perda severa de visão com o uso de fotocoagulação a laser, a adoção deste método terapêutico é

dificultada pela alta taxa de recorrência de lesões, risco de produção de perda de visão, especialmente com membranas subfoveais, e limitado potencial para melhoria visual (9,11). Adicionalmente, este método acarreta o risco de ruptura da membrana de Bruch com hemorragia subretinal ou vítrea (21). Atualmente, a sua utilização como abordagem terapêutica na DMI exsudativa é residual e limita-se a lesões de NVC extrafoveais (9).

Por outro lado, a PDT consiste na administração intravenosa de verteporfina, um fármaco fotossensível com afinidade para células endoteliais vasculares em replicação. A ativação da verteporfina induz fenômenos de oxidação a nível do endotélio vascular, sem lesão apreciável do tecido adjacente (9).

A PDT revelou ser um procedimento seguro, com duração de ação prolongada, cujos efeitos se mantinham até 2 a 3 anos após o tratamento (9,11). Contudo, ao longo do tempo, esta pode induzir atrofia das camadas externas da retina e fibrose, com consequente deterioração da AV (9). Devido a efeitos inadequados e imprevisíveis na NVC, com grande número de recorrências e necessidade de retratamentos, e com o desenvolvimento de outras opções terapêuticas, o uso de PDT no tratamento de DMI neovascular diminuiu (11). Atualmente, a utilização de PDT em monoterapia não é recomendada. As suas principais indicações são na VPC em associação com anti-VEGF, NVC peripapilar, em caso de contraindicação para anti-VEGF e, eventualmente, em doentes sem condições para seguimento clínico frequente e adesão ao esquema terapêutico antiangiogénico (9). Além disso, este pode ser considerado em combinação com anti-VEGF e/ou administração esteroide como terapêutica de segunda linha em pacientes que não respondem a monoterapia com antiangiogénicos (9,11).

A introdução de terapêuticas anti-VEGF, em 2006, revolucionou a abordagem e o curso da DMI, sendo atualmente considerados como terapêutica de primeira linha para NVC ativa, no contexto de DMI exsudativa, com melhores resultados visuais e anatómicos que as terapêuticas prévias (9,21).

Antiangiogénicos são indicados para todo os tipos de lesões de NVC com sinais de atividade, quando existe a possibilidade de recuperação funcional ou quando a perda visual adicional, no olho em causa, interfira com a qualidade de vida do doente. Como critérios de atividade consideram-se o espessamento anormal da retina, particularmente com evidência de acumulação de líquido sub-EPR, subretiniano ou intrarretiniano, confirmado por OCT; presença ou recorrência de hemorragia intra ou subretiniana; difusão persistente ou de novo na FA; crescimento da lesão de NVC; e diminuição da AV (superior a 5 letras *ETDRS*) (9).

Os fármacos anti-VEGF têm sido usados no tratamento de diferentes doenças oculares por via intravítrea de modo *on* e *off-label*, revelando um ótimo perfil de segurança. Há, no entanto, uma preocupação com o risco de efeitos adversos sistémicos e oculares, sobretudo devido à necessidade de tratamentos repetidos. Apesar de as doses utilizadas na oftalmologia serem baixas, a elevada potência destes fármacos conduz a supressão de VEGF circundante, podendo associar-se à ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais, hemorragias, perfuração

gastrointestinal, entre outros (9). A injeção de antiangiogénicos pode também associar-se a efeitos oculares graves, nomeadamente endoftalmite e cataratas traumáticas (9,20,21).

O primeiro agente anti-VEGF a receber aprovação do FDA para o tratamento de DMI neovascular foi pegaptanib, um aptâmero de RNA que inibe seletivamente a isoforma 165 de VEGF-A, em 2004 (9,11). A eficácia deste fármaco no tratamento de DMI exsudativa foi avaliada no estudo *VISION*, que revelou uma maior probabilidade de estabilização ou ganho de AV e de diminuição de probabilidade de perda severa de AV, comparativamente com placebo. No entanto, aos dois anos, a probabilidade de melhoria significativa de AV foi baixa (6%) (9). Apesar de inovador à data, comprovou-se que o tratamento com este fármaco não assegurava um ganho visual, tendo sido substituído, na prática clínica, por outros antiangiogénicos com melhores resultados anatómicos e funcionais (9,21).

Ranibizumab é um fragmento Fab monoclonal de IgG1 humanizado recombinante, criado a partir do mesmo anticorpo parente que bevacizumab, com alta afinidade para o VEGF-A sendo capaz de inativar todas as suas formas ativas (9,11). Este atua através da inibição da angiogénese retiniana e coroideia e redução da permeabilidade capilar (9). Desde a sua aprovação em 2006, o ranibizumab revolucionou o paradigma de tratamento da DMI exsudativa, condicionando uma clara melhoria do prognóstico visual dos doentes com membranas clássicas e ocultas, tendo obtido aprovação para tratamento de todos os subtipos de DMI neovascular (9,21).

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante bivalente, que se liga a todas as isoformas do VEGF-A. Foi desenvolvido para inibir a angiogénese intratumoral e aprovado em 2004 para administração endovenosa no tratamento do carcinoma colorretal metastizado, com início do seu uso *off-label* no ano seguinte. Posteriormente, a não inferioridade do bevacizumab comparativamente ao ranibizumab veio a ser demonstrada em estudos aleatorizados comparativos. A evidência de não-inferioridade em conjunto com a segurança relativa e o baixo custo de cada tratamento justificam a sua utilização *off-label* na DMI não-exsudativa (9).

Finalmente, aflibercept é uma proteína de fusão solúvel com alta afinidade a todas as isoformas VEGF-A e VEGF-B e PlGF (9). Devido à sua capacidade de penetrar mais fundo na retina e ligar-se com maior afinidade que tratamentos existentes, aflibercept demonstra a mesma eficácia que ranibizumab mas, adicionalmente, requer menos injeções intravítreas subsequentes (20). Os resultados de alguns estudos recentemente publicados sugerem uma possível superioridade do aflibercept na resolução de fluído subretiniano e DEP, sem que tal se traduza, no entanto, numa vantagem em termos de AV. Na VPC, a terapêutica com aflibercept apresenta resultados favoráveis, proporcionando uma elevada taxa de regressão das lesões polipoides, nomeadamente em monoterapia (9).

Devido aos resultados superiores obtidos com terapia anti-VEGF, a PDT é atualmente reservada como terapêutica de segunda linha, em combinação com antiangiogénicos, para pacientes que não respondem a monoterapia com anti-VEGF (7,11). Esta combinação

terapêutica foi investigada por diversos estudos, não tendo sido demonstrado benefício clínico significativo em termos de ganho de AV ou redução no número de injeções necessárias (7). Contudo, o estudo *EVEREST* analisou o uso de PDT e ranibizumab em pacientes com VPC, tendo concluído que PDT em monoterapia, assim como a associação desta com o antiangiogénico, apresentavam resultados superiores na regressão de pólipos após 6 meses (7).

A associação de corticosteroides com fármacos anti-VEGF baseia-se na hipótese de obtenção de uma ação sinérgica sobre o componente inflamatório da doença e na regulação da angiogénese com o uso destes dois fármacos, no entanto, são necessários mais estudos que permitam confirmar estes achados. No passado, a corticoterapia associada a PDT foi utilizada, mas não foi demonstrado benefício relativamente à PDT em monoterapia. Além disso, o uso dos corticoides foi associado a potencial efeito cataratogénico e indutor de aumento da pressão intraocular. Não existe, pois, evidência científica que permita recomendar a utilização destes fármacos na DMI, mesmo apenas como terapêutica adjuvante (9).

Até agora, nenhum dos tratamentos usados pode curar definitivamente a doença ou reverter o seu curso (11) Apesar do sucesso das atuais terapias de DMI neovasculares, melhores resultados visuais e terapias mais duradora continuam a ser um objetivo a atingir. Estratégias sob investigação incluem inibição de fator de crescimento derivado de plaquetas e outros mecanismos de bloqueio de VEGF, incluindo terapia genética (7)

## 2.10. Prognóstico

A perda irreversível de visão central é altamente incapacitante em múltiplas áreas físicas, sociais e emocionais da vida dos pacientes e conduz a maior utilização de recursos de saúde (29). Todos os pacientes com DMI devem ser educados acerca do prognóstico da doença, assim como sobre a sua progressão expectável (21,40).

Estádios precoces da doença (categoria 2 *AREDS*) têm um baixo risco de progressão, com apenas 1.3% dos participantes de *AREDS* neste estágio a progredirem para DMI avançada em 5 anos. Para DMI intermédia (categoria 3 *AREDS*), a probabilidade de progressão aumenta para 18%, e na DMI avançada (categoria 4 *AREDS*), o risco de desenvolvimento de DMI avançada no olho adelfo em 5 anos varia entre 35 a 50%, dependendo do fenótipo do olho com melhor AV (21).

A DMI não-exsudativa tem melhor prognóstico que a forma exsudativa da doença (12). Em contraste com a progressão tipicamente lenta de AG, NVC pode causar perda aguda de visão através do desenvolvimento de edema e hemorragia (6). Apesar de a ocorrência de perda severa de AV ser menos comum em pacientes com AG, comparativamente à forma neovascular da patologia, a AG foveal contribui para aproximadamente 10% dos casos de perda visual relacionada com DMI com AV igual ou pior a 20/200 (21).

A perda de AV tem um impacto negativo sobre a qualidade de vida dos pacientes, parcialmente devido ao seu efeito sobre as atividades da vida diária (40). A DMI pode afetar a condução e mobilidade dos pacientes, particularmente em ambientes pouco iluminados, com aumento do risco de quedas; o reconhecimento facial e participação em atividades recreativas; e, em alguns casos, a autonomia individual (21,32). Os *scores* de qualidade de vida de pacientes com DMI neovascular são comparáveis aos de indivíduos com outras doenças crónicas ou debilitantes, com tendência a piorar ao longo do tempo (40).

Pacientes com DMI, assim como indivíduos portadores de qualquer doença física crónica, apresentam um risco aumentado de patologia depressiva (19). Estima-se que a prevalência de depressão varie entre 11 a 44% entre pacientes com DMI, sendo que o valor superior corresponde a um aumento de duas a três vezes na taxa reportada para idosos sem a patologia. A depressão na DMI foi correlacionada fortemente com a perda de AV e com a capacidade de adaptação à condição (32). Quando necessário, os médicos devem incentivar o paciente a procurar ajuda profissional, uma vez que depressão pode exacerbar os efeitos de DMI (21).



## Capítulo 3. O caso clínico

### 3.1. Descrição do caso clínico

Esta secção apresenta o caso clínico de M.A.O., uma idosa do sexo feminino, previamente saudável, sem antecedentes pessoais ou familiares, seguida ao longo de um período de 8 anos em consultas de oftalmologia. É descrita a evolução da patologia - DMI atrófica bilateral complicada com membrana neovascular no olho esquerdo - desde o período que antecedeu o desenvolvimento da sintomatologia até ao estabelecimento do diagnóstico e implementação da terapêutica.

No dia 4 de abril de 2011, M.A.O., 64 anos, foi observada no contexto de uma consulta de rotina de oftalmologia. A paciente apresentava uma AV de 10/10 com +0.75 -1.50 x 85° no olho direito (OD) e uma AV de 10/10 com +0.50 -1.00 x 85° no olho esquerdo (OE). O exame biomicroscópico e fundoscopia não revelaram alterações aparentes. Foi avaliada a tensão ocular em ambos os olhos, sendo esta de 14/14 mmHg. Por último, realizou-se uma OCT (Figura 15), com resultados compatíveis com a presença de drusa no OD.

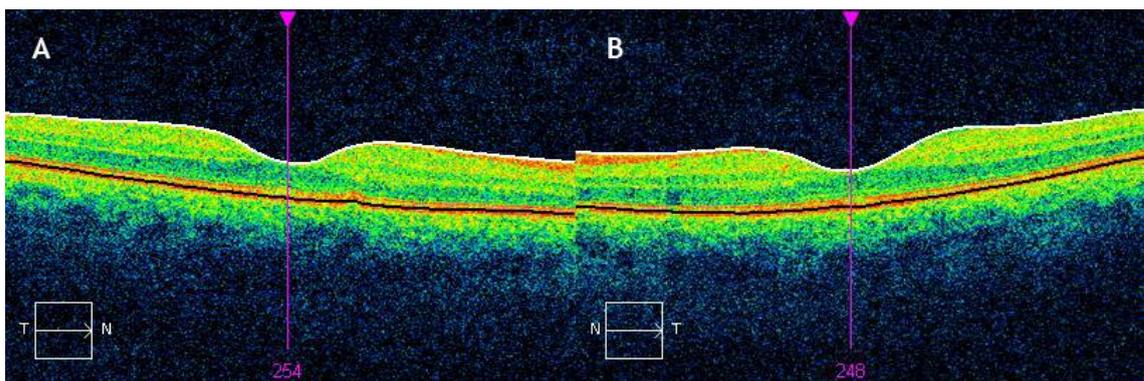


Figura 15 - OCT realizado a 04/04/2011. A - Imagem de OD compatível com presença de drusa. Sem outras alterações. B - Imagem de OE sem alterações aparentes.

A 4 de dezembro de 2014, a paciente recorreu novamente à consulta por queixas de diminuição da visão no OD. Apresentava uma AV de 8/10 com correção no OD e de 10/10 com correção no OE. Foi realizada nova OCT (Figura 16) que demonstrou a presença de coriorretinopatia serosa central no OD. Nesta consulta foi iniciada terapêutica com *Avastin* (bevacizumab) por injeção intravítrea no OD.

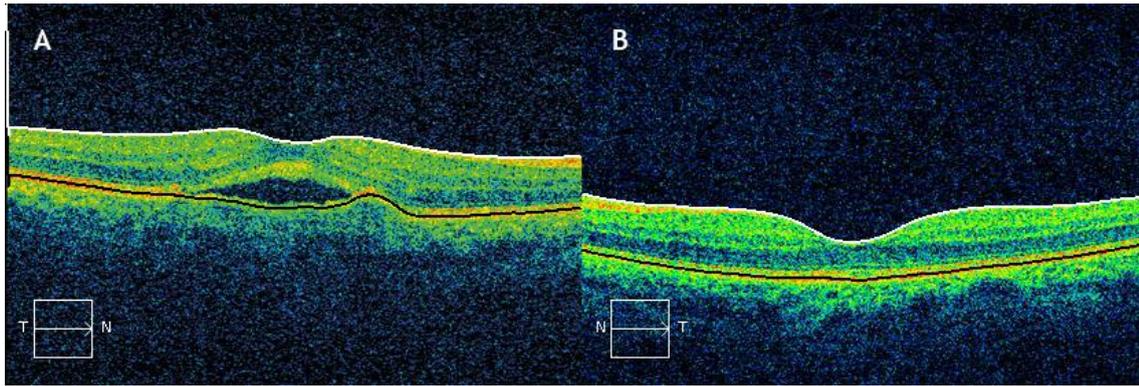


Figura 16 - OCT realizado a 04/12/2014. A - Imagem de OD evidencia coriorretinopatia serosa central. B - Imagem de OE sem alterações aparentes.

A 22 de janeiro de 2015 foi repetida OCT, que mantinha resultados sobreponíveis aos do exame anterior, com sinais de coriorretinopatia serosa central no OD e ausência de alterações aparentes no OE.

A 20 de abril de 2015, M.A.O. apresentava uma AV de 10/10 com correção em ambos os olhos. Realizou uma OCT que revelou ausência de sinais indicativos de doença.

No dia 4 de junho de 2018, a paciente, agora com 71 anos de idade, foi novamente observada em consulta por queixas de diminuição da visão no OD. A avaliação revelou uma AV de 1/10 com correção no OD e 6/10 com correção no OE. A fundoscopia revelou presença de alterações pigmentares maculares inespecíficas bilateralmente e o exame biomicroscópico sugeriu a presença de cataratas em ambos os olhos. Nesta consulta procedeu-se à injeção intravítrea de *Avastin*, bilateralmente.

A 3 de dezembro de 2018 foram recolhidas retinografias (Figuras 17 e 18) e foi realizada AF (Figura 19). Ambos os exames demonstraram a presença de alterações pigmentares no polo posterior, bilateralmente.

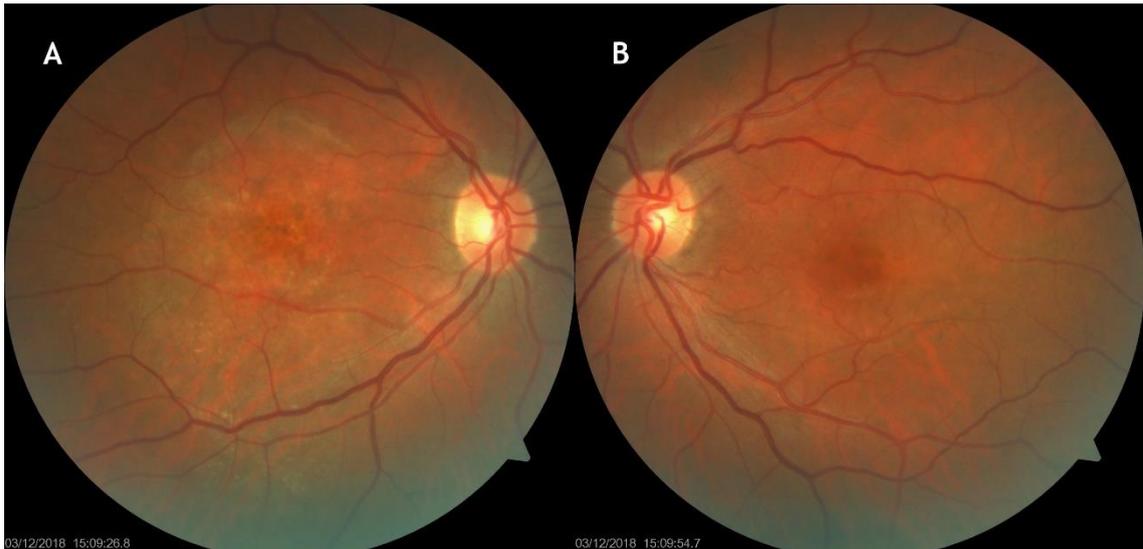


Figura 17 - Retinografia realizada a 03/12/2018. A - OD com alterações pigmentares em todo o polo posterior. B - OE com alterações pigmentares no polo posterior.



Figura 18 - Retinografia com luz aneritra realizada a 03/12/2018. A - OD com extensa área de alterações pigmentares no polo posterior. B - OE com alterações pigmentares no polo posterior.

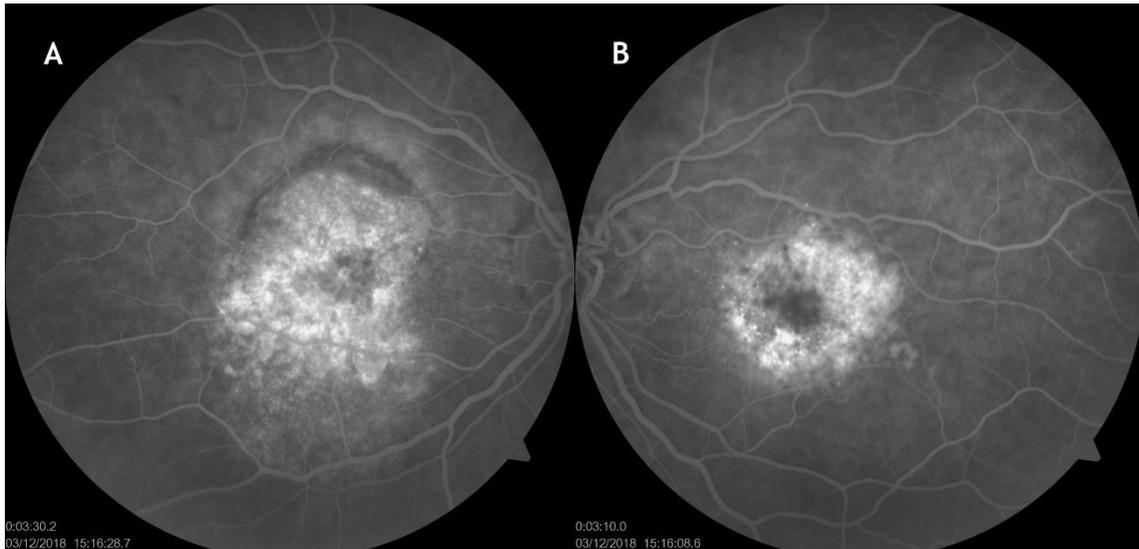


Figura 19 - Angiografia com fluoresceína realizada a 03/12/2018. A - OD com extensas alterações pigmentares de todo o polo posterior compatível com atrofia da retina. B - OE com extensa área hiperfluorescente no polo posterior compatível com alterações pigmentares.

A 25 de março de 2019, a AV da paciente era de -1/10 com correção no OD e de 6/10 com correção no OE. O exame biomicroscópico indicou a presença de cataratas. Os valores de tensão ocular eram de 14/14 mmHg. Foram realizadas novas retinografias (Figura 20) e AF (Figura 21) que revelaram a presença de atrofia no polo posterior de ambos os olhos.



Figura 20 - Retinografia realizada a 25/03/2019. A - OD extensa área de atrofia da retina do polo posterior compatível com DMI atrófica. B - OE extensa área de atrofia da retina no polo posterior compatível com DMI atrófica.

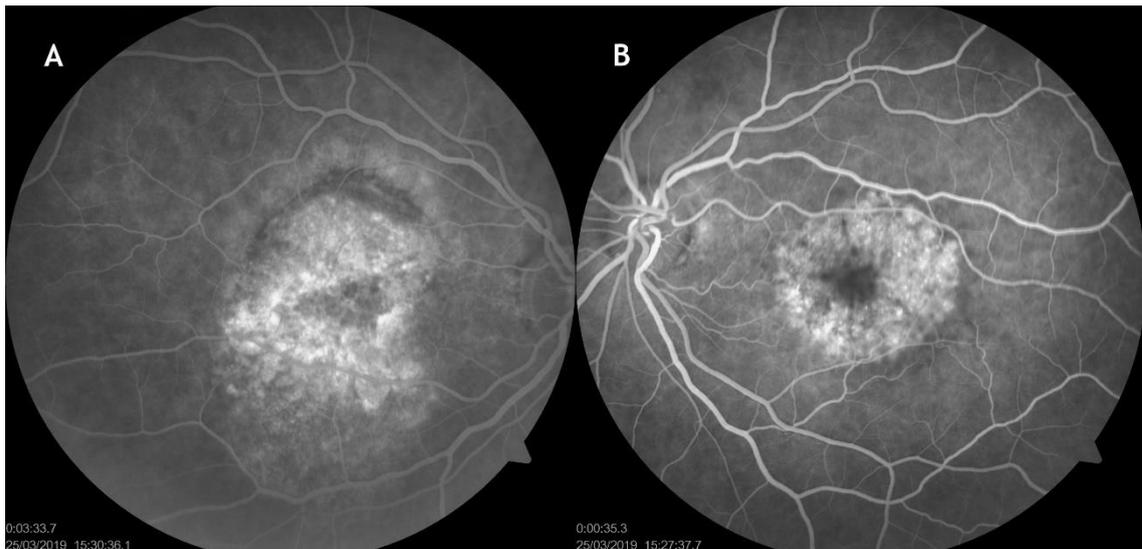


Figura 21 - Angiografia com fluoresceína realizada a 25/03/2019. A - OD imagem compatível com atrofia do EPR. B - OE compatível com atrofia do EPR.

No dia 4 de abril de 2019, a paciente foi submetida a facoemulsificação com lente intraocular no contexto das cataratas.

A 10 de abril de 2019, M.A.O. apresentava uma AV de -1/10 com correção no OD e de 7/10 com correção no OE e realizou nova OCT (Figura 22). A imagem do OD demonstrou alterações do EPR com espessamento da área retro-EPR, sem presença de líquido intrarretiniano, enquanto que a imagem do OE demonstrava abaulamento do EPR e presença de líquido subretiniano, compatível com a presença de membrana neovascular subretiniana. Foi instituída terapêutica intravítrea com *Avastin* no OE.

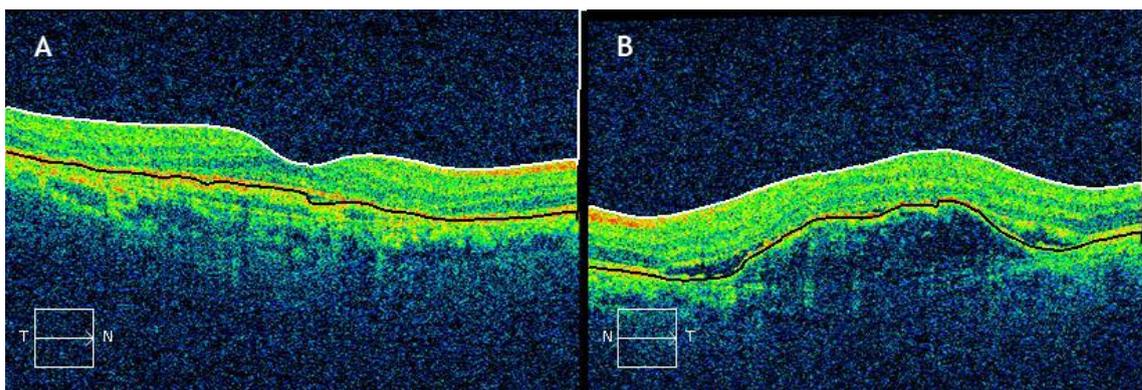


Figura 22 - OCT realizado a 10/04/2019. A - OD com alterações do EPR e espessamento da área retro-EPR. B - OE com abaulamento do EPR e líquido subretiniano compatível, com membrana neovascular subretiniana.

## 3.2. Discussão

A paciente foi inicialmente avaliada, a abril de 2011, não tendo sido detetadas quaisquer alterações aparentes a nível do exame biomicroscópico e fundoscópico. Apresentava valores de tensão ocular dentro dos limites da normalidade e a sua AV com correção era de 10/10 bilateralmente. No entanto, a OCT detetou a presença de drusa no OD. Como referido anteriormente, a presença de um número reduzido de drusas de pequenas dimensões, concentradas numa área limitada, constitui uma alteração normal do envelhecimento, ocorrendo fisiologicamente numa percentagem significativa da população de idade avançada. Assim, neste momento, a paciente não reunia critérios para o diagnóstico de DMI e, como tal, não existia indicação para iniciar terapêutica.

Na consulta seguinte, três anos após a anterior, a paciente referiu queixas de diminuição de visão monocular, apresentando deterioração da AV no OD. A OCT revelou a existência de coriorretinopatia serosa central, um processo patológico que corresponde ao descolamento superficial da retina na área macular devido ao extravasamento de fluído através do EPR até ao espaço subretiniano. Esta condição representa um dos diagnósticos diferenciais de DMI, manifestando-se com sintomatologia semelhante, nomeadamente diminuição da AV, o que poderia explicar as queixas da paciente. No entanto, a coriorretinopatia serosa central distingue-se da DMI pela inexistência de membranas neovasculares e ausência de exsudados lipídicos, não identificados na OCT realizada. No final da consulta foi instituída terapêutica intravítrea com bevacizumab no OD, apresentando melhoria da AV e regressão aparente das lesões em OCT realizada quatro meses depois.

Em 2018, a paciente foi novamente avaliada por queixas de diminuição da visão no OD tendo-se constatado a deterioração da AV bilateralmente. A fundoscopia revelou a presença de alterações pigmentares maculares bilaterais, um sinal precoce de DMI atrófica, tendo posteriormente sido detetada a presença de extensas áreas de atrofia no polo posterior, compatíveis com o diagnóstico. Concomitantemente foi estabelecido o diagnóstico de cataratas, bilateralmente, um fator que poderia contribuir para a redução da AV apresentada, agora de -1/10 com correção no OD e de 6/10 com correção no OE. A paciente foi posteriormente submetida a facoemulsificação com lente intraocular, sem alterações significativas na AV.

A abril de 2019, M.A.O. apresentava uma AV de -1/10 com correção no OD e de 7/10 com correção no OE. Nesta consulta foi realizado novo OCT que demonstrou abaulamento do EPR no OE com presença de fluído subretiniano, compatível com membrana neovascular subretiniana e, assim, com o diagnóstico de DMI exsudativa. Uma vez que o atraso na instituição do tratamento desta forma da doença pode ter consequências graves e irreversíveis a nível da AV, foi iniciada terapêutica com bevacizumab intravítreo no OE durante a consulta. Por outro lado, a imagem de OCT do OD revelou a existência de

alterações a nível do EPR, com espessamento da área retro-EPR e sem evidências de líquido intrarretiniano. Na ausência de sinais de DMI exsudativa, este olho não reunia critérios para tratamento com antiangiogénicos.

Assim, em suma, a paciente do caso apresentado foi diagnosticada com DMI atrófica bilateral, posteriormente complicada com o desenvolvimento de membrana neovascular no OE. No contexto da patologia e da terapêutica instituída, M.A.O. deve continuar a ser acompanhada regularmente em consultas de oftalmologia para administração do tratamento intravítreo, assim como para avaliação do estado clínico. Esta monitorização deve incluir a avaliação da AV, realização de fundoscopia e recurso a exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente OCT ou, caso necessário, FA. As consultas de seguimento têm como objetivo permitir a deteção precoce de quaisquer sinais sugestivos de evolução da doença, nomeadamente o desenvolvimento de membranas neovasculares no OD, com necessidade de iniciar terapêutica anti-VEGF nesse olho; ou a ausência de resposta ao tratamento no OE, com necessidade de modificação do fármaco ou regime terapêutico utilizado.



## Conclusão

A DMI constitui a principal causa de cegueira em países desenvolvidos, afetando principalmente indivíduos de idade avançada. Esta patologia afeta milhões de indivíduos a nível global e as previsões atuais estimam que a sua prevalência continue a aumentar nos próximos anos, acompanhando o crescimento e envelhecimento da população. A dimensão deste problema levou a Organização Mundial de Saúde a considerar a DMI como uma “doença ocular prioritária” e esta condição representa atualmente um problema sério de saúde pública, incorrendo grandes despesas de saúde, tanto para o paciente afetado pela doença como para a sociedade na qual este se insere.

Convencionalmente, esta patologia divide-se em duas formas clínicas, de acordo com as suas características fenotípicas: DMI atrófica e DMI neovascular. Estas formas de doença não são mutuamente exclusivas, podendo ocorrer o desenvolvimento de lesões neovasculares em olhos previamente afetados pela forma atrófica da doença. Esta ocorrência é ilustrada no caso descrito no qual a paciente, M.A.O., inicialmente diagnosticada com DMI não-exsudativa e apresentando algumas das características tipicamente associadas a esta forma da doença, nomeadamente a presença de drusas, alterações pigmentares e desenvolvimento de áreas de atrofia, acaba por evoluir para a forma neovascular da doença, assinalada pela acumulação de fluído subretiniano e presença de membrana neovascular. Apesar de os processos fisiopatológicos envolvidos na génese da doença continuarem envoltos em mistério, estas duas formas de DMI convergem em vias celulares que conduzem à morte de células fotorreceptoras e, conseqüentemente, perda irreversível de visão.

As queixas de diminuição de visão podem constituir um dos sintomas iniciais de apresentação, manifestando-se através da dificuldade na realização de tarefas da vida quotidiana como ver televisão ou ler livros. A redução da visão pode ocorrer de forma súbita, tal como acontece na presença de hemorragia subretinal aguda ou acumulação de fluído no contexto de DMI neovascular. Alternativamente, a visão pode ser alvo de deterioração progressiva ao longo de meses ou mesmo anos, como se verificou no caso em questão, no qual a paciente mantinha queixas contínuas de diminuição da visão, acompanhadas de *scores* de AV sucessivamente piores. Esta queixa pode também acompanhar-se de outros sintomas sugestivos de patologia macular, incluindo metamorfopsia, micropsia, macropsia e escotomas no campo central da visão, cuja ocorrência se relaciona principalmente com a forma exsudativa da doença. A presença destas queixas deve alertar o médico para a necessidade de avaliação ocular de modo a identificar a causa da sintomatologia.

O diagnóstico inicial da doença baseia-se numa combinação de exame clínico e exames complementares de diagnóstico, com avaliação da AV, observação do fundo ocular e, em casos de suspeita de doença neovascular, recurso a técnicas imagiológicas, nomeadamente OCT,

OCTA, FA, ICG e FAF. No caso descrito, a consulta inicial da paciente envolveu a avaliação da AV, exame biomicroscópico e fundoscopia, com medição dos valores de tensão intraocular, tendo, finalmente, sido realizada uma OCT. Devido à sua natureza pouco invasiva e elevada sensibilidade para deteção de doença ativa, a OCT é considerada como um exame de excelência para o seguimento da DMI, permitindo quantificar os sinais de atividade da patologia e a resposta ao tratamento. Além deste exame, a paciente do caso apresentado realizou também FA e foram recolhidas retinografias que, em conjunto com a OCT, permitiram confirmar o diagnóstico de DMI, assim como estabelecer registos da evolução da patologia ao longo do período de seguimento.

De modo a possibilitar um diagnóstico preciso e evitar atrasos desnecessários na instituição da terapêutica, é fundamental excluir outras patologias que possam apresentar-se com sinais e sintomas semelhantes à DMI. No caso ilustrado, previamente ao diagnóstico de DMI, a paciente apresentou um episódio de coriorretinopatia serosa central, uma condição que se apresenta com descolamento superficial da retina na área macular com acumulação de fluido no espaço subretiniano. Adicionalmente, à semelhança de DMI, esta condição pode manifestar-se através de diminuição da AV, desenvolvimento de escotomas centrais, metamorfopsia, macropsia e micropsia. No entanto, a coriorretinopatia serosa central distingue-se pela ausência de membranas neovasculares e inexistência de exsudados lipídicos, ambas ausentes no exame realizado pela paciente.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DMI e procedido à classificação adequada da condição, é necessário estabelecer um curso de tratamento e monitorização, adaptados à paciente, de modo a retardar a evolução da doença e a consequente deterioração da visão.

O tratamento da forma não-exudativa da doença consiste em alterações do estilo de vida, direcionadas aos fatores de risco, recomendações dietéticas e suplementação vitamínica para a doença intermédia e avançada (categoria *AREDS* 3 e 4), assim como recurso a medidas de suporte visual para pacientes em estádios mais avançados. Além destes, a gestão desta forma da doença envolve a documentação, observação e monitorização para deteção precoce de alterações na função visual e identificação de NVC num estágio tratável.

O controlo da doença neovascular engloba diversas opções terapêuticas, incluindo fotocoagulação laser e terapia fotodinâmica com verteporfina, ambos os quais apresentam uma eficácia clínica muito limitada sendo atualmente reservados para situações pontuais no curso da doença. A introdução de terapêuticas anti-VEGF em 2006, revolucionou a abordagem e o curso da DMI, sendo atualmente considerados como terapêutica de primeira linha para NVC ativa. Estes fármacos são indicados para todo os tipos de lesões de NVC com sinais de atividade, quando existe a possibilidade de recuperação funcional ou quando a perda visual adicional, no olho em causa, interfira com a qualidade de vida do doente, revelando um ótimo perfil de segurança. A utilização de corticoides associados a fármacos anti-VEGF e PDT também foi considerada, no entanto, a falta de evidência científica que demonstrasse benefícios

significativos em relação à monoterapia, assim como o seu potencial cataratogénico, não permite recomendar a utilização desta terapêutica.

No caso descrito, após o estabelecimento do diagnóstico inicial de DMI atrófica, M.A.O. deveria ser encorajada a adotar um estilo de vida saudável, com controlo de fatores de risco identificáveis, assim como incentivar uma dieta rica em vitaminas antioxidantes, zeaxantina, luteína e ácidos gordos ómega-3. Alternativamente, podem ser recomendados suplementos alimentares de acordo com a suplementação sugerida por *AREDS* e *AREDS2*, acompanhados de monitorização regular em consultas de oftalmologia. A deteção de membrana neovascular no OE, conduziu a uma alteração no curso terapêutico com instituição de bevacizumab, um fármaco antiangiogénico *off-label* frequentemente utilizado devido ao seu baixo custo, bom perfil de segurança e evidência de não-inferioridade relativamente a outros antiangiogénicos. Após instituição de tratamento, a paciente deve continuar a frequentar as consultas de oftalmologia para administração dos fármacos e vigilância das lesões, possibilitando a alteração da terapêutica anti-VEGF na eventualidade de ausência de resposta ao tratamento; e permitindo instituir terapêutica no olho adelfo caso seja detetada evolução para doença neovascular.

Infelizmente, as terapêuticas existentes atualmente apenas permitem atrasar a evolução da doença, com efeito clínico limitado ou temporário, devido à diminuição da resposta com tratamentos repetidos. A DMI permanece uma doença incurável e crónica, com progressão para perda irreversível da visão central e, como resultado, graves prejuízos para a qualidade de vida dos pacientes. Esforços intensos têm sido feitos no sentido de investigar a patofisiologia da doença e, assim, identificar potenciais alvos terapêuticos que permitam melhorar o prognóstico desta condição. Algumas das potenciais estratégias terapêuticas atualmente em estudo incluem terapias dirigidas à modulação do ciclo visual, transplante subretiniano de células estaminais e recurso a terapia genética. No entanto, apesar destas novas modalidades terapêuticas fornecerem prospetivas promissoras, a melhor alternativa que possuímos ao nosso dispor, de momento, é a atuação no sentido da prevenção da degradação da visão, sensibilizando os pacientes, para a importância da adoção de um estilo de vida saudável, com dieta rica em vitaminas antioxidantes e ómega-3 e eliminação de fatores de risco, nomeadamente tabaco, assim como a importância da auto-monitorização da sua condição e recurso aos cuidados de saúde em caso de desenvolvimento de novos sintomas.



## Bibliografia

1. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related Macular Degeneration. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(2):74-7.
2. Schwartz R, Loewenstein A. Early detection of age related macular degeneration: current status. *Int J Retin Vitro*. 2015;1:20.
3. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2017;6(6):493-7.
4. Sergejeva O, Botov R, Liutkevičiene R, Kriaučiuniene L. Genetic factors associated with the development of age-related macular degeneration. *Med*. 2016;52(2):79-88.
5. Hernández-Zimbrón LF, Zamora-Alvarado R, Ochoa-De La Paz L, Velez-Montoya R, Zenteno E, Gúlias-Cañizo R, et al. Age-Related Macular Degeneration: New Paradigms for Treatment and Management of AMD. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8374647.
6. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abecasis GR, Curcio CA, Swaroop A. Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:151-71.
7. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical Characteristics and Current Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(1):a017178.
8. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369-90.
9. Teixeira CC, Furtado MJ, Carneiro A, Silva R. Oftalmologia: Degenerescência Macular da Idade (DMI) - Guidelines de Tratamento 2018. *Revista da Sociedade Portuguesa [Internet]*. 2018;42(1). Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia/issue/view/824>
10. Akpek EK, Smith RA. Overview of Age-Related Ocular Conditions. *Am J Manag Care*. 2013;19(5):S67-75.
11. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1313-30.
12. Buschini E, Fea AM, Lavia CA, Nassisi M, Pignata G, Zola M, et al. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:563-74.

13. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry Age-Related Macular Degeneration: Mechanisms, Therapeutic Targets, and Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORSF68-80.
14. Duckman RH. Visual development, diagnosis, and treatment of the pediatric patient. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
15. Spaldon DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas Colorido de Clínica Oftalmológica. 2nd ed. São Paulo: Manole; 1998.
16. Lang GK. Ophthalmology: a pocket textbook atlas. 2th ed. Stuttgart: Thieme; 2007.
17. Hartmann P, Schmid MG, Юкатан. Retina layers. [image on the Internet]. 2013 Jul 13 [updated 2018 Jul 18]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Retina\\_layers.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Retina_layers.svg)
18. Kanski J, Bowling B, Nischal K, Pearson A. Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 7th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2011.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration: diagnosis and management (NICE Quality Standard No. NG82). [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs39>
20. Khan M, Agarwal K, Loutfi M, Kamal A. Present and Possible Therapies for Age-Related Macular Degeneration. *ISRN Ophthalmol.* 2014;2014:608390.
21. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel., Preferred Practice Pattern®. Age-Related Macular Degeneration [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
22. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, Lee KE, Buitendijk GHS, Klein BEK, et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: The Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1185-92.
23. Cachulo M da L, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques JP, et al. Age-related macular degeneration in Portugal: prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. The Coimbra Eye Study - Report 2. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(6):e442-53.
24. Singh N, Srinivasan S, Muralidharan V, Roy R, V J, Raman R. Prevention of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2017;6(6):520-6.
25. Lambert NG, Singh MK, ElShelmani H, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk Factors and Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:64-102.

26. Schwartz SG, Hampton BM, Kovach JL, Brantley MA. Genetics and age-related macular degeneration: a practical review for the clinician. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1229-35.
27. Ardeljan D, Chan C-C. Aging Is Not a Disease: Distinguishing Age-Related Macular Degeneration from Aging. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:68-89.
28. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):438-51.
29. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1579-87.
30. Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1430-8.
31. Barnett BP, Handa JT. Retinal Microenvironment Imbalance in Dry Age-related Macular Degeneration: A Mini-Review. *Gerontology*. 2013;59(4):297-306.
32. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open*. 2016;6:e011504.
33. Ipoliker. Macular Soft Drusen. [image on the Internet]. 2008 Apr 22 [updated 2010 Sep 6]. Available from:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macular\\_Soft\\_Drusen.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macular_Soft_Drusen.jpg)
34. National Eye Institute. Retina showing reticular pseudodrusen [image on the Internet]. 2018 Feb 28. Available from: <https://www.flickr.com/photos/nihgov/40541158751>
35. Lang GK. *Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas*. Stuttgart: Thieme; 2000.
36. Harper RA. *Basic Ophthalmology*. 9th ed. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2010.
37. Bacud L. Fluorescein angiography [image on the Internet]. 2007 Mar 28 [updated 2009 Dec 7]. Available from:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fluorescein\\_angiography.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fluorescein_angiography.jpg)
38. National Eye Institute, National Institutes of Health. Amsler Grid [image on the Internet]. 2012 Jul 10. Available from:  
<https://www.flickr.com/photos/nationaleyeinstitute/7544605572>
39. Bagheri N, Wajda BN, Calvo CM, Durrani AK. *The Wills eye manual: office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.

40. Elshout M, Webers CA, van der Reis MI, de Jong-Hesse Y, Schouten JS. Tracing the natural course of visual acuity and quality of life in neovascular age- related macular degeneration: a systematic review and quality of life study. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):120.

## Anexos

### Anexo A

Tabela A.1. Genes associados com risco de DMI. Tabela retirada de (4)

Gene	Nome	Locus genético	Função	Variantes/marcadores de ADN
ABCA1	<i>ATP-binding cassette, subfamily A, member 1</i>	cv1p22	Transporte molecular através das membranas celulares	rs1883025
ABCA4	<i>ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 4</i>	1p22		rs1800553, rs1800555
ADAMTS9	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 Motif, 9</i>	3p14.1	Regulação da supressão da angiogénese e formato do órgão durante o desenvolvimento	rs6795735
ARMS2	<i>Age-related maculopathy susceptibility 2</i>	10q26	Função desconhecida	rs10490924
APOE	<i>Apolipoprotein E</i>	19q13.2	Transporte e catabolismo de lípidos e colesterol	rs4420638
B3GALTL	<i>Beta 1,3-galactosyltransferase-like</i>	13q12.3	Via da glicosilação	rs9542236
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>	16q21	Transporte de colesterol	rs3764261
CFB	<i>Complement factor BR32Q</i>	6p21.3	Ativação da via alternativa do complemento	rs4151667, rs641153
CFH	<i>Complement factor HY402H</i>	1q32	Inibição da via alternativa do complemento	rs1061170
	<i>Independently associated single nucleotide polymorphism (SNP) variant within intron 14 of CFH</i>	1q32		rs10737680, rs1410996
CFHR1	<i>Complement factor H-related 1</i>	1q31q32	Possível sobreposição de função com <i>CFH</i> , regulação do complemento	rs121913059
CFHR3	<i>Complement factor H-related 3</i>	1q31q32		Deleção de 84-kbp
CFI	<i>Complement factor I</i>	4q25	Regulação da cascata do complemento	rs10033900, rs2285714
COL8A1	<i>Collagen type VIII, alpha1</i>	3q12.3	Principal componente na membrana basal do endotélio corneano	rs13095226

Gene	Nome	Locus genético	Função	Variante/marcadores de ADN
COL10A1	<i>Collagen, type X, alpha 1</i>	6q21-q2	Produzido por condrócitos hipertróficos e localizados em zonas de mineralização da cartilagem hialina	rs3812111
CX3CR1	<i>Chemokine (C-X3-C motif) receptor 1</i>	3p21	Função adesiva e migratória dos leucócitos	rs3732378
C2	<i>Complement 2 E318D</i>	9p21	Regulação da ativação do sistema complemento	rs9332739
C3 R1	<i>Complement 3 R102G</i>	19p13.3p13.2	Regulação da ativação do sistema complemento	rs2230199, rs1047286
C9	<i>Complement component 9</i>	5p13.1	Regulação do complexo de ataque à membrana	rs34882957
DDR1	<i>Discodin domain receptor tyrosine kinase 1</i>	6p21.3	Regulação do crescimento, diferenciação e metabolismo celular	rs3094111, rs3130783
ERCC6	<i>Excision-repair cross-complementing, group 6</i>	10q11	Reparo da excisão de ADN associada à transcrição	rs3793784
FBLN5	<i>Fibulin 5</i>	14q32.1	Proteína da matriz extracelular que promove a adesão de células endoteliais	rs61734479
FBLN6 ou HMCN1	<i>Fibulin-6 or hemicentin 1</i>	1q24q31.1	Codificação de um membro da superfamília de imunoglobulinas	rs743137, rs680638
FILIP1L	<i>Filamin A interacting protein 1-like</i>	3q12.1	Regulação da atividade antiangiogénica nas células endoteliais	rs13081855
FRK	<i>Fyn-related kinase</i>	6q21q22.3	Regulação do crescimento celular	rs1999930, rs3812111
HTRA1		10q26	Regulação do crescimento celular e fatores de crescimento semelhantes a insulina	rs11200638
IER3	<i>Immediate early response 3b</i>	6p21.3	Regulação da apoptose	rs3130783
LIPC	<i>Hepatic lipase C</i>	15q22	Metabolismo glicoproteico	rs10468017, rs493258, rs920915
QRX/RAXL1	<i>Retina and anterior neural fold homeobox-like protein 1</i>	19p13.3	Envolvido no desenvolvimento ocular; possível modulação da expressão de genes específicos dos fotorreceptores	Desconhecidos
RAD51B	<i>RAD51 homolog B</i>	14q23-q24.2	Via de reparo da quebra de ADN	rs8017304

Gene	Nome	Locus genético	Função	Variante/marcadores de ADN
SLC16A8	<i>Solute carrier family 16, member 8 (monocarboxylic acid transporter)</i>	22q12.3q13.2	Transporte de lactato através das membranas celulares	rs8135665
TGFBR1	<i>Transforming growth factor, beta receptor 1</i>	9q22	Regulação do crescimento e divisão celular	rs334353
TIMP3	<i>TIMP metalloproteinase inhibitor 3</i>		Destrução de matriz extracelular	rs9621532, rs5749482
TLR3	<i>Toll-like receptor 3</i>	4q35.1	Ativação de imunidade inata	rs3775291
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>	9q32-q33	Ativação de imunidade inata	rs4986790
TNFRSF10A	<i>Tumor necrosis factor receptor super-family, member 10a</i>	8p21	Regulação da apoptose celular	rs13278062
VEGFA	<i>Vascular endothelial growth factor A</i>	6p12	Regulação do crescimento de células endoteliais, angiogénese	rs943080, rs4711751, rs833069, rs1413711

