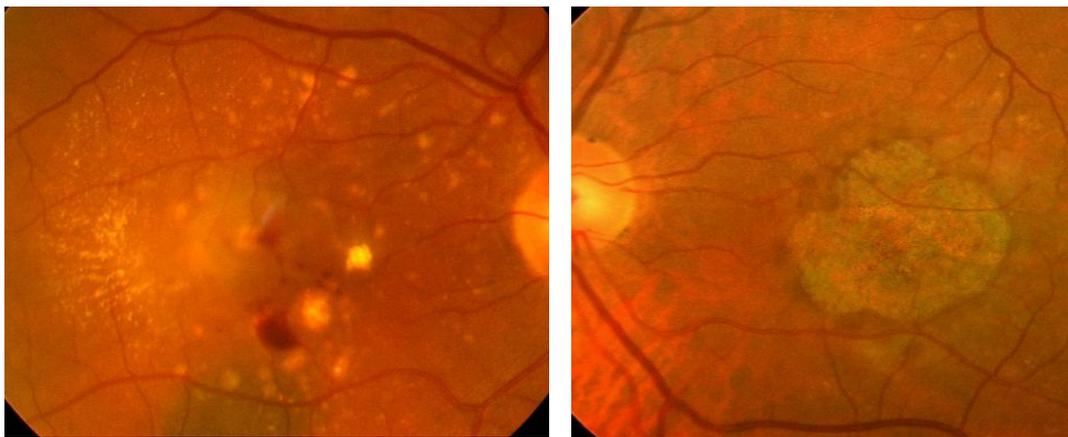
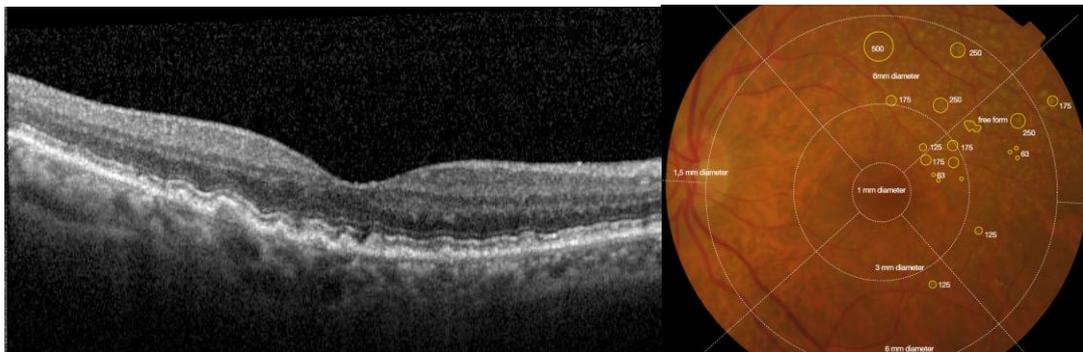




GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

25 Perguntas 25 Respostas



GER: Grupo de Estudos da Retina. Portugal

Dezembro 2010

1 - Como classifica a DMI? - Rufino Silva	4
2 - Qual a prevalência e qual a incidência da DMI? - Rufino Silva	8
3 - Como se avalia o risco de progressão da doença? - Ângela Carneiro.....	11
4 - Quais os factores de risco genéticos na DMI? - Elisete Brandão	15
5 - Quais os factores de risco ambientais? - Maria João Veludo	19
6- Prevenção: A dieta e os suplementos são eficazes? - Rui Martinho	22
7- Quais as doses recomendadas a prevenção da DMI? E os riscos e benefícios? - Maria João Veludo, Filomena Silva, Susana Teixeira.....	24
8 - Quais os sinais e sintomas de alerta de evolução para as formas avançadas? - Maria Luz Cachulo.....	27
9 - Como se faz o diagnóstico e o estadiamento da DMI? - Ângela Carneiro	31
10 - Quais as formas que necessitam de maior vigilância e qual a periodicidade recomendada para avaliação? - Rui Costa Pereira	34
11 - As formas de atrofia geográfica têm tratamento? - Fernanda Vaz	36
12- Qual o tratamento standard das formas exsudativas de DMI? - Paulo Rosa	40
13 - Quais as contra-indicações ao tratamento? - Paulo Rosa.....	42
14 -Quais os riscos relacionados com as injeção e os medicamentos usados? - Luis Gonçalves	43
15 - Quais as condições necessárias para efectuar as injeções intra-vítreas? - Luis Gonçalves	46
16 - Quais as diferenças entre Avastin, Lucentis e Macugen? - João Figueira	50
17 - Existe espaço para o laser, a Terapêutica fotodinâmica e as terapias combinadas? - Teresa Quintão, Mário Guitana	53

18 - Tratamento com anti-angiogénicos: quais os esquemas recomendados?	
- Rita Flores	55
19 - Quais os resultados do tratamento a longo prazo na DMI? - Vitor Ágoas.....	59
20 - Quais os métodos de avaliação durante o seguimento? - Rita Flores	61
21- Qual o impacto económico da DMI? - José Henriques, João Nascimento	62
22 - Qual o papel actual da cirurgia na DMI? - Angelina Meireles, Rui Martinho.....	66
23 - E as formas especiais de DMRI exudativa como é que podem ser tratadas?	
- Rufino Silva	68
24- Quais as perspectivas futuras para o tratamento desta doença? - João Nascimento	
.....	70
25 - Qual o papel dos auxiliares de baixa visão? - Fernando Bívar	74

1 - Como classificar a DMI?

Prof. Rufino Silva

Hospitais da Universidade de Coimbra

Espaço Médico de Coimbra

Os estudos epidemiológicos efectuados até 1995 utilizavam diferentes classificações da doença. O tamanho e a forma dos drusen não eram valorizados enquanto que a acuidade visual (AV) era, em alguns desses estudos, um critério da doença. Em 1995 um grupo de investigadores com experiência em estudos epidemiológicos criou uma classificação uniforme baseada na fotografia e não incluindo a acuidade visual como critério da doença (Bird et al., 1995), surgindo assim a classificação internacional da maculopatia relacionada com a idade.

Esta classificação internacional, adoptada a partir de 1995 e baseada na metodologia do Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System (WARMGS, Klein R et al., 1991), com discretas modificações (Bird et al., 1995), permitiu estabelecer uma nova nomenclatura para a doença, propondo a mudança de nome de degenerescência macular relacionada com a idade para maculopatia relacionada com a idade (MRI) e reservando os nomes de degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI ou DMI) ou de maculopatia tardia relacionada com a idade (MTRI) para as formas tardias ou avançadas da doença.

Assim, a maculopatia relacionada com a idade pode ser diagnosticada em indivíduos com ≥ 50 anos de idade, com qualquer AV e divide-se em duas formas: uma precoce – maculopatia precoce relacionada com a idade (MPRI) – e outra tardia ou avançada – maculopatia tardia relacionada com a idade ou também chamada degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI) ou degenerescência macular da idade (DMI). Considera como critérios da MRI a idade igual ou superior a 50 anos, a existência de qualquer acuidade visual e utiliza como base para a classificação fotografias estereó, a cores, de 30 graus, centradas na fóvea e não considera os drusen duros patológicos.

Maculopatia precoce relacionada com a idade (MPRI)

1. Drusen >63 micra.
2. Drusen associados a áreas de hiperpigmentação ≥ 63 micra.
3. Drusen associados a áreas de despigmentação do epitélio pigmentado (EP) ≥ 63 e <175 micra, sem vasos coroideus visíveis (Fig. 1-A).

Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI)

A. Atrofia geográfica (Fig. 1-D)

1. Área com pelo menos 175 micra de diâmetro.
2. Forma – Redondas ou ovais de bordos bem delimitados.

3. Cor – Despigmentação ou hipopigmentação com os vasos coroídeos mais visíveis que os da área circundante.

B. Exsudativa, húmida ou disciforme (Fig. 1-C, e Fig. 2).

1. Descolamento do EP, que pode estar associado a descolamento neuro-sensorial ou outras formas de degenerescência macular relacionada com a idade.
2. Membranas neovasculares sub-retinianas ou sub-epiteliais.
3. Hemorragias sub-retinianas (negras, vermelhas ou amareladas) não relacionadas com outra patologia vascular da retina.
4. Exsudados duros maculares relacionados com patologia anterior.
5. Cicatrizes de tecido glial ou depósitos semelhantes à fibrina epi, intra, sub-retinianas ou sub-epiteliais.

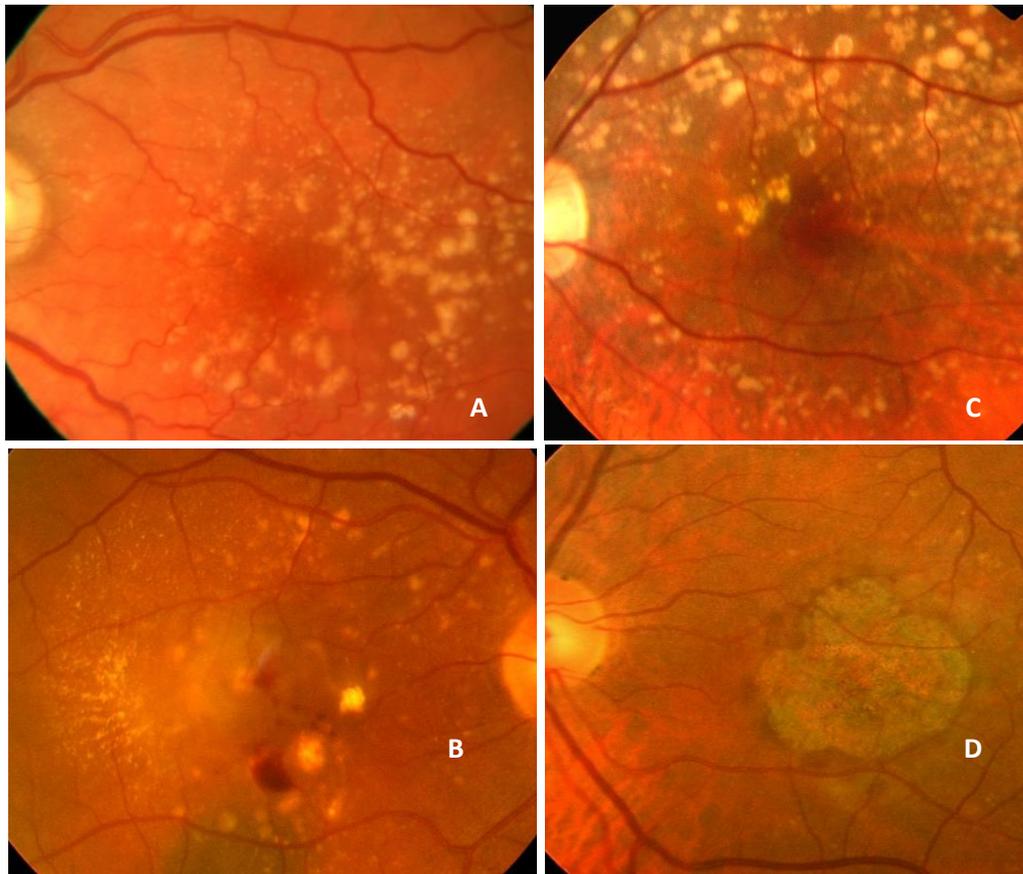


Fig. 1. - Classificação internacional. A maculopatia precoce relacionada com a idade e a degenerescência macular relacionada com a idade.

A maculopatia precoce relacionada com a idade (A e B) A: drusen intermédios, drusen moles distintos e indistintos e drusen confluentes. B: drusen intermédios, drusen moles distintos e indistintos, drusen confluentes, focos de hiperpigmentação maiores que 63 micra e focos de hipopigmentação ≥ 63 e <175 micra. A degenerescência macular relacionada com a idade (C e D). C: Forma exsudativa com drusen moles, hemorragias sub-retinianas, exsudados duros. D: Forma atrófica com drusen moles e extensa área de atrofia geográfica.

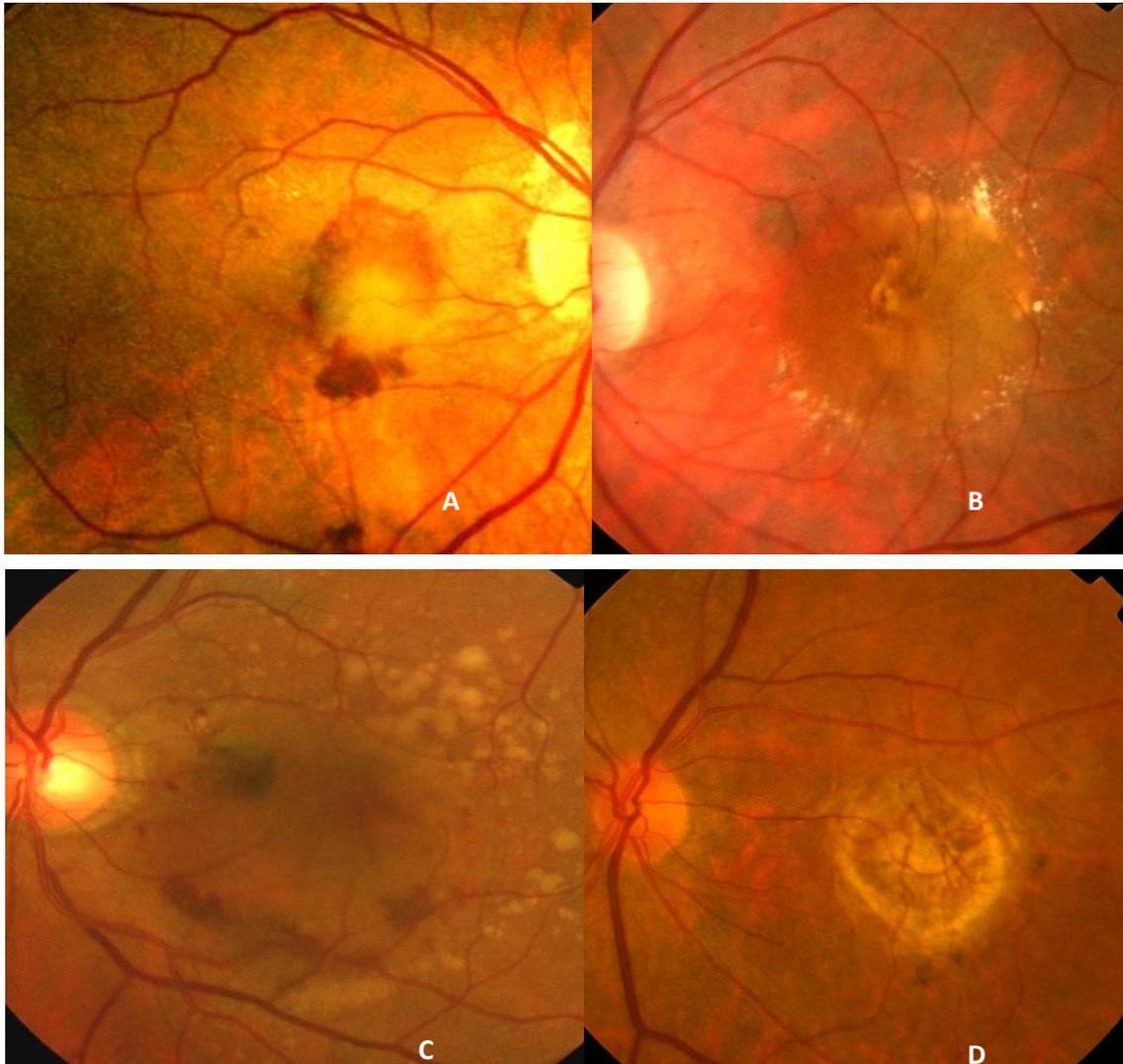


Fig. 2 - A degenerescência macular relacionada com a idade, exsudativa.

A: drusen, alterações pigmentares, hemorragia sub-retiniana e intra-retiniana e descolamento do epitélio pigmentado. B: descolamento do epitélio pigmentado, exsudados duros, hemorragia sub-retiniana. C: drusen moles confluentes. descolamento do epitélio pigmentado, hemorragias sub-retinianas e intra-retinianas. D: lesão cicatricial com organização fibrosa.

Esta terminologia tem vindo progressivamente a ser adoptada em todas as publicações. Chamamos maculopatia precoce relacionada com a idade às formas de MRI com drusen moles com ou sem alterações pigmentares e degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI) ou degenerescência macular da idade (DMI) às formas tardias ou avançadas da doença, podendo estas ser atróficas ou exsudativas.

Bibliografia:

1. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BEK. The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading Systems. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1128-34.
2. Bird A, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol*. 1995;39(5): 367-374.

2 - Qual a prevalência e qual a incidência da DMI?

Prof. Rufino Silva

Hospitais da Universidade de Coimbra

Espaço Médico de Coimbra

Castro-Correia e colaboradores (1) estudaram a prevalência da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI), forma exsudativa, em Portugal, utilizando a retinografia e a angiografia fluoresceínica (AF) (Castro Correia et al., 1988). Em 322 indivíduos com 60 ou mais anos verificaram uma prevalência de 3,4% de formas exsudativas. O grupo de pescadores da Póvoa do Varzim com grande exposição ao sol durante toda a vida apresentou uma prevalência de neovascularização de 6,0%.

Não existem até hoje resultados de estudos populacionais, realizados em Portugal, que nos permitam saber com exactidão qual a prevalência e qual a incidência da maculopatia precoce relacionada com a idade (MPRI) e da degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI). Só a partir de extrapolações de dados de diferentes estudos populacionais efectuados noutros países é possível ter uma ideia aproximada dos seus valores em Portugal.

Segundo o censo populacional de 2001 efectuado em Portugal, a população Portuguesa com 50 ou mais anos de idade era de 3 458 377 habitantes. Se projectarmos as prevalências do estudo de Roterdão (2) teremos em Portugal cerca de 20 750 pessoas com atrofia geográfica (0,6%) e 38.042 com a forma exsudativa da DMRI (1,1%). Considerando que a prevalência da Degenerescência Macular da Idade em Portugal é semelhante à das populações caucasianas dos países industrializados, e que a sua prevalência aumenta com a idade, a sua melhor estimativa obtém-se com a meta-análise de Friedman et al (3). Assim, se aplicarmos as taxas de prevalência desta meta-análise, ajustadas para a idade e o sexo, aos dados demográficos de Portugal, teremos, de acordo com Cecile Delcourt (4), uma estimativa de cerca de 84 000 casos de degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI) em Portugal (quadro 1).

	População de Portugal	Prevalência da DMRI (%)	Número de casos com DMRI
Homens			
50-54	309 484	0,34	1 052
55-59	268 899	0,41	1 102
60-64	256 179	0,63	1 614
65-69	244 230	1,08	2 638
70-74	196 615	1,98	3 893
75-79	143 439	3,97	5 695
80+	123 934	11,90	14 748
Total Homens	1 542 780	1,99	30 742

Mulheres

50-54	333 032	0,20	666
55-59	302 553	0,22	666
60-64	294 737	0,35	1 032
65-69	293935	0,70	2 058
70-74	257 347	1,52	3 912
75-79	204 627	3,44	7 039
80+	229 366	16,39	37 593
Total mulheres	1 915 597	2,76	52 965
Total	3 458 377	2,42	83 707

Quadro 1. Prevalência da Degenerescência Macular Relacionada com a Idade em Portugal, de acordo com a idade e o sexo (Cecile Delcourt, 2010).

De acordo com estas estimativas, cerca de dois terços dos casos são mulheres, e dois terços dos casos correspondem ao grupo etário de 80 ou mais anos. Considerando que as formas exsudativas representam cerca de 55% dos casos, teremos em Portugal cerca de 46 000 indivíduos com neovascularização coroideia secundária à DMRI e cerca de 37 000 com atrofia geográfica.

A prevalência da maculopatia precoce relacionada com a idade aumenta, tal como a prevalência da DMRI, com a idade. A diferença nas classificações usadas em diferentes estudos epidemiológicos torna mais difícil fazer a sua extrapolação para a população Portuguesa. Considerando estas limitações e tendo como base os estudos de Beaver DAM, Blue Mountains e de Roterdão, existem pelo menos cerca de 300 000 pessoas com MRI em Portugal.

Em relação à incidência, se fizermos uma estimativa a partir dos resultados dos estudos de Roterdão (5), de Blue Mountains (6), e de Beaver DAM (7), teremos uma incidência média de 1,6%, 0,14% e 0,07% para as formas precoces, DMRI exsudativa e atrofia geográfica, respectivamente. Assim, todos os anos surgem cerca de 45 000 novos casos de MPRI precoce, cerca de 3000 novos casos de DMRI exsudativa e 2000 casos de atrofia geográfica.

Assim, as estimativas apontam para os seguintes números, em Portugal:

Prevalência da maculopatia precoce relacionada com a idade: 300 000 casos

Prevalência da DMRI exsudativa: 46 000

Prevalência da DMRI com atrofia geográfica: 37 000

Todos os anos surgem cerca de:

45 000 novos casos de Maculopatia precoce relacionada com a idade

3 000 novos casos de DMRI exsudativa

2 000 novos casos e atrofia geográfica.

Todos estes números estão limitados pela sua condição de resultarem de estimativas. Os números reais para Portugal apenas serão possíveis após a conclusão de um estudo epidemiológico que se encontra já a decorrer.

Bibliografia:

1. Castro Correia J, Coutinho MF, Maia J, Coelho da Silva A, Rosas V, Martins N, Prézia F, Reis., Epidemiology of the exudative age-related macular degeneration. *Exp. Ophthalmol.* 1988; 14: 47-50.
2. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DF, Hijmering M, Kramer CFL, Jong PTVM,. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1995; 102: 205-210.
3. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (4): 564-72.
4. Delcourt, C Epidemiology of AMD. In: AMD. Ed. GER Group. 2010. Loures, Portugal.
5. Klaver CC, Assink JJ, Van Leeuwen R, Wolfs R, Vingerling JR, Stijen T, Hofman A, de Jong P. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 2237-2241.
6. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. 2002. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1092-1097
7. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mener SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997; 104:7-21.

3 - Como se avalia o risco de progressão da doença?

Dra. Ângela Carneiro

Hospital São João. Porto

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

A degenerescência macular da idade (DMI) apresenta um espectro clínico amplo em que caracteristicamente se identificam formas precoces e formas avançadas da doença¹.

As lesões características, que constituem a imagem de marca das formas precoces da doença, são as drusas. As drusas são depósitos de material no espaço extra-celular, entre o epitélio pigmentado da retina e as camadas internas da membrana de Bruch^{2, 3}. As drusas podem ser classificadas em duras e serosas, cuticulares, reticulares e calcificadas. Nem todos os tipos de drusas apresentam o mesmo significado em termos de progressão para as formas avançadas da doença.

Além das drusas nas formas precoces podem existir alterações de atrofia do epitélio pigmentado ou de hiperpigmentação⁴.

Nas formas avançadas ou tardias, que caracteristicamente cursam com perda significativa da acuidade visual, identificam-se dois fenótipos: a atrofia geográfica do epitélio pigmentado envolvendo o centro da mácula e a neovascularização coroideia (NVC) ou DMI exsudativa⁵.

O risco de progressão das formas precoces para as tardias na DMI avalia-se a partir de dados da clínica e dos meios complementares de diagnóstico.

Entre os dados clínicos salientam-se a idade do doente, a presença de hábitos ou antecedentes de tabagismo, a história familiar de DMI e o tipo e características das lesões observáveis na fundoscopia.

Relativamente à idade do doente os dados extrapolados de 3 estudos populacionais, o Beaver Dam Eye Study, o Rotterdam Study e o Blue Mountains Eye Study, estimaram a prevalência da DMI tardia em 0.2% nos indivíduos com idades compreendidas entre 55 e 64 anos, aumentando para 13% naqueles com mais de 85 anos, mostrando que o risco de progressão da doença aumenta com a idade de modo não linear.⁶

O tabagismo está fortemente associado ao risco de desenvolvimento de DMI e à incidência de DMI tardia. Os hábitos tabágicos também estão associados ao aumento do risco de progressão de uma forma precoce para estadios mais avançados da DMI e a cessação tabágica está associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento da doença^{7, 8}.

Os factores genéticos são amplamente discutidos noutra pergunta. Salienta-se apenas que a genotipagem, apesar do seu papel fundamental, é ainda hoje na prática clínica diária de difícil acesso a todos os doentes e respectivos oftalmologistas.

Por último, os achados fundoscópicos são fundamentais para determinar o risco de progressão de um doente das fases precoces para as tardias. Podem ser obtidos de modo rápido e não invasivo pela observação do fundo ocular com dilatação pupilar. É de salientar nesta área a fórmula simplificada de cálculo de risco de desenvolvimento

de formas avançadas da doença em 5 anos desenvolvida no âmbito do Age-Related Eye Disease Study (estudo AREDS)⁹. As drusas apresentam várias características e classificações, mas é o seu tamanho que parece constituir o principal factor com interesse prognóstico para a progressão da DMI. Elas podem ser pequenas (<63 µm), intermédias (≥63µm-124µm) e grandes (≥125µm)^{1, 4}. Como medida de comparação pode ser usado o diâmetro de uma veia no bordo do disco óptico que corresponde em média a 125µm. As alterações de hiperpigmentação, despigmentação ou de atrofia geográfica do epitélio pigmentado extra-foveal aumentam o risco de progressão em igual medida que a presença de pelo menos uma drusa grande num dos olhos. Por último a existência de um olho com uma forma avançada da doença é o terceiro factor de risco importante^{4, 9}. Como pode ser visto na tabela anexa (Tabela 1) utilizando uma fórmula simples pode ser calculado de modo rápido e não invasivo o risco de um dado doente evoluir para as formas avançadas da DMI, acessível a qualquer oftalmologista no seu consultório.

Tabela 1 - Cálculo do risco de desenvolvimento de formas avançadas da DMI em 5 anos - AREDS Report number 6

- 1 **por** drusas intermédias nos 2 olhos
- 1 **por** cada olho **com** uma drusa grande
- 1 **por** cada olho **com** alterações pigmentares
- 2 **se** um dos olhos tem uma forma avançada da doença

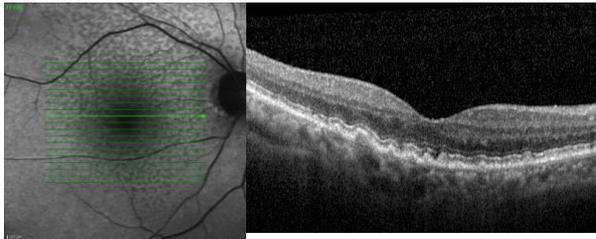
- Soma final = 0 - risco de 0,5%
- Soma final = 1 - risco de 3%
- Soma final = 2 - risco de 12%
- Soma final = 3 - risco de 25%
- Soma final = 4 - risco de 50%

De salientar que a classificação AREDS baseia-se em fotografias estereoscópicas do fundo ocular efectuadas com ampliação de 30 graus⁴. O método simplificado de escala de severidade baseia-se na análise da classificação AREDS e desenvolveu uma escala de severidade baseada em métodos fotográficos mais simples ou na simples observação clínica, que permite estratificar de modo simplificado o risco individual de cada doente pelo seu oftalmologista⁹.

Adicionalmente alguns meios auxiliares de diagnóstico como por exemplo a autofluorescência mais recentemente desenvolvidos permitem estabelecer padrões com implicações prognósticas¹⁰. A identificação de um padrão reticulado, com áreas mal definidas de diminuição da autofluorescência normal do fundo, rodeadas por áreas hiper-autofluorescentes, corresponde à identificação de drusas reticuladas¹¹ (Figura 1).

As drusas reticuladas são mais facilmente identificáveis na autofluorescência do que na fundoscopia ou nas retinografias¹². A identificação de drusas reticuladas foi associada no Beaver Dam Eye Study com um maior risco de desenvolvimento das formas tardias da doença¹³.

Figura 1 - Padrão reticulado de autofluorescência; drusas reticuladas no OCT



Bibliografia:

1. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367-74.
2. Tabandeh H, Dubovy S, Green WR. Bilateral midperipheral large drusen and retinal pigment epithelial detachments associated with multifocal areas of choroidal neovascularization: a histopathologic study. *Retina* 2006; 26: 1063-9.
3. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 1-18.
4. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 668-81.
5. The age-related eye disease study (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no. 4. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 167-75.
6. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008; 372: 1835-45.
7. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767-79.
8. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)* 2005; 19: 935-44.
9. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1570-4.
10. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3309-14.

11. Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, Visvalingam S, Brinkmann CK, Holz FG. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*; 117: 1169-76.
12. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28: 385-409.
13. Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Lee KE, Meuer SM, Tomany SC. Location of lesions associated with age-related maculopathy over a 10-year period: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2135-42.

4 - Quais os factores de risco genéticos na DMI?

Dra. Elisete Brandão

Hospital São João. Porto

A DMI é uma doença multifactorial em que, factores demográficos e ambientais (raça, idade, dieta, tabaco, índice de massa corporal) modulam a susceptibilidade herdada para a doença de acordo com diferentes genótipos ⁽¹⁾. Estes genótipos consistem em substituições ou variantes de uma única base numa população e com uma frequência superior a 1% conhecidas como Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). Representam formas alternativas do mesmo gene (alelos) que podem originar variações nas características herdadas ^(1,2,3).

Os SNP conhecidos que aumentam o risco de DMI envolvem os seguintes genes:

- Factor H do complemento (CFH)
- Componente 3 do complemento (C3)
- Componente 2 do complemento (C2)
- Componente F do complemento (CF)
- ARMS2/LOC387715 ; HTRA1

O gene do Factor H do complemento (CFH) em situações normais inibe a activação da via alternativa do complemento pelo que, a sua disfunção conduz a excessiva inflamação e destruição de tecidos saudáveis. O polimorfismo associado ao aumento do risco de desenvolver DMI consiste na substituição, no exão 9 do gene, de Timina por Citosina o que acarreta a substituição do aminoácido, na posição 402 da proteína, de tirosina (Y) para histidina (H). Este polimorfismo é por isso conhecido como CFH Y402 H. 50% dos doentes com DMI são homozigotos CC ou heterozigotos TC ^(4,5,6). A proporção de doentes com DMI entre homo e heterozigotos para este alelo, menos a proporção da doença em indivíduos sem estas características (PAR ou "Population Attributable Risk") é de 43% a 50% ^(4,5,6). Indivíduos com um alelo C têm um risco pelo menos 2.5 vezes superior de DMI do que os que não têm nenhuma cópia deste alelo e, os que têm 2 cópias deste alelo C têm um risco aumentado por um factor de 3.3 a 7.4 na raça branca ^(4,5,6).

No **gene do factor B do complemento em 6p21 (BF)** o SNP associado ao aumento de risco resulta da substituição do ac. Glutâmico (com esta composição a proteína tem menos actividade hemolítica) por arginina no codão 32 (R32Q com actividade hemolítica cronicamente maior) ⁽⁷⁾.

No **gene do componente 2 do complemento em 6p21 (C2)** o SNP associado ao risco resulta da substituição do ác. Glutâmico por ác. Aspártico no codão 318 (E318D) ⁽⁷⁾.

Os polimorfismos nos genes CFH, BF e C2 podem contribuir para 75% dos casos de DMI demonstrando claramente os estudos que o sistema do complemento é um factor major no desenvolvimento da DMI ⁽⁷⁾.

O polimorfismo Arg80Gly do gene do componente 3 do complemento também está associado ao aumento de risco ⁽⁸⁾.

No locus 10q26 há dois polimorfismos em dois genes intimamente ligados, o LOC387715/ ARMS2 (polimorfismo Ala69Ser) e o HTRA1 (polimorfismo C625A) que estudos de associação demonstraram aumentarem o risco de DMI ^(9,10,11,12). Contudo, esta metodologia é insuficiente para distinguir entre dois candidatos como estes, intimamente ligados e estatisticamente indistinguíveis. Sendo assim é necessária a análise da sua possível relevância funcional no processo da doença para estabelecer qual deles está envolvido. É uma questão ainda não resolvida mas Fritsche et al ⁽¹³⁾ demonstraram que, uma deleção que remove uma sequência da posição 395 à 400 e que introduz 64 pares de bases (del-ins) no gene ARMS2 é um factor de risco major para a DMI: indivíduos com uma única cópia da del-ins têm um risco 2.9 vezes maior e, os que têm duas cópias, 8.1 vezes ⁽¹³⁾. Como demonstraram que nos homozigóticos a expressão do gene ARMD2 está ausente e localizaram a proteína do gene ARMS2 na região elipsóide dos segmentos internos dos fotorreceptores, rica em mitocôndrias, propuseram um papel para a proteína do gene ARMD2 na homeostase mitocondrial e por isso sugerem que este polimorfismo seja a variante funcional com relevância procurada para a etiologia da DMI no locus 10q26. Contudo admitem que é necessária uma exclusão formal das consequências funcionais para os restantes polimorfismos de risco neste locus: o A69S no ARMS2 e a variante no promotor do gene HTRA1.

Em resumo:

- Os três polimorfismos (CFH Y402H, ARMS2 A69S e C3 R80G) são responsáveis por aproximadamente 76% do “atributable risk” de desenvolvimento da DMI ⁽¹⁴⁾. Destes, o mais fortemente associado à DMI é o CFH, seguido do ARMS2/LOC387715, do tabaco e finalmente das mutações C3 ⁽¹⁴⁾.

- O valor preditivo dos testes genéticos para o CFH, o ARMS2/LOC387715, o C3 e o CFB/C2 é de 86% e podem discriminar entre os que vão desenvolver DMI e os que não vão. O risco para o desenvolvimento de DMI avançada aos 80 anos em indivíduos sem nenhum alelo de risco é inferior a 1% ^(15,16).

- A possibilidade de fazer o screening prè-clínico de factores de risco genético não aumenta a eficácia do diagnóstico da DMI mas permite prevenir ou atenuar a DMI mais tarde na vida (modificando-se os factores de risco não genéticos antes que o doente tenha a doença clínica) e distinguir os doentes que necessitam de uma vigilância mais apertada ⁽¹⁴⁾.

- Estão em curso estudos que vão esclarecer a correlação entre a progressão da DMI e os génotipos de risco. Se estes verificarem que é possível estratificar o risco e a velocidade de progressão com base no perfil genético, os testes de diagnóstico genético serão muito úteis na clínica ⁽¹⁴⁾.

- A informação dos poucos estudos efectuados até à data de que o perfil genético pode influenciar a resposta aos diferentes anti-angiogénicos favorece a ideia de que, no futuro, até o tratamento da DMI será influenciado pela informação dos factores genéticos de risco. Um estudo com ranibizumab em 156 doentes revela que, os homocigotos para o alelo de alto risco CFH Y402H, durante um período de 9 meses, têm um risco 37% mais elevado de necessitarem de injeções adicionais ⁽¹⁷⁾. Um estudo com bevacizumab em 86 doentes mostrou que, a AV foi melhor em doentes com o genótipo CFH TT ou TC (53.7 % melhoraram) do que CC (só 10.5% melhoraram) ⁽¹⁸⁾.

Bibliografia:

1. Guymer R. The genetics of age related macular degeneration. Clin Exp Optom. 2001; 84: 182-9
2. Donoso LA, Kim D, Frosta A., Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2006; 51 (2):137-52
3. Tuo J, Bojanoswki CM, Chn CC. Genetic factors of age-related macular degeneration. Prog Retn Eye Res 2004; 23(2): 229-49
4. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science 2005; 308 (5720): 362-4
5. Thakkestian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, Zhang K, Attia J. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. Hum Mol Genet 2006; 15 (18): 2784-90
6. Hageman GS, Anderson CH, Johnson LV , Hancox LS, Taiber AJ , Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yanuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CF1) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102 (20): 7227-32
7. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT ; AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R. Variation in factor B (BF) and component complement 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet 2006; 38 (4): 458-62
8. Despriet DD, van Duijn CM, Oostra BA, Uitterlindem AG, Hofman A, Wright AF, ten Brink JB, Bakker A, de Jong PT, Vingerling JR, BergEn AA, Klaver CC. Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology 2009; 116 (3): 474-480.e2

9. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (21): 3227-3236
10. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrel RE, Gorin MD, .Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77 (3): 389-407
11. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ et al. Age-related maculopathy: a genome wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31,10q26 and 17q25 regions *Am J Hum Genet* . 2004; 75(2): 174-189.
12. Fisher A, Abecassis GR, Yashar MB et al. Meta - analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (15) 2257-2264
13. Fritsche LG, Loenhardt T, Jansen A, et al. Age -related macular degeneration is associated with an unstable ARMD2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 2008; 40 (7):892-896
14. Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, Allikmets R, Hageman GS. Complement, Age-Related Macular Degeneration and a Vision of Future. *Arch Ophthalmol*; vol 128 n°3 Mar 2010: 350- 357
15. Despriet DD, Klaver CC, van Duijin CC. Predictive value of multiple genetic testing for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007, 125 (9): 1270-1271
16. Despriet DD, van Duijin CC , de Jong PTVM, Vingerling JR , Bergen AAB, Klaver CC. Genetic diagnosis of age-related macular degeneration: the role of molecular genetics in the identification of high risk eyes (ARVO abstract 1769/A498) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008
17. Lee AV, Raya AK, Kymes SM, Shiels A , Brantley MA Jr. Pharmacogenetics of complement factor H (Y420H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2009; 93 (5): 610-613
18. Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes sM , Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology* 2007; 114 (12): 2168-2173

5 - Quais os factores de risco ambientais?

Dra. Maria João Veludo

Centro Hospitalar de Lisboa Central

Sendo a DMI uma doença multifactorial, a lesão oxidativa ⁽¹⁾ encontra-se, naturalmente, entre os mecanismos patofisiológicos associados à doença.

O efeito nocivo da exposição à luz nos fotoreceptores e nas células do epitélio pigmentado da retina, tem sido alvo de investigação. Conclui-se, contudo, que este não é dos principais factores de riscos, sendo até apenas determinante em indivíduos susceptíveis. Um estudo recente evidenciou mesmo a associação de risco de DMI com a exposição à luz azul, apenas em indivíduos com baixos níveis plasmáticos de anti-oxidantes e zeaxantina.

Mas, em particular nos últimos 25 anos, estudos epidemiológicos têm vindo a identificar factores de risco modificáveis, mostrando o papel do tabaco, da dieta, do índice de massa corporal e ainda a associação da DMI com outras patologias.

Pode assim o risco de DMI ser modificado e pensar-se em estratégias futuras de prevenção?

TABACO

O mecanismo exacto pelo qual o Tabaco aumenta o risco de DMI não é ainda claro mas são conhecidos os seguintes efeitos biológicos:

- Diminuição dos pigmentos maculares na retina;
- Diminuição do nível de anti-oxidantes;
- Activação do sistema imunológico;
- Aumento da libertação de factores inflamatórios;
- Potenciação da angiogénese pela nicotina.

O risco aumentado de 2.5 a 4.5 em fumadores activos é consistente na maior parte dos estudos em diferentes populações⁽²⁾. Existe por um lado, uma clara relação entre o risco aumentado de DMI tardia e o número de cigarros fumados por dia, para além do efeito cumulativo ao longo dos anos e, por outro, a diminuição do risco com a paragem de fumar (persiste até 20 anos depois de o tabaco ser abandonado).

O tabaco parece estar relacionado com risco semelhante nas duas formas de DMI tardia (atrofia geográfica e exsudativa), contrastando com a fraca associação com a DMI precoce, em que a vasta maioria dos estudos publicados mostram resultados estatisticamente não significativos.

Finalmente, estudos recentes deram realce à ligação do tabaco com polimorfismos genéticos, sendo o risco aumentado no gene CFH ou LOC387715.

FACTORES NUTRICIONAIS

Inúmeros estudos: “case-control”, epidemiológicos, clínicos e meta-análises, têm investigado três principais factores nutricionais, pelo seu potencial efeito protector no desenvolvimento e progressão da DMI:

- Anti-oxidantes (principalmente Vitaminas C e E, beta-caroteno e minerais como o zinco, cobre, selenio e magnésio) cujo papel se prende com a reacção com os radicais livres, prevenindo a lesão das células retinianas⁽³⁾.

A evidência não deu suporte de que esta suplementação prevenisse o desenvolvimento da doença, no entanto, na presença de DMI ou DMI precoce pode haver benefício na utilização. Doses excessivas devem ser evitadas; aumento do risco de neoplasia do pulmão em fumadores (β -caroteno) insuficiência cardíaca em doentes com doença cardiovascular ou diabetes (Vitamina E) e patologia genito-urinária (zinco).

- Carotenóides (Luteína, zeoxantina) cujos estudos epidemiológicos são consistentes com a hipótese, que baixos níveis de luteína e zeoxantina na mácula, representam um risco para o desenvolvimento de DMI^(4;5;6).
- Ácidos gordos omega 3 (PUFA), cujo benefício é fortemente sugerido por múltiplos estudos epidemiológicos. Existe uma diminuição da prevalência da DMI precoce e tardia com uma dieta rica em peixe, ómega 3 e azeite. Também, adicionando à suplementação AREDS um diminuído índice glicémico dietético, existe um risco diminuído na progressão para a forma tardia de DMI⁽⁷⁾.

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

O excesso de peso representa também um factor de risco de DMI, estimando-se ser 2 vezes maior para um indivíduo com excesso de peso. Tal como sucede com o tabagismo, estes factores «modificáveis» estão ainda mais associados se ocorrem num terreno geneticamente favorável.

Bibliografia:

1. Algvere PV, Marshall J, Seregard S, Age Related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84 (1). 4-15
2. Klein R, Klein BE, Moss SE: Relation of smoking to the incidencia of maculolaphy. The Bivar Dam Eye Study *Am J Epidemiol* 1998; 147 (2): 103-110
3. Seddon JM, Hennekens CH. Vitamins, minerals, and macular degeneration. Promising but unproven hypotheses. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (2): 176-179
4. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related

- maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (5): 424-432.
5. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44 (6): 2461-2465.
 6. Delcourt C, Carriere I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (6): 2329-2335.
 7. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (6): 826-833.

6- Prevenção: A dieta e os suplementos são eficazes?

Dr. Rui Martinho

Hospital da Boavista (HPP). Porto

Há evidência epidemiológica de que factores nutricionais estão associados à DMI, e nomeadamente que há um efeito protector de alguns antioxidantes, carotenóides e ácidos gordos polinsaturados (AGPI). Em relação aos AGPI (ómega 3) os estudos epidemiológicos sugerem fortemente um risco reduzido de DMI nos indivíduos com elevado consumo de ómega 3 e peixe (1- metanálise); há também alguns estudos que sugerem um efeito protector da luteína e zeaxantina (2-4), bem como um efeito protector de alguns anti-oxidantes principalmente Vitamina C, E , e Zinco (5,6) .

Assim parece-nos que no momento actual se justifica uma recomendação, em particular aos indivíduos com outros factores de risco de DMI, de uma alimentação rica em Ómega 3, peixe principalmente gordo, alimentos ricos em carotenóides ,como a couve portuguesa e a maior parte dos legumes de folha verde, alimentos ricos em anti-oxidantes (principalmente vitamina C ,E , e zinco), como todas as frutas e legumes em geral, nozes, crustáceos, fígado, etc.

Mas a dieta é suficiente para prevenir a DMI ?

Para alguns micronutrientes, como os antioxidantes, a dieta por si só não permite atingir níveis considerados terapêuticos. Mesmo a ingestão de suplementos vitamínicos com as doses diárias recomendadas (DDR) não são suficientes para prevenir a DMI (Age-Related Eye Disease Study - AREDS).

O AREDS 1 (5) é um estudo com elevado nível de evidência, randomizado, com cerca de 5000 doentes, e mostrou que em doentes já com uma maculopatia relacionada com a idade (MRI), com drusas de tamanho intermédio ou grandes (estadio 3) nos dois olhos, ou em doentes com um olho já atingido por DMI avançada (estadio 4), doses elevadas de antioxidantes e zinco conseguiram uma redução de 25% aos 5 anos, na progressão para DMI avançada.

O AREDS 2 está a estudar o efeito preventivo para DMI avançada nos mesmos doentes do estadio 3 e 4, associando á formula do AREDS 1, a luteína, a zeaxantina, o DHA + EPA (derivados dos ómega 3); está também a estudar a eliminação do beta-caroteno e a possibilidade de eliminar ou diminuir as doses de zinco.

Em conclusão, no momento actual, não podemos ignorar o efeito preventivo dos antioxidantes nas doses utilizadas no estudo AREDS 1, para aquele tipo de doentes (estadio 3 e 4): uma redução no risco de evolução para DMI avançada de 25% aos 5 anos. Parece-nos no entanto haver já evidência suficiente, para a utilização de uma fórmula com associação de luteína e ácidos gordos polinsaturados (1,2,3,4), no entanto os resultados do AREDS 2 irão ajudar a clarificar esta questão.

Bibliografia:

- 1 - Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (6): 826-833.
- 2 - Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (5): 424-432.
- 3 - Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44 (6): 2461-2465.
- 4 - Delcourt C, Carriere I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (6): 2329-2335.
- 5 - A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (10): 1417-1436. Erratum in: 2008; 126 (9): 1251.
- 6 - Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005; 294 (24): 3101-3107.

7- Quais as doses recomendadas a prevenção da DMI? E os riscos e benefícios?
Dra. Maria João Veludo. Centro Hospitalar de Lisboa Central
Dra. Filomena Silva. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca
Dra. Susana Teixeira. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

SUPLEMENTOS:

ANTI OXIDANTES

VITAMINAS: VITAMINA C; VITAMINA E
SUPLEMENTOS MINERAIS: ZINCO

CAROTENOIDES

PIGMENTOS MACULARES XANTOFILICOS : LUTEINA e ZEAXANTINA
BETACAROTENOS

ÁCIDOS GORDOS POLI-INSATURADOS (Ω -3 DE CADEIA LONGA):

DHA + EPA Docosahexaenoic acid (DHA) e Eicosapentaenoic acid (EPA)

FORMULAÇÕES AREDS

AREDS 1:

Vitaminas antioxidantes - 500 mg of vitamin C; 400 IU of vitamin E
Betacarotenos- 15 mg
Zinco- 80 mg de oxido de zinco ; 2 mg de oxido cuprico

AREDS 2:

Vitaminas antioxidantes - 500 mg of vitamin C; 400 IU of vitamin E
Betacarotenos- 15 mg
Zinco- 80 mg de oxido de zinco ; 2 mg de oxido cuprico

Pigmentos Maculares xantofilicos:

Luteína- 10 mg
Zeaxantina- 2 mg

Ácidos Gordos poli-insaturados de cadeia longa omega-3 (DHA +EPA)-1gr

BETACAROTENOS

Dose diária recomendada -15 mg de beta-caroteno

O betacaroteno é um pigmento carotenóide antioxidante.

Provitamina Natural, é uma das formas de se obter indirectamente a vitamina A.

Principais fontes naturais de betacaroteno são: cenoura, abóbora, beterraba, mamão, manga e a batata doce. Em quantidades menores, pode ser encontrado nos vegetais folhosos como couve, repolho, espinafre, agrião e brócolos.

O único efeito colateral conhecido pelo excesso do mesmo é o aparecimento de uma coloração amarelada na pele, que é inócua e não deixa sequelas, que desaparece com a redução do consumo, denominada por hiperacarotenodermia

No entanto a dosagem preconizada pelos estudos AREDS não são recomendadas em fumadores e trabalhadores com asbestos pelo risco aumentado de cancro do pulmão.

ZINCO

Dose diária recomendada -80 mg de óxido de zinco ; 2 mg de óxido cuprico

Óxido Zinco-Mineral com propriedades anti-oxidantes importantes.

Em altas dose o zinco tem que ser ingerido com pequenas doses de cobre (óxido cuprico) para evitar a saída causada pelo zinco, do cobre das moléculas de hemoglobina evitando anemia. O ratio recomendado de zinco para cobre é de 40:1.

Na dose de 80mg o zinco tem 6% de efeitos secundários, gastro-intestinais e tracto urinário.

Assim vários estudos (AREDS 2 -2006) ou (CARMA- 2008) tem procurado testar dosagens inferiores de zinco - 40mg ou 20mg.

PIGMENTOS MACULARES XANTOFILICOS

Dose diária recomendada: 10 mg de Luteína ; 2 mg e Zeaxantina-

Fontes naturais de luteína e zeaxantinas são: vegetais verde escuros como couve de Bruxelas, alface romana, espinafres, brócolos etc., frutas como o kiwi e ovos.

Tal como os beta carotenos um efeito colateral conhecido, e provocado pelo excesso de ingestão destes pigmentos é uma coloração amarelada na pele, hiperacarotenodermia.

ÁCIDOS GORDOS POLI-INSATURADOS DE CADEIA LONGA OMEGA 3 (DHA +EPA)

Dose diária recomendada: 1gr 350 mg DHA and 650 mg EPA

Os ácidos Gordos omega-3 podem ser encontrados nos peixes gordos de água fria tais como o salmão, atum, e a sardinha, e nos mariscos em geral.

Também podem ser encontrados em nozes e castanhas e em óleos vegetais.

No entanto devem ser usados com precaução em doentes com problemas de coagulação ou em medicação anticoagulante, ex varfarina ou clopidogrel.

Bibliografia:

1. Age-related Eye Disease Study Research Group, 2000. Risk factors associated with AMD. A Case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 107: 2224-2232.
2. Age-related Eye Disease Study Research Group, 2001. A randomized placebo controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report n° 8. *Arch. Ophthalmol.* 119: 1417-1436.
3. Age-related Eye Disease Study Research Group, 2005. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch. Ophthalmol.* 123 (11): 1570-4.
4. Age-related Eye Disease Study Research Group, 2005b. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-related Eye Disease Study (AREDS). AREDS report n° 9. *Ophthalmology* 112: 533-539.

8 - Quais os sinais e sintomas de alerta de evolução para as formas avançadas?

Dra. Maria Luz Cachulo

Hospitais da Universidade de Coimbra

Segundo a Classificação Internacional da Maculopatia Relacionada com a Idade, hoje em dia a mais frequentemente utilizada, a Maculopatia precoce Relacionada com a Idade (MRI) caracteriza-se pela presença de drusens intermédios ou grandes moles/confluentes associados ou não a áreas de hiper ou hipopigmentação. A forma exsudativa da Degenerescência Macular da Idade (DMI) e a Atrofia Geográfica (AG) são formas mais avançadas da doença cursando habitualmente com perda visual variável.

Nos estádios iniciais a MRI não causa sintomas e essa é uma das principais razões pelas quais se aconselha a regularidade anual do exame oftalmológico a partir dos 60 anos. Na maioria dos casos, numa primeira fase, a DMI afecta apenas um dos olhos, pelo que o outro compensará a perda de visão do olho afectado e o doente poderá não se aperceber do que se passa com a sua visão. Só quando a DMI atinge o segundo olho, é que haverá percepção de que algo de grave já aconteceu e, pela natureza macular da patologia, a visão que já se perdeu será irreversível. As queixas visuais mais frequentes são as metamorfopsias, os escotomas centrais relativos ou absolutos e a diminuição súbita mais ou menos marcada da acuidade visual.

Os doentes com DMI num olho têm um risco elevado de envolvimento bilateral. A taxa anual de envolvimento do olho adelfo varia entre 6 a 9%. Há vários achados fundoscópicos que têm sido associados a um risco acrescido de desenvolvimento de membrana neovascular coroideia no olho adelfo de doentes com DMI exsudativa unilateral.

Um melhor conhecimento dos processos fisiopatológicos envolvidos ou a identificação de marcadores de conversão podem aumentar a nossa capacidade de diagnosticar e tratar precocemente esta doença assim como desenvolver terapêuticas alternativas melhores e eventualmente prevenir a perda visual severa.

FOTOGRAFIA DO FUNDO OCULAR

A quantificação das alterações fundoscópicas que surgem na MRI são de grande importância clínica pois permitem estabelecer escalas de risco de desenvolvimento das formas avançadas, em doentes com as formas precoces da doença. Definir e contar os factores de risco parece ser um bom caminho para estabelecer categorias de risco. O esquema mais simplificado conta a presença de pelo menos um drusen grande e a presença de qualquer alteração pigmentar como 1 factor de risco cada e soma a sua presença em ambos os olhos quando os dois estão livres de maculopatia tardia. Um factor de risco é contabilizado se o doente não tiver nenhum drusen grande em nenhum dos olhos mas tiver drusens intermédios em ambos os olhos. Usando esta escala, o risco aos 5 anos de desenvolvimento de DMI aumenta na seguinte sequência: 0 factores - 0,5%; 1 factor - 3%; 2 factores - 12%; 4 factores- 50%. Na realidade, a extensão da área ocupada por drusens é o principal factor de risco de progressão da DMI.

ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA

A angiografia fluoresceínica continua a ser o exame complementar standard para o diagnóstico e classificação da conversão das formas precoces de MRI para as formas avançadas de DMI exsudativa.

TOMOGRAFIA ÓPTICA DE COERÊNCIA

A tomografia óptica de coerência é cada vez mais importante como exame complementar de diagnóstico e monitorização dos doentes com DMI. Este exame permite identificar a acumulação de fluído sub ou intraretiniano em todos os doentes que desenvolvem membrana neovascular coroideia, no momento da conversão.

ANGIOGRAFIA COM INDOCIANINA VERDE

A presença de hot-spots tardios na angiografia com indocianina verde pode ser um importante marcador de desenvolvimento de uma membrana neovascular coroideia. Eles podem aparecer não somente quando se desenvolve uma anastomose corioretiniana mas também quando surgem outras formas de membrana neovascular coroideia associadas à DMI. Para além disso, estes hot spots aparecem não só no momento da conversão mas em muitos casos antes de a conversão ser confirmada pela angiografia fluoresceínica ou a tomografia óptica de coerência.

AUTOFLUORESCÊNCIA DO FUNDO OCULAR

O padrão reticular de autofluorescência do fundo ocular foi considerado como um marcador de pseudodrusens reticulares que se sabe estarem associados com mais frequência ao desenvolvimento de membranas neovasculares coroideias. Outros estudos sugeriram o padrão patchy de autofluorescência como de maior risco para o desenvolvimento da membrana neovascular. O padrão de minimal change poderá indicar um menor risco de conversão.

RETINAL LEAKAGE ANALYSER

O RLA pode ser um importante predictor de conversão da forma seca para a forma exsudativa da DMI. Este exame permitiu identificar, numa percentagem importante de casos, e antes da conversão, locais de alteração da barreira hematoretiniana que coincidiram com o local onde mais tarde se veio a desenvolver a membrana neovascular.

Bibliografia:

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99 (6): 933-943.
2. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104 (1): 7-21.

3. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994; 14 (2): 130-142.
4. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (6): 741-747.
5. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111 (9): 1189-1199.
6. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008; 115 (1): 116-126.
7. Chang B, Yannuzzi LA, Ladas ID, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA. Choroidal neovascularization in second eyes of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 102 (9): 1380-1386.
8. Age Related Eye Disease Study Research Group, 2005. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report n° 18. *Arch. Ophthalmol.* 123 (11): 1570 - 4.
9. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (5): 583-587.
10. Dasch B, Fuhs A, Behrens T, Meister A, Wellmann J, Fobker M, Pauleikhoff D, Hense HW. Inflammatory markers in age-related maculopathy: cross-sectional analysis from the Muenster Aging and Retina Study. *Arch Ophthalmol* 2005; 123 (11): 1501-6.
11. Age Related Eye Disease Study Research Group, 2005. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report n° 18. *Arch. Ophthalmol.* 123 (11): 1570 - 4.
12. Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, Gragoudas ES, Jacobson LP. Drusen characteristics in patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1998; 8 (2): 109-14.
13. Einbock W, Moessner A, Schnurrbusch UE, Holz FG, Wolf S. Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243 (4): 300-305.
14. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Hanutsaha P, Spaide RF, Schwartz SG, Hirschfeld JM, Orlock DA. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996; 103 (12): 2054-2060.

15. Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF, Huang SJ, Slakter JS, Sorenson JA. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina* 2002; 22 (5): 557-568.
16. Smith RT, Chan JK, Busuioic M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NV. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (12): 5495-5504.
17. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, Einbock W, Holz FG, Jorzik JJ, Keilhauer C, Lois N, Mlynski J, Pauleikhoff D, Staurenghi G, Wolf S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 (9): 3309-3314.
18. Stopa M, Bower BA, Davies E, Izatt JA, Toth CA. Correlation of pathologic features in spectral domain optical coherence tomography with conventional retinal studies. *Retina* 2008; 28 (2): 298-308.
19. Dolar-Szczasny J, Mackiewicz J, Bindewald A, Holz FG, Zagórski Z. [Fundus autofluorescence examination using a confocal scanning laser ophthalmoscope HRA (Heidelberg Retina Angiograph)]. *Klin Oczna* 2005; 107 (7-9): 544-7.
20. Taban M, Williams D, Smith SD, Kaiser PK. Assessing the reliability of automated OCT retinal thickness measurements in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41 (2): 166-74.
21. Merin S, Blair NP, Tso MO. Vitreous fluorophotometry in patients with senile macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28 (4): 756-9.

9 - Como se faz o diagnóstico e o estadiamento da DMI?

Dra. Angela Carneiro

Hospital de S. João. Porto

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Diagnóstico

O diagnóstico da Degenerescência Macular da Idade (DMI) pode ser feito pela simples observação do fundo ocular. No entanto na avaliação pré-tratamento de um doente ou para um correcto estadiamento da doença existem meios auxiliares de diagnóstico que são fundamentais.

São fundamentais em todos os casos uma história clínica com duração e tipo de sintomas, antecedentes de tabagismo, doenças concomitantes, história familiar, medição da acuidade visual (usando sempre que possível em doentes que necessitem tratamento escalas ETDRS) e exame biomicroscópico detalhado e estereoscópico do fundo ocular.

As retinografias realizadas com 30 ou 35 graus, de preferência estereoscópicas, são suficientes para diagnóstico, documentação e acompanhamento das fases precoces da doença. Adicionalmente a autofluorescência pode ajudar a detectar padrões que inclusivamente podem ter significado prognóstico.

Para monitorizar a evolução é importante a realização seriada destes exames, mas quando surgem dúvidas de evolução para formas mais avançadas, nomeadamente para a forma exsudativa ou neovascular, a angiografia fluoresceínica é mandatória¹. De facto, angiografia fluoresceínica é fundamental para detectar a neovascularização coroideia (NVC), excluir outras causas de NVC, determinar a sua extensão, tipo, localização, grau de difusão e identificar as proporções relativas dos diferentes componentes lesionais.

Em presença de DMI neovascular deve-se realizar sempre que possível uma Tomografia Óptica de Coerência (OCT) para ajudar a definir, localizar e quantificar o espessamento retiniano, bem como definir os padrões qualitativos de acumulação de líquido no espaço extra-celular. Este exame é fundamental para monitorizar a evolução da actividade da doença neovascular e a resposta aos tratamentos¹.

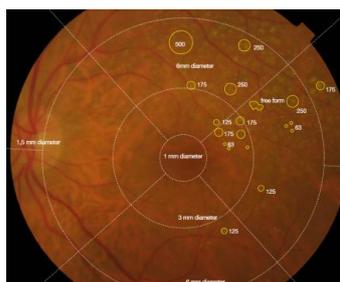
A angiografia com verde de indocianina (ICG) pode ser útil nos casos em a extensão da lesão neovascular é desconhecida e em casos seleccionados em que as características lesionais levantam suspeitas sobre a presença de formas especiais de neovascularização como a vasculopatia polipoide da coroideia ou a proliferação angiomatosa da retina.

Estadiamento

Para estadiamento da doença é fundamental a obtenção de retinografias midriáticas, sempre que possível estereoscópicas e com 30 ou 35 graus. As classificações, critérios de diagnóstico e estadiamento da doença nem sempre foram uniformes.

Em 1995 um grupo de peritos desenvolveu a Classificação Internacional da Maculopatia da Idade (MRI) e da Degenerescência Macular da Idade². Esta classificação baseia-se na definição anatómica da mácula e define a mácula interna como uma área circular, centrada na foveola com um diâmetro de 3000 μm e a mácula externa como uma área entre a mácula interna e um círculo com diâmetro de 6000 μm . Define a MRI como uma doença ocorrendo em indivíduos com pelo menos 50 anos de idade com qualquer acuidade visual, apresentando pelo menos um dos seguintes itens: drusas serosas, áreas de hiperpigmentação associadas a drusas e áreas de despigmentação associadas a drusas. As drusas duras só por si não chegam para caracterizar a doença. As fases tardias ou DMI são caracterizadas por: atrofia geográfica do epitélio pigmentado (EP), com um mínimo de 175 μm de diâmetro ou DMI neovascular. A DMI neovascular caracteriza-se pela presença de: descolamentos do epitélio pigmentado, membranas neovasculares sub-retinianas ou sub-epitélio pigmentado, fibrose (sub-retiniana, intra-retiniana ou sub-EP), hemorragias retinianas que não de outras causas e exsudados duros na área macular relacionados com os achados anteriores. Usando uma série de transparências com círculos de diâmetros de 63, 125, 175, 250, 500 e 1000 micra que se podem sobrepor às retinografias é possível localizar, classificar e quantificar os diferentes achados. Adicionando a estas uma nova transparência com um círculo centrado na foveola com diâmetro de 1000 μm , um outro com diâmetro de 3000 μm e um círculo externo com diâmetro de 6000 μm temos a divisão da mácula à qual se adicionam quatro linhas radiárias nos meridianos das 1:30, 4:30, 7:30, e 10:30 horas (Figura 1). Da análise final de todos os achados e sua localização sai a classificação detalhada da MRI e da DMI.

Figura 1 – Retinografia de 35 graus com representação da área central de 1000 micra, mácula interna, mácula externa, linhas radiárias e círculos de 63, 125, 175, 250 e 500 micra.



Em 2001 foi publicado outro sistema importante de classificação e estadiamento, baseado num sistema previamente existente, o *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System*, mas bastante semelhante à Classificação Internacional, que serviu de base para o *Age-Related Eye Disease Study* (estudo AREDS)³. Nesta classificação é usado o mesmo tipo de grelhas e transparências para sobrepor às retinografias de 30 graus. São considerados os mesmos achados embora se classifiquem independentemente as drusas reticulares e as drusas calcificadas. Por outro lado nos achados da DMI exsudativa são considerados o descolamento seroso e/ou hemorrágico da retina neuro-sensorial, o descolamento do epitélio pigmentado (EP) e o

descolamento drusenóide do EP, além das hemorragias, fibrose e exsudados duros. Nesta classificação criou-se uma escala de gravidade com quatro categorias que vão desde achados leves ou questionáveis até às formas avançadas da doença:

Categoria 1 - raras drusas <63 μm ; área total de drusas <125 μm

Categoria 2 - drusas entre 63-125 μm e/ou anomalias pigmentares centrais

Categoria 3 - drusas \geq 125 μm e/ou atrofia geográfica sem envolver o centro da área avascular central

Categoria 4 - atrofia geográfica sub-foveal ou DMI neovascular

Bibliografia::

1. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmol 2009
2. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol 1995; 39: 367-74.
3. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. Am J Ophthalmol 2001; 132: 668-81.

10 - Quais as formas que necessitam de maior vigilância e qual a periodicidade recomendada para avaliação?

Dr. Rui Costa Pereira

Centro Hospitalar de Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria. Lisboa

Os doentes com degenerescência macular no estadio 3 e 4 da classificação AREDS devem ser esclarecidos quanto ao significado do aparecimento de uma baixa de acuidade visual ou de metamorfópsias e fazer autovigilância, na leitura ou com grelha de Amsler, com frequência diária ou semanal. Devem também ser observados semestral/anualmente, efectuando biomicroscopia do fundo ocular, OCT e retinografia com os vários filtros monocromáticos e em autofluorescência. Em caso de dúvida deverá ser realizada angiografia fluoresceínica, e com verde indocianina se necessário.

O diagnóstico de maculopatia exsudativa impõe o seu tratamento imediato. A evolução geralmente lenta e arrastada da neovascularização oculta (NVC tipo 1) pode levar ao diagnóstico tardio ou permitir a evolução para neovascularização visível (NVC tipo 2) limitando o prognóstico visual. Com excepção dos DEP drusenóides resultantes da coalescência de drusens serosos, os descolamentos do epitélio pigmentar, observados na maculopatia relacionada com a idade, estão em regra associados a neovascularização coroideia. Os descolamentos serosos do EP podem estar associados a RAP (proliferação angiomatosa retiniana) ou a vasculopatia polipóide. Estes últimos são muitas vezes sero-hemorrágicos e têm uma evolução que pode ser menos agressiva e com carácter remitente. As RAP e a vasculopatia polipóide têm alta incidência de bilateralidade e recidivas. Justificam uma vigilância acrescida e frequentemente justificam o recurso a terapêuticas combinadas.

Mais utilizada na prática clínica a classificação AREDS simplificada atribui aos doentes do grupo 3 e 4 um risco de evolução para DMI avançada a 5 anos de 25% e 50% respectivamente. O tratamento com antioxidantes, luteína, ómega3 e sais minerais diminui no entanto este risco em 25%.

O tratamento e vigilância da DMI deve ser adaptado à situação particular de cada doente, aumentando a frequência das observações ou o recurso a exames complementares.

Bibliografia

1. A randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta-carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report nº9. ArchOphthalmol 2001; 119: 1439-52
2. A randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report nº8. ArchOphthalmol 2001; 119: 1417-36

3. A simplified severity scale for age-related macular degeneration:AREDS report nº18. ArchOphthalmol 2005; 123: 1570-74
4. Yannuzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Retina 2001; 21: 416-34
5. Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. ArchOphthalmol 2003;121:1392-6
6. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exsudative age-related macular degeneration. BrJ Ophthalmol 2007; 91: 1173-1176
7. Sato T, Iida T, Hagimura N, Kishi S. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal epithelial detachment associated with age-related macular degeneration. Retina 2004; 24: 910-14
8. Age-related macular degeneration-GER 2010

11 - As formas de atrofia geográfica têm tratamento?

Dra. Fernanda Vaz

Hospital de Egas Moniz - Lisboa

Introdução

A atrofia geográfica (AG) representa a fase tardia da forma seca da Degenerescência Macular ligada à Idade (DMI). É definida como uma área de hipopigmentação ou aparente ausência de Epitélio Pigmentado da Retina (EPR) na qual, os vasos coróides se apresentam mais visíveis do que nas áreas circundantes. Essa área, por definição, tem que apresentar um diâmetro mínimo superior ou igual a 175 micra.¹

Embora menos frequente e de evolução mais lenta do que a forma exsudativa, a AG é responsável por cerca de 20% dos casos de cegueira legal.²

Prevenção

O estudo AREDS demonstrou que o suplemento oral de vitaminas A, E, beta-caroteno e zinco, atrasam a progressão da DMI para formas tardias. No caso da AG, esse benefício apenas foi estatisticamente significativo no que se refere à evolução para AG central, não o tendo sido no que diz respeito à evolução para AG extra-foveal. Apesar disso, o relatório 8 do estudo AREDS sugere que os suplementos sejam administrados em situações de atrofia geográfica central e não central.³

O efeito antioxidante da luteína, zeaxantina e ómega-3 está actualmente em investigação no estudo AREDS^{2,4,5}

Tendo em conta os factores de risco para o aparecimento de AG, a alteração de comportamentos tais como parar de fumar ou o controlo do índice de massa corporal, poderão também ter um papel relevante na prevenção.⁶

Tratamento

Actualmente não existe nenhum medicamento que comprovadamente actue na AG, no entanto, existem diversas linhas de investigação tendo em consideração três importantes alvos da sua fisiopatologia: a neuroprotecção; a prevenção do stress oxidativo e a supressão da inflamação.⁷

Neuroprotecção

1-Factor neurotrófico ciliar - CNTF protege os fotoreceptores e células do EPR do processo de degenerescência, sendo libertado a partir de células de EPR humano encapsuladas num dispositivo designado por NT-501 o qual é implantado na cavidade vítrea.⁸

O estudo encontra-se em fase 3 e os resultados preliminares parecem evidenciar um aumento de espessura da retina e estabilização da acuidade visual na AG.⁹

- 2-ACU-4429 - Modulador do ciclo visual, administrado oralmente, inibe a formação dos precursores de lipofuscina, sendo selectivo para os bastonetes.¹⁰
- 3-Trimetazidina (Vastarel) -Interrompe o metabolismo dos ácidos gordos, tendo efeitos citoprotectores em condições isquémicas. O objectivo seria, além de melhorar a circulação coroídea, impedir a conversão da DMI atrófica em exsudativa.⁷
- 4-Fenretinide - É um retinoide sintético, de administração oral que compete com o retinol para ligação com a RBP ("Retinol Binding Protein"). Previne a acumulação de lipofuscina e fluoróforo A2E, parecendo reduzir o crescimento das áreas de atrofia.^{11,12}
- 5- Alprostadil - Trata-se de uma prostaglandina E1, administrada na forma endovenosa com acção vasodilatadora, promovendo o fluxo sanguíneo na área macular.⁷

Redução do Stress Oxidativo:

- 1-OT-551-Agente antioxidante também com propriedades anti-inflamatórias e antiangiogénicas que protege os foptoreceptores, inibindo a peroxidação lipídica. Administrado na forma tópica, uma vez que se trata de uma molécula lipofílica, tem capacidade de penetração corneana, sendo convertida pelas esterases oculares em Tempol-H, o seu metabolito activo contra radicais livres de oxigénio. Encontra-se em fase 2 de investigação num estudo multicentrico designado por OMEGA.^{13,14}
- 2-AL-8309A-Tandospirona é um agonista dos receptores da serotonina capaz de proteger a retina da lesão causada pela luz, reduz os níveis de carboxiethyl-pirrol proteínas, aparentemente envolvidas no processo de lesão do EPR na DMI.^{15,16}

Acção anti-inflamatória

- POT-4 - Trata-se de um tridecapéptido cíclico de administração intravítrea, que actua como inibidor do factor C3 do complemento, suprimindo assim a inflamação local.¹⁷
- Sirolimus (Rapamicina) - Antifúngico com actividade antiinflamatória, antiangiogénica, imunossupressora reduzindo também a permeabilidade vascular. Administrado por via subconjuntival.¹⁸
- Eculizumab (Soliris) - Trata-se de um anticorpo monoclonal que Inibe a cascata do complemento ligando-se ao factor C5. A sua utilização na AG será na forma endovenosa e está a ser avaliada no estudo COMPLETE 2.¹⁹
- ARC1905 - É um aptâmero administrado por via intra-vítrea, que é também um inibidor do factor C5. Contrariamente aos anticorpos monoclonais, os aptâmeros são sintéticos tendo a vantagem de não produzir resposta imunologica.²⁰

Inúmeras substâncias e estratégias estão a ser investigadas no tratamento e prevenção da AG. Algumas ainda em fase pré-clínica outras já em fase 2 e 3. Deste modo, existem grandes probabilidades de surgirem nos próximos anos novos avanços no tratamento da forma seca da DMI e em particular da AG.

Bibilografia:

1. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al. An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiology Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995; 39: 367-374.
2. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 1640-1642.
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in Age-Related Eye disease Study: AREDS report n° 8. *Arch Ophthalmol.* 2008; 119: 1417-1436.
4. Coleman H, Chew E. Nutritional Supplementation in Age-Related Macular Degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18: 220-223.
5. Chiu CJ, Milton RC, Klein R et al. Dietary Compound Score and Risk of Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 2008; 116: 939-946.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in Age-Related Eye Disease Study: AREDS report n° 19. *Ophthalmology.* 2005; 112: 533-539.
7. Rosenfeld PJ, Legarreta J. Preclinical/ Phase I Dry AMD Rx Pipeline Review. AAO Subspecialty Day Retina Sillabus. 2009; p 80-84.
8. Tao W, Wen R, Goddard MB, et al. Encapsulated Cell-based Delivery of CNTF Reduces Photoreceptor Degeneration in Animal Models of Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:3292-3298.
9. Williams GA, Tao W. A phase II study of encapsulated CNTF secreting cell implant (NT-501) in patients with visual acuity impairment associated with atrophic macular degeneration. 2009. ARVO. FT. Lauderdale, Fl. Program #5003.
10. Kubota R, Birch D, David R.. Phase 1 dose-escalating study of the safety tolerability and pharmacokinetics of ACU-4429 in healthy volunteers. 2009- ARVO. FT. Lauderdale, Fl. Program #5009.
11. Radu RA Han Y, Bui TV, et al. Reductions in serum Vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4393-4401.
12. Katz RS, Vogel R, McLeod K. A phase II multicentre, double-masked, placebo-controlled, dose-comparison study of safety and efficacy of fenretinide in the treatment of geographic atrophy in subjects with age-related macular degeneration: preliminary demographic data and reasons for screen failure. 2009-ARVO. FT. Lauderdale, Fl. Program # 4918.

13. Konstantin Petrukin. New Therapeutic Targets in Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11: 625-639.
14. Tanito M, Li F, Elliot MH, et al. Protective effect of TEMPOL derivatives against Light-Induced Retinal Damage in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48:1900-1905.
15. Miyagi M, Sakaguchi H, Darrow RM, et al. Evidence that light modulates protein nitration in rat retina. *Mol Cell Proteomics*. 2002; 1: 293-303.
16. Renganathan K, Gu J, Collier R, et al. Drugs that prevent retina light damage impact CPE biomarker levels. 2009; ARVO. Ft. Lauderdale, Fl. Program #681.
17. Zhou J, Kim SR, Sparrow JR, et al. Complement Activation by Bisretinoid Constituents of RPE Lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:1392-1399.
18. Dugel P. Sirolimus in the treatment of retinal diseases. *Retina Today* 2009; 2-5.
19. Hillmen P, Young NS, Shubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1233-1243.
20. Mata NL, Vogel R. Pharmacologic treatment of atrophic age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21:190-196.

12- Qual o tratamento standard das formas exsudativas de DMI?

Dr. Paulo Rosa

Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto. Lisboa

IRL - Instituto de Retina de Lisboa

Desde os primeiros resultados apresentados referentes à terapêutica anti-VEGF para o tratamento da neovascularização coroideia secundária à DMI - primeiro com o estudo VISION para o pegaptanib sódico (Macugen®) e logo a seguir, de uma forma ainda mais consistente, com os estudos ANCHOR e MARINA para o ranibizumab (Lucentis®), rapidamente a terapêutica anti-VEGF se tornou o tratamento standard para esta patologia.

Na verdade, os estudos de fase III, ANCHOR e MARINA, demonstraram que, nos pacientes tratados com uma injeção intra-vítrea, mensal, de ranibizumab (fragmento de anticorpo monoclonal, especificamente desenvolvido para esta patologia), existia um aumento significativo da acuidade visual, comparativamente com os que recebiam terapêutica fotodinâmica (até aí o tratamento standard) ou tratados com placebo.

Após 12 meses, 25-40% dos pacientes tratados com ranibizumab mostraram ganhos ≥ 15 letras (ETDRS), comparativamente com os 5-6% dos grupos de controlo ($p > 0.001$). Resultados semelhantes voltaram a verificar-se aos 24 meses. Ambos os estudos vieram estabelecer o ranibizumab como a primeira terapêutica não só capaz de prevenir a perda de visão mas ainda de melhorar essa visão num grupo importante de pacientes: 33% dos pacientes tratados com ranibizumab no estudo MARINA e 41% no estudo ANCHOR mostraram ganhos de visão de pelo menos 15 letras.

Estudos subsequentes (PIER, SUSTAIN, EXCITE) tiveram o objectivo de definir o melhor regime de tratamento e manutenção, mais adaptado à prática clínica.

Assim, enquanto não existirem estudos prospectivos, randomizados, que mostrem uma eficácia semelhante por parte de outra terapêutica, nomeadamente o bevacizumab (Avastin®) - anticorpo monoclonal, desenvolvido para o carcinoma do cólon rectal mas usado frequentemente como terapêutica para os neovasos coroideus, o ranibizumab é a terapêutica standard para o tratamento das lesões neovasculares coroideias, num quadro de Degenerescência Macular da Idade e isto para todos os tipos de lesão (sub ou justa-foveal), tamanho e acuidade visual inicial, desde que apresentem sinais de actividade.

São sinais de actividade, a espessura anormal da retina, com evidência de fluido sub, intraretiniano, ou sub-epitélio pigmentado, no OCT, a existência de hemorragia sub ou intraretiniana, o aumento do tamanho dos neovasos na Angiografia Fluoresceínica (excepto se devido a impregnação fibrótica, seca), ou a existência de nova/persistente exsudação na Angiografia ou ainda a deterioração da AV atribuível a actividade dos neovasos.

Bibliografia:

1. Gragoudas E, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. N Engl J Med 2004; 351: 2805-16.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, and Kim RY, M.D., for the MARINA Study Group* Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1419-1431

13 - Quais as contra-indicações ao tratamento?

Dr. Paulo Rosa

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa

IRL - Instituto de Retina de Lisboa

Como referido anteriormente, a terapêutica anti-VEGF com ranibizumab (Lucentis®) é o *gold-standard* no tratamento da neovascularização coroideia num quadro de DMI, desde que exista actividade dos neovasos.

Assim, fica implícito que, não existindo sinais de actividade por parte dos neovasos, não existe indicação para o tratamento. Da mesma forma, a forma seca da DMI também não deve ser tratada.

Não deverão ser tratados com injeção intra-vítrea de anti-VEGF, olhos com blefarconjuntivite ou com descolamento da retina.

É ainda uma contra-indicação relativa o tratamento em pacientes que tenham sofrido de um evento trombo-embólico recente, apesar dos dados não serem estatisticamente significativos. Na realidade, o estudo SAILOR, sugeriu um possível aumento de eventos adversos cardiovasculares em doentes tratados com ranibizumab e com factores de risco (p. ex, arritmias) ou com história anterior desses eventos.

Estudos posteriores também não revelaram diferenças estatisticamente significativas.

Maior cuidado deve ser tomado quando se usa o bevacizumab (Avastin®) intravítreo, não só porque os dados referentes a estudos de segurança são muito limitados, como a semi-vida deste medicamento é bastante maior, quer no vítreo quer na circulação sistémica, comparativamente com o ranibizumab, aumentando, eventualmente o risco para estes pacientes.

Bibliografia:

1. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009 Oct; 116 (10 Suppl): S15-23.
2. GER.Portugal Guidelines da Degenerescência Macular da Idade. 2008. <http://www.ger-portugal.com/index.aspx>

14 -Quais os riscos relacionados com as injeção e os medicamentos usados?

Dr. Luís Gonçalves

Hospital de Guimarães

Os riscos de complicações após uma injeção intravítrea são, na globalidade, muito baixos, em particular se são tidas em conta todas as recomendações para a sua realização. Não obstante, essas possíveis complicações podem colocar riscos sérios para a visão e exigem um rápido diagnóstico e tratamento imediato.

As complicações mais graves, ainda que raras são a endoftalmite, o descolamento de retina, a catarata e a hemorragia vítrea. Outras possíveis complicações são a elevação da pressão intra-ocular com perfusão comprometida, o desencadeamento de um glaucoma agudo de ângulo fechado, a oclusão de ramo da veia central da retina, a fístula na ferida com hipotonia, a uveíte e a reacção anafilática/alérgica tanto ao agente quanto aos materiais peri-procedimento.

A **endoftalmite** resultante de uma injeção intravítrea apresenta uma taxa de incidência provavelmente inferior a 0,1%. Deve, no entanto, ter-se em conta que a repetição do procedimento no mesmo paciente ao longo do tempo poderá fazer aumentar este risco.

Alguns factores poderão predispor ao surgimento de endoftalmite como a má preparação anti-séptica pré-operatória, a infecção ocular externa, a história de diabetes, os olhos já intervencionados por uma cirurgia filtrante de glaucoma, a infecção das vias aéreas superiores, a imunossupressão sistémica, a utilização de lentes de contacto, ou ainda a injeção a partir de drogas oriundas de frascos reutilizados.

Dado que as fontes de bactérias para o surgimento de endoftalmite se situam habitualmente na conjuntiva, cílios e margem palpebral, é importante o tratamento prévio das infecções dos tecidos extra-oculares como a blefarite, o hordéolo, ou a conjuntivite. Da mesma forma será de adiar a realização da injeção intravítrea em pacientes com imunossupressão endógena ou exógena. Após uma injeção intravítrea, o paciente deve ser instruído para reportar de imediato ao seu oftalmologista qualquer redução da visão ou sintomas de dor e/vermelhidão, dado que podem ser indicadores de uma eventual endoftalmite.

A retina pode também ser atingida e lesada após injeção intravítrea levando a uma eventual **rasgadura** ou mesmo **descolamento de retina**. A prevalência desta complicação será provavelmente inferior a 0,5% por injeção. É recomendada a colocação da injeção no quadrante inferotemporal, dado que nesse quadrante a retina começa um pouco mais posterior ao limbo. Devem usar-se agulhas menores que o comprimento axial do olho. Uma inserção suave da agulha e a sua menor mobilização poderão minorar as tracções na retina.

A **catarata** pode surgir como resultado de traumatismo da agulha no cristalino ou decorrente do medicamento propriamente dito. As lesões iatrogénicas do cristalino são normalmente relacionadas com a técnica pelo que devem ser minimizadas. Dirigir a agulha para o centro geométrico do olho e estabilizar adequadamente o globo ocular antes do procedimento são métodos que diminuem a sua ocorrência.

A real incidência de catarata após injeção intravítrea é de difícil avaliação devido às modificações subtis da opacidade do cristalino e ao facto de grande parte dos pacientes se encontrarem na faixa etária típica de desenvolvimento de catarata. A prevalência de catarata com o uso de triancinolona é de cerca de 20-40% por olho injectado após 1 ano de seguimento.

Hemorragia intra-ocular

Hemorragia vítrea é uma complicação rara e de incidência ainda difícil de ser determinada. A hemorragia pode ocorrer devido às doenças subjacentes, mas em alguns casos pode resultar da rotura de pequenos vasos retinianos decorrente do aumento súbito da pressão intra-ocular. A hemorragia coroideia é rara.

O **aumento da pressão intra-ocular** pode ocorrer transitoriamente e é neste caso um fenómeno frequente causado pelo aumento do volume intra-ocular. O aumento mais persistente da pressão intra-ocular após uma injeção intravítrea ocorre mais raramente e é habitualmente derivado das características específicas da droga injectada como é o caso dos corticosteróides (ex: triancinolona). O aumento da tensão ocular após injeção de triancinolona pode ocorrer em cerca de 1/3 dos pacientes mas na maioria das vezes é controlado com uso de colírios tópicos. Assim, a injeção intravítrea de medicamentos, em especial de corticosteróides, deve ser cuidadosamente ponderada em pacientes com estádios avançados de glaucoma. O aumento da pressão intra-ocular após uma injeção intravítrea pode induzir oclusão da artéria central da retina. Neste caso pode ser necessário realizar uma paracentese da câmara anterior.

Outras possíveis complicações

A inflamação ocular secundária manifesta-se clinicamente como uveíte anterior ou posterior, com ou sem pseudohipócion. O maior desafio na clínica diária é sua diferenciação com endoftalmite.

As reações anafiláticas/alérgicas devem ser reportadas, mas podem acontecer com qualquer droga.

A hemorragia conjuntival ou sub conjuntival pode ser causa de ansiedade se o paciente não for avisado antes de sua possível ocorrência. Não é necessária a suspensão de aspirina ou de outros anticoagulantes.

A gonioscopia pode identificar pacientes de risco de glaucoma agudo sendo aconselhada uma iridotomia periférica a laser previamente à injeção.

Há um risco teórico de acidente tromboembólico arterial com o uso intravítreo de inibidores de VEGF apesar da sua baixa incidência. Deve pois ter-se em conta a presença de co-morbilidades que potenciem a ocorrência de acidentes vasculares ou história anterior de acidente vascular.

Embora esta técnica envolva potenciais complicações, estas são, na sua grande maioria, passíveis de prevenção. O uso da técnica e cuidados pré e pós-operatórios adequados podem minimizar os riscos das injeções intravítreas.

Bibliografia:

1. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004; 24 (5 suppl): S3-19.
2. Andrew A. Moshfeghi, MD, MBA. Update on Endophthalmitis after Anti-VEGF Injection. *Retina Today*. 2010
3. Brucker AJ, Hopkins TB. Maximizing the safety of intravitreal injections. *Medscape Ophthalmol*. 2006; 7: 2. Accessed November, 2010. http://www.medscape.com/viewarticle/548070_print
4. Bhavsar AR, et al. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1581-83.
5. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008; 28(10): 1395-1399.
6. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the Internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1344-9.
7. Hollands H, Wong J, Bruen R et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 807-11.
8. Hovding G, Sjursten H. Bacterial contamination of drops and dropper tips of in-use multi-dose eye drop bottles. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982; 60: 213-222. Abstract
9. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004; 24 (5): 676-98.
10. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87 (1): 24-7.
11. Klein KS, Walsh MK, Hassan TS, et al. Endophthalmitis after anti-VEGF injections. *Ophthalmology*. 2009; 116 (6): 1225.e1.
12. Korobelnik JF, Cochereau I, Cohen SY, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, et al. [How to perform intravitreal injections]. *J Fr Ophtalmol*. 2006; 29 (1): 82-6. French.
13. Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. 1998; 43 (3): 193-224. Review.
14. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145 (5): 879-882.

15 - Quais as condições necessárias para efectuar as injeções intra-vítreas?

Dr. Luís Gonçalves

Hospital de Guimarães

As condições técnicas de segurança para realização de injeções intravítreas continuam a ser discutidas. Embora não se tenha alcançado ainda um consenso total quanto às condições necessárias, e enquanto se aguardam resultados de novos trabalhos, foram estabelecidas algumas normas.

Apesar de os riscos gerais para o paciente associados a uma injeção intravítrea serem manifestamente inferiores aos de uma cirurgia convencional, considera-se que devem ser realizadas em salas de tratamento dedicadas ou bloco operatório. O risco específico de contaminação e inoculação intra-ocular num procedimento de injeção intravítrea é inferior ao de uma cirurgia convencional, pela dimensão da porta de entrada, pelo pequeno tempo de exposição e pelas características do procedimento. A redução do risco específico de contaminação e inoculação intra-ocular por agentes prende-se sobretudo com a técnica usada no procedimento.

A profilaxia contra infecções intra-oculares é um tema controverso na literatura. O uso de antibióticos tópicos, três dias antes da injeção intravítrea, pode proporcionar uma redução da flora bacteriana conjuntival e tem sido uma prática utilizada entre nós mas, até o momento, não há evidências clínicas suficientes que dêem suporte para esse uso profilático de antibióticos. Algumas desvantagens desta prática são, o aumento no custo do tratamento, o eventual surgimento de agentes bacterianos resistentes e o retardar o início da terapêutica farmacológica em caso de infecções. Caso sejam utilizados, recomenda-se o uso de uma quinolona de quarta geração. Alguns autores utilizam a antibioterapia tópica a cada cinco minutos durante 15-20 minutos imediatamente antes da injeção intravítrea bem como a prescrição de antibiótico tópico 4 id durante 3 dias (opcional).

A diminuição da pressão intra-ocular é outro assunto muito controverso. A acetazolamida, via oral, reduz substancialmente a pressão intra-ocular e alguns autores preconizam a sua prescrição, horas antes do procedimento, para pacientes com escavação aumentada do nervo óptico ou glaucoma estabelecido. Considerando que o aumento da tensão ocular é pouco significativo e passageiro, a utilização de hipotensores oculares não tem sido uma prática utilizada.

Para a obtenção de uma anestesia adequada tópica, inicia-se a aplicação de gotas anestésicas ao menos dez minutos antes do procedimento; aplica-se uma gota a cada três minutos, aproximadamente. Recomenda-se a utilização de frascos novos de colírios para prevenir infecções. A injeção sub-conjuntival de lidocaína a 2%, o uso de gel anestésico de lidocaína a 2% ou o bloqueio peribulbar e/ou sedação pode ser utilizado em casos de pacientes que não cooperem com a imobilização do globo ocular.

Anti-sepsia ocular pré-operatória

A principal origem de endoftalmite pós-operatória infecciosa é a flora local dos tecidos perioculares e anexos, como conjuntiva e pálpebra. Em aproximadamente 80% dos casos de endoftalmite pós-operatória, o mesmo agente infeccioso foi identificado com testes genéticos na pálpebra, na conjuntiva ou nariz (*Staphylococcus epidermidis* ou *Staphylococcus aureus*). Com base nestes dados, a aplicação de medidas profiláticas antibacterianas como a limpeza mecânica dos cílios, da pálpebra e da pele palpebral, com solução de iodo-povidona a 10% está altamente justificada.

Esterilização e anti-sepsia do material cirúrgico e dos profissionais de saúde

São também recomendados cuidados com a desinfecção das mãos e a utilização de campo operatório, seringas e cânulas esterilizadas. Devem utilizar-se luvas estéreis e máscara. O olho deve ser exposto com blefarostato estéril. A protecção com “sterile-drape” deve ser utilizada para evitar o contacto entre a agulha e as pálpebras/cílios.

Uma gota de iodo-povidona 5% deve ser aplicada, após o posicionamento do blefarostato e imediatamente antes da penetração da agulha.



Execução da injeção

A agulha deve ser posicionada a cerca de 3,5 a 4 mm do limbo. O desalinhamento do orifício da conjuntiva com o orifício da esclera pode ser utilizado por diminuir, teoricamente, o risco de refluxo do conteúdo intra-ocular, embora não haja comprovação na literatura científica. A fixação do globo ocular com pinça pode evitar movimentos bruscos laterais e diminuir a ocorrência de lesão do cristalino durante a penetração da agulha. Esta deve ser de pequeno diâmetro (27 a 30 gauge). Recomenda-se que a injeção seja realizada nos quadrantes temporal inferior ou temporal superior.

Após a injeção, o paciente deve verificar-se a perfusão da artéria central da retina. A acuidade visual no olho injectado deve ser melhor que percepção luminosa, confirmando a perfusão arterial retiniana normal. O exame do fundo de olho, no pós-operatório imediato, oferece a possibilidade do tratamento precoce de complicações intra-oculares.

A alta pode ser realizada quando o cirurgião estiver ciente da ausência de complicações intra-operatórias e o paciente poderá sair com penso oclusivo.

Resumo

- Efectuar a injeção em sala apropriada (sala dedicada a injeções intra-vítreas ou bloco operatório).
- Utilizar sempre (pessoal médico e de enfermagem) máscara, touca e material esterilizado que deve incluir: luvas cirúrgicas, campo operatório, blefaróstato, compasso ou régua.
- Aplicar anestésico tópico.
- Desinfectar a pele peri-ocular e cílios com iodo-povidona a 10%.
- Aplicar o campo operatório auto-colante que cubra os cílios e pálpebras.
- Aplicar o blefaróstato.
- Aplicar anestésico sub-conjuntival: Lidocaína 1% ampola (opcional).
- Lavar bem o fundo de saco e o local da injeção com iodo-povidona a 5% antes de efectuar a injeção.
- Efectuar a injeção a 3,5mm do limbo (afáquicos) ou a 4 mm (fáquicos) utilizando uma agulha 27 ou 30 G. Repuxar levemente a conjuntiva antes de efectuar a injeção de forma a separar a porta de entrada conjuntival da escleral.
- Penetrar a agulha cerca de 6 mm na cavidade vítrea e injectar a droga cuidadosamente.
- Retirar a agulha e ocluir por momentos a zona da injeção.
- Avaliar AV do olho tratado imediatamente após a injeção (percepção luminosa, movimentos de mão ou contagem de dedos). Evitar paracentese. Esperar 3 a 5 minutos pela recuperação da AV podendo efectuar massagem ocular.
- Avaliar tensão ocular (tonopen ou tonómetro de sopro) e fundo ocular (opcional).
- Anotar o lote do medicamento e a dose usada.
- Prescrever antibiótico tópico 4 id durante 3 dias (opcional).
- Informar sobre sinais de endoftalmite, descolamento da retina ou hemovítreo (de preferência por escrito e dar um contacto): olho vermelho doloroso, diminuição da AV, moscas volantes, fotópsias, fotofobia.
- Telefonar ou avaliar entre 3 a 8 dias (opcional).

Bibliografia:

1. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004; 24 (5 suppl): S3-19.
2. Andrew A. Moshfeghi, MD, MBA. Update on Endophthalmitis after Anti-VEGF Injection. *Retina Today*. 2010
3. Bhavsar AR, et al. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1581-83.
4. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008; 28 (10): 1395-1399.
5. GER - Grupo de Estudos de Retina. Degenerescência Macular da Idade, Guidelines de Tratamento. Julho 2008
6. Hovding G, Sjursen H. Bacterial contamination of drops and dropper tips of in-use multi-dose eye drop bottles. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982; 60: 213-222. Abstract
7. Klein KS, Walsh MK, Hassan TS, et al. Endophthalmitis after anti-VEGF injections. *Ophthalmology*. 2009; 116 (6): 1225.e1.
8. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145 (5): 879-882.
9. Scott IU, Flynn HW Jr. The role of topical antibiotic prophylaxis for intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125 (7): 974-6.
10. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1769-1775. Abstract

16 - Quais as diferenças entre Avastin, Lucentis e Macugen?

Dr. João Figueira

Hospitais da Universidade de Coimbra

Actualmente existem disponíveis três drogas anti-VEGF para o tratamento da DMI: pegaptanib de sódio (Macugen®), ranibizumab (Lucentis®) e bevacizumab (Avastin®). Apesar de terem o mesmo mecanismo de acção, existem diferenças entre elas que importa salientar.

O pegaptanib é um aptâmero que bloqueia selectivamente a isoforma 165 do VEGF.

O bevacizumab é um anticorpo humanizado monoclonal com 149 kD, enquanto que o ranibizumab é uma molécula mais pequena (48 kD), que corresponde a um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal humanizado recombinante. Estas duas drogas bloqueiam todas as isoformas conhecidas de VEGF, embora a afinidade do ranibizumab para este tipo de receptores é cerca de 3 a 6 vezes superior à do bevacizumab.^(1,2 e 3)

A semivida no vítreo e na corrente sanguínea é superior no bevacizumab, comparativamente com o ranibizumab.⁽⁴⁾

O pegaptanib foi aprovado pela FDA em 2004 e pela EMEA em 2006, para o tratamento de todas as formas exsudativas de DMI. O ranibizumab recebeu em 2007 o mesmo tipo de aprovação pelas duas entidades anteriormente referidas. O bevacizumab recebeu em 2004 a aprovação pelo FDA para o tratamento do carcinoma colo-rectal metastizado e posteriormente para outras neoplasias, mas até à presente data não recebeu qualquer tipo de aprovação pelas entidades reguladoras do medicamento para utilização oftalmológica, pelo que a sua utilização nesta área é considerada “off label”.

O estudo VISION mostrou que o pegaptanib esteve associado significativamente a uma diminuição na progressão da perda da visão, bem como à possibilidade de recuperação de visão, quando comparado com o grupo controlo.⁽⁵⁾ No entanto, os resultados do pegaptanib são claramente inferiores aos dos ranizumab e aos do bevacizumab e actualmente são muito poucos os oftalmologistas a utilizar esta droga no tratamento da DMI exsudativa.

Os estudos de fase III com ranibizumab, MARINA e ANCHOR foram os primeiros ensaios clínicos a mostrarem uma melhoria significativa da visão nos doentes com DMI exsudativa. Entre 33 a 44% dos doentes tratados com ranibizumab tiveram um aumento ≥ 15 letras ETDRS, versus 5 a 6% dos controlos.^(6,7)

A evidência que suporta a eficácia do bevacizumab no tratamento da DMI exsudativa é baseado na semelhança desta droga com o ranibizumab, bem como em muitos publicações e comunicações, que na maioria dos casos correspondem a ensaios clínicos quase sempre com pequenas séries, retrospectivos, não controlados, não randomizados e de curta duração. O estudo ABC, é uma das raras excepções, pois trata-se de um estudo multicêntrico (3 centros no Reino Unido), prospectivo, duplamente oculto, randomizado e controlado, que comparou o tratamento com bevacizumab versus TFD ou pegaptanib, em 131 doentes com membranas predominantemente clássica ou

minimamente clássica. Os resultados aos 12 meses foram semelhantes aos dos estudos referidos para o ranibizumab: 32% dos doentes tratados com bevacizumab tiveram um aumento ≥ 15 letras ETDRS, versus 3% dos controlos. ⁽⁸⁾

No tratamento da DMI todos os anti-VEGF são administrados através de injeção intravítrea. O pegaptanib é aplicado na dose 0,3 mg/injeção, sendo recomendado pelo menos 6 semanas entre injeções, enquanto o ranibizumab é usado na dose de 0,5 mg/injeção e é aconselhado um intervalo de 1 mês entre injeções. Para o bevacizumab, por se tratar de uma utilização “off label” e não existir um protocolo bem definido e aprovado, as doses utilizadas são variáveis entre estudos, embora a grande maioria utilize 1,25 mg/injeção e o intervalo entre as injeções oscila habitualmente entre as 4 e as 6 semanas.

Os estudos de Fase II e III e IV com o pegaptanib e ranibizumab, consideraram estas drogas seguras, pelo que os eventos adversos encontrados a nível ocular e sistêmicos, foram considerados normais e na frequência prevista, atendendo à via de administração da droga e à população que foi tratada.

Os dados relativos à segurança do bevacizumab, ainda são tema de muita controvérsia, visto tratar-se de uma droga que não foi desenvolvida para injeção intraocular e ainda não ter sido aprovada para utilização oftalmológica. Os dados disponíveis são baseados nas publicações sobre esta droga, correspondendo a estudos com as limitações já referidas e em registos online de efeitos secundários da droga, que é feito de forma voluntária e como é facilmente compreensível neste sistema sem controlo, os oftalmologistas podem ocultar efeitos adversos graves e até fatais para sua protecção legal.

A vantagem teórica do pegaptanib em termos de segurança, nomeadamente sistémica, comparativamente aos outros inibidores não selectivos de VEGF, não foi confirmada até à data.

O Macugen® e o Lucentis®, estão disponíveis em soluções para injeção intravítrea de uso individual e com preços que rodam os 600€ e os 1000€ respectivamente. O Avastin® é comercializado na concentração de 25mg/ml, estando disponível em frascos de 4 ml (500€) ou 16 ml (900€), para injeção intravenosa no tratamento de patologias oncológicas, sendo quase sempre subdividido para vários doentes quando é utilizado na oftalmologia.

Podemos rapidamente concluir que o preço por injeção pode ser até 40 vezes inferior se optarmos por dividir uma ampola de Avastin® por vários doentes, em vez de uma ampola de Lucentis® para um único doente.

Actualmente estão em curso vários ensaios clínicos que comparam o bevacizumab e o ranibizumab na DMI: CATT (EUA), IVAN (UK), VIBERA (Alemanha), MANTA (Austria), LUCAS (Noruega), GEFAL (França), entre outros. Estes estudos fornecerão o mais alto nível de evidência na comparação da eficácia e segurança entre estas duas drogas e podem ainda fornecer dados importantes como a dose e a frequência recomendada nos tratamentos com bevacizumab.

Bibliografia:

1. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
2. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999; 293: 865- 81
3. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593-9.
4. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 536-544.
5. Gonzales CR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina*. 2005 Oct-Nov; 25 (7): 815-27.
6. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J; Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2009; 127 (1): 13-21.
7. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114 (10): 1868-75.
8. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Catey Bunce C, Wen Xing W, ABC Trial Investigators Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study, *BMJ* 2010; 340: c2459

17 - Existe espaço para o laser, a Terapêutica fotodinâmica e as terapias combinadas?

Dra. Teresa Quintão. Instituto Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa

IRL - Instituto de Retina de Lisboa

Dr. Mário Guitana. Centro Oftalmológico de Lisboa. Lisboa

Hoje em dia a terapêutica da DMI exsudativa pode ser realizada com os antiangiogénicos, o laser fototérmico, terapêutica fotodinâmica ou com formas combinadas de tratamento.

No que diz respeito ao *laser fototérmico*, o estudo MPS demonstrou que a sua utilização no tratamento das formas clássicas extra e justa-foveais pode reduzir a perda de visão - o que não acontece com a sua utilização no tratamento das membranas ocultas e mistas. Contudo, com o aparecimento da TFD e posteriormente dos antiangiogénicos, a terapêutica laser está actualmente apenas indicada para as membranas extrafoveais bem definidas⁽¹⁾. Tem como desvantagem a possibilidade de persistência ou de recorrência das lesões. A aplicação do laser tem o risco de aparecimento de roturas do epitélio pigmentado e a hemorragia da coroideia que devem ser levados em conta.

A terapêutica fotodinâmica é uma forma de tratamento com poucos efeitos indesejáveis. Passou a ser menos usada como monoterapia, após o aparecimento dos antiangiogénicos. Actualmente está indicada na DMI em doentes com contraindicações oculares e sistémicas para a utilização dos antiangiogénicos e nas terapêuticas combinadas.

As terapêuticas combinadas, que pretendem aproveitar a sinergia de diferentes drogas, têm sido objecto de vários estudos, nomeadamente os estudos Protect, Focus, Summit, Radical. Utilizam essencialmente os antiangiogénicos, TFD e corticóides, em terapêuticas duplas e triplas⁽²⁾.

Está demonstrado que da utilização da terapêutica combinada TFD/ranibizumab resulta uma tendência para a redução do número de retratamentos necessários, com eficácia e segurança similares à monoterapia gold com o antiangiogénico (resultados finais do estudo Denali, publicados a 8 Junho de 2010).

Na forma particular da DMI que é a proliferação angiomasiosa retiniana (RAP), e porque esta nunca foi incluída como subtipo particular nos estudos randomizados das terapêuticas combinadas até hoje efectuados, não é ainda possível determinar os componentes adequados a utilizar que sejam mais eficazes, bem como as suas possíveis vantagens.

Bibliografia:

- 1- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five years results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1109-1114.

- 2- Guitana M, Ágoas V, Quintão TL, Henriques J. Combined treatment. AMD-GER, 2010: 189-198.

18 - Tratamento com anti-angiogénicos: quais os esquemas recomendados?

Dra. Rita Flores

Centro Hospitalar de Lisboa Central

A terapêutica com anti-angiogénicos está indicada em lesões neovasculares sub ou justa-foveais, que apresentem critérios de doença activa.

Considera-se haver critérios de doença activa quando ocorre:

- espessamento anormal da retina (evidência de acumulação de fluido, idealmente confirmada por OCT);
- presença ou recorrência de hemorragia intra ou sub-retiniana;
- difusão nova ou persistente na angiografia fluoresceínica;
- aumento do tamanho da lesão neovascular na angiografia fluoresceínica;
- diminuição da acuidade visual (considerada como efeito da actividade da lesão neovascular).

A classificação da lesão neovascular é importante no diagnóstico inicial, mas não influencia a decisão terapêutica, uma vez que todos os tipos de lesões neovasculares (predominantemente clássicas, minimamente clássicas ou ocultas sem componente clássico) deverão ser tratadas com anti-VEGF.

A acuidade visual não é um factor limitante, uma vez que há benefício terapêutico independentemente da acuidade visual inicial.

Os primeiros ensaios clínicos realizados ANCHOR e MARINA propunham injeções mensais consecutivas durante 2 anos. Apesar de proporcionarem bons resultados de acuidade visual final, não são esquemas terapêuticos adaptados à prática clínica diária.

Uma vez estabelecida a indicação para tratamento com anti-VEGF, estão propostos vários esquemas terapêuticos, cuja escolha dependerá de cada caso individual e da experiência do oftalmologista.

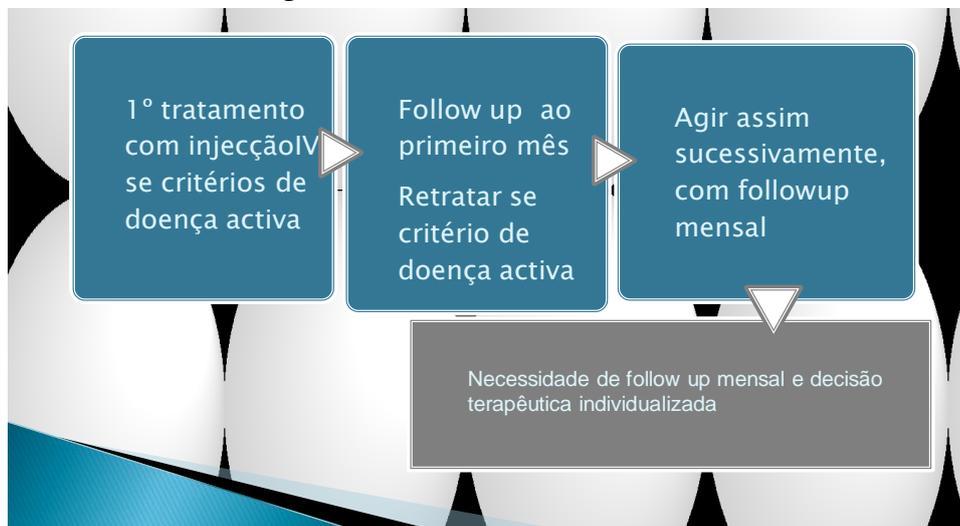
Salientam-se várias estratégias possíveis:

1. **Tratamento "on demand"** – injectar, vigiar ao 1º mês e reinjectar se houver critérios de doença activa.
2. **Fase de carga e manutenção** – 3 injeções consecutivas mensais (fase de carga); vigilância mensal e re-injectar sempre que doença activa presente ou recorrente.
3. **Estratégia flexível** – tratamento mensal até não haver líquido sub-retiniano na mácula visível no OCT, *follow-up* mensal até reaparecer fluido na mácula; retratar; determinar o intervalo de tempo até recorrência e antecipar o próximo *follow-up* duas semanas e assim sucessivamente.

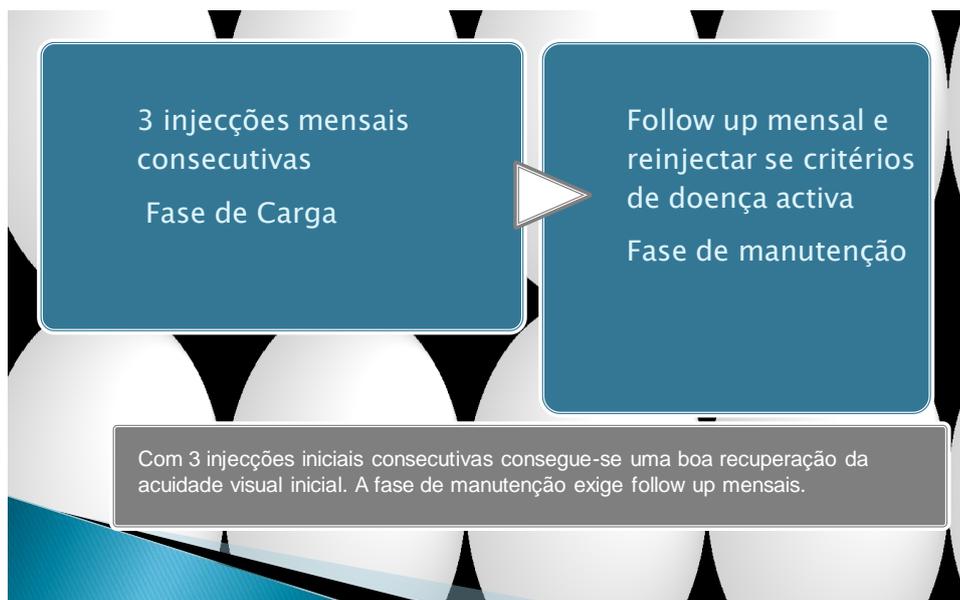
4." **Treat and extend**"- injetar mensalmente até não existir fluido sub-retiniano na mácula visível no OCT; re-injectar mais uma vez de segurança; *follow-up* aos 2 meses e re-injectar (haja ou não líquido); o *follow-up* seguinte dependerá do estado prévio da mácula: se mácula seca – avançar 2 semanas e retratar; se líquido na mácula recuar duas semanas e retratar; próximo *follow-up* agir de igual modo.

As estratégias flexíveis 3 e 4, adaptadas a cada doente, permitem aumentar os períodos de *follow-up* e permitem antecipar as visitas e/ou injeções antes que a recidiva surja e antes que ocorra uma diminuição da acuidade visual.

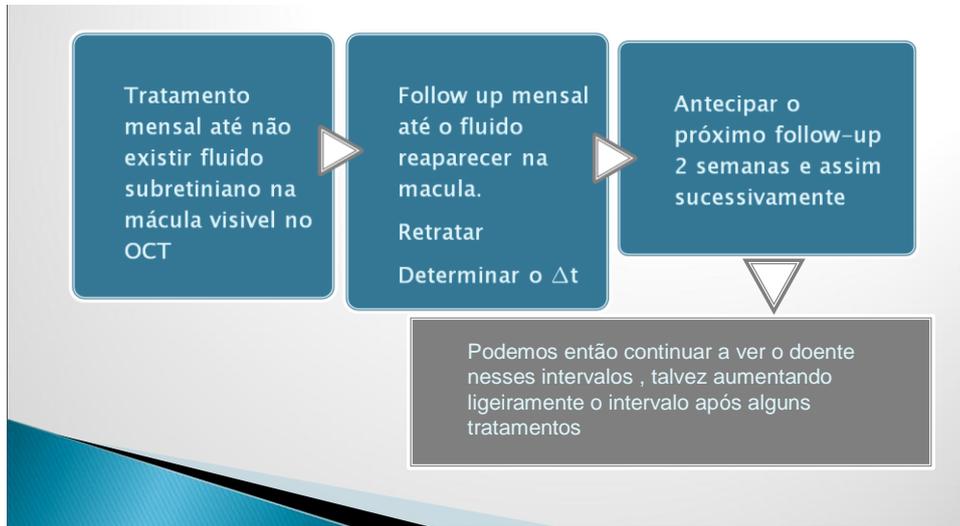
São, por essa razão, as estratégias actualmente mais recomendadas.



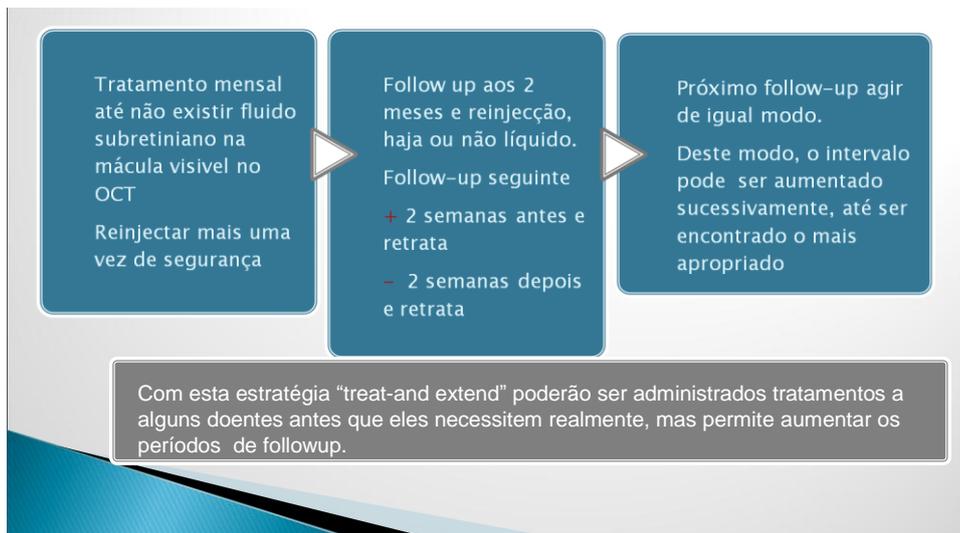
Tratamento "on demand"



Fase de Carga e Manutenção



Estratégia flexível



Treat and extend

Bibliografia:

- 1- P Mitchell, J-F Korobelnik, P Lanzetta, F G Holz, C Prunte, U Schmidt-Erfurth, Y Tano, S Wolf. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *British Journal of Ophthalmology*. 2009; 0: 1-12.
- 2- R Spaide. The As-Needed Treatment Strategy for Choroidal Neovascularization: A Feedback-Based Treatment System. *American Journal of Ophthalmology*. 2009; 148: 1-3.
- 3- R Spaide. Ranibizumab According to Need: A Treatment for Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2007; 679-680.
- 4- M Engelbert, S Zweifel, B Freund. Long-Term Follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using modified "Treat and Extend" dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 2010; X: 1-8.
- 5- Z Bashshur, Z Haddad, A Schakal, R Jaafar, A Saad, B Nouredin. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: The Second Year of a Prospective Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2009; 148: 59-65.
- 6- G Lalwani, P Rosenfeld, A Fung, S Dubovy, S Michels, W Feuer, J Davis, H Flynn, M Esquiabro. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2009; 148: 43-58.

19 – Quais os resultados do tratamento a longo prazo na DMI?

Dr. Víctor Ágoas

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa

ALM, Oftalmolaser

Numa revisão sistemática cobrindo o período de 1980 a 2005 e envolvendo 53 estudos em 28 ensaios clínicos randomizados totalizando 4362 doentes com DMI não tratada, verificou-se que perdiam 1, 3 e 4 linhas de acuidade visual aos 3 meses, 1 e 2 anos respectivamente.

A terapêutica anti-VEGF demonstrou eficácia nos estudos realizados com os mais largos critérios de elegibilidade permitindo incluir os vários subtipos de lesões angiograficamente reconhecidas.

O estudo MARINA numa análise retrospectiva de 24 meses verificou que o ranibizumab era superior ao placebo em todos os subgrupos baseados na idade, género, tipo de lesão, acuidade visual (AV) inicial e duração da doença. O mesmo foi verificado no estudo ANCHOR. Os doentes tratados com uma injeção mensal melhoraram 15 letras ou mais no primeiro estudo em 33% dos casos e no segundo em 41% dos casos. Embora a maior recuperação da AV tivesse sido verificada até ao terceiro mês os restantes tratamentos mantiveram os objectivos inicialmente atingidos e até melhorando nalguns casos (nível I de evidência).

Com o objectivo de reduzir o número de tratamentos o estudo PIER e SAILOR após um tratamento inicial de três injeções mensais fixou um esquema de tratamento de 4/4 meses. Os resultados inferiores obtidos permitiram concluir que seria necessária uma monitorização mais frequente.

Um pequeno estudo aberto, não randomizado, chamado PrONTO propôs após três injeções iniciais um esquema de retratamento baseado nos seguintes critérios: perda de 5 letras de AV, presença de líquido com aumento de espessura central da retina $\geq 100 \mu\text{m}$ (OCT), aparecimento de hemorragia ou nova neovascularização. Trata-se de um estudo cujo desenho, embora com resultados de AV idênticos, limita as comparações com o MARINA e ANCHOR. Também os resultados do estudo SUSTAIN vêm na mesma direcção indicando que uma monitorização mensal pelo menos durante os primeiros 12 meses, tratando de imediato quando necessário permitirá um número mais reduzido de injeções com manutenção da AV atingida ao terceiro tratamento (nível III de evidência).

Numa extensão dos estudos MARINA E ANCHOR e FOCUS, o estudo HORIZON 61% dos 600 doentes incluídos (64% dos iniciais) necessitaram de tratamentos adicionais (mediana de 4 injeções) nos terceiro e quarto anos. Foi possível recolher dados de 384 doentes. Houve uma perda de 5.1 e 8 letras no primeiro e segundo ano respectivamente. Estes resultados foram atribuídos a atrasos no início do tratamento e utilização de doses menores (0,3 mg). O número de doentes que ganhou 3 linhas de AV foi quatro vezes maior entre os doentes que não tinham feito tratamento inicialmente com ranibizumab.

A segurança quer nos ensaios iniciais quer na extensão manteve-se elevada com uma alta relação risco/ benefício. Nesta última (Horizon) ocorreu um caso de endoftalmite, de uveíte e de hemorragia vítrea. Os acontecimentos sistémicos adversos foram idênticos aos observados em estudos anteriores. A tolerância às injeções repetidas foi boa.

O objectivo de reduzir o número de tratamentos necessários com anti-VEGF sem reduzir a eficácia tem sido procurado através do recurso às terapêuticas combinadas.

Bibliografia:

- 1- Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. P. Mitchell, J-F Korobelnik, P. Lanzetta, F G Holz, C Prunte, U Schmidt-Erfurth, Y Tano, S Wolf. Br J Ophthalmology 2010; 94: 2-13
- 2- Ranibizumab safe, effective over long term in Horizon extension study. May 6, 2009. Ophthalmology Times Meeting E-News
- 3- Highlights of the ASRS Meeting: Part 1 - AMD. Featured Article by Sophie J. Bakri, M.D. Ophthalmology Web Community

20 - Quais os métodos de avaliação durante o seguimento?

Dra. Rita Flores

Centro Hospitalar de Lisboa Central

Para o seguimento dos doentes com Degenerescência Macular da Idade, forma exsudativa, está recomendado:

- 1 - Exame oftalmológico -acuidades visuais (logMAR preferível a Snellen)
 - exame do fundo do olho com lâmpada de fenda
2. - Tomografia de Coerência Óptica (no exame de baseline e nos follow-up seguintes)
3. - Angiografia fluoresceínica (no exame inicial e sempre que necessário, no decurso do follow-up)
4. -Angiografia com verde de indocianina (se a angiografia fluoresceínica não fôr esclarecedora, nomeadamente em formas ocultas, suspeita de vasculopatia polipóide da coróideia e/ou proliferação angiomasiosa da retina)
- 5 - Outros exames facultativos:
 - Autofluorescência
 - Microperimetria (possibilidade de associar ao OCT)

Bibliografia:

- 1- P Mitchell, J-F Korobelnik, P Lanzetta, F G Holz, C Prunte, U Schmidt-Erfurth, Y Tano, S Wolf. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. British Journal of Ophthalmology. 2009; 0:1-12.
- 2- Rosenfelt PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36: 331-5.
- 3- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007; 11: 1868-75.

21- Qual o impacto económico da DMI?

Dr. José Henriques, Dr. João Nascimento

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa

IRL - Instituto de Retina de Lisboa

A DMI continua a ser um problema de saúde pública de grande impacto na economia dos países desenvolvidos. A prevalência da DMI entre as pessoas com 65 anos ou mais é de 8% e aumenta com a idade (atrófica em 80–85% dos casos e exsudativa em 15–20% dos casos) ⁽¹⁾.

Os custos com o tratamento correspondem só a uma parte dos custos da doença. Estudos recentes têm demonstrado que os doentes com pior acuidade visual (AV) procuram mais cuidados oftalmológicos mas também outros cuidados com custos médicos indirectos, com situações clínicas de co-morbilidade: depressão (aproximadamente 30% ⁽²⁾), quedas e fracturas da anca e outras lesões ⁽³⁾.

Dois estudos recentes referem os custos oftalmológicos directos, os custos não oftalmológicos e as perdas de produtividade na DMI ⁽⁴⁾. O custo anual total directo nos USA entre 1994 e 2000 com DMI foi de \$575M a \$733M e não inclui os custos com a DMI exsudativa ^(5, 6).

O pagamento anual da *Medicare* entre 1996-2000, por cuidados directos oftalmológicos por doente com DMI foi de \$579 correspondendo o 1º ano a 70% do total do pagamento e os custos não oftalmológicos indirectos ⁽⁶⁾.

Um estudo do *The European Journal of Health Economics* descreve aspectos epidemiológicos e económicos de quatro países europeus: Inglaterra, França, Itália e Alemanha e refere que o impacto anual no orçamento dos 4 países com a AMD é da ordem dos 51.3 a 101.1 milhões euros ⁽¹⁾.

Os custos indirectos dos prestadores de cuidados e do local de trabalho, incluindo a perda de produtividade deverão ser incluídos também nos custos com a DMI: apoio domiciliário (em cerca de 60%, 50% dos quais recebem apoio para além do apoio familiar). Os custos por doente com AV pior que 20/250 corresponde a \$47000/ano ⁽⁷⁾. A diminuição das entradas para orçamento familiar tem impacte real sobretudo nos doentes mais novos ainda em idade activa embora, dado o facto de os doentes com DMI serem mais idosos, não é tão relevante este impacte como na Retinopatia Diabética ⁽⁴⁾.

A DMI bilateral é extremamente debilitante do ponto de vista funcional, conduzindo a elevados custos com o orçamento da saúde e impacte social. A intervenção com terapêuticas eficazes, nomeadamente na forma exsudativa, permitirá reduzir os impactes e a morbilidade causada pela DMI uni ou bilateral com diminuição dos custos sociais globais ⁽⁸⁾.

A monoterapia é *cost-effective*? Há vantagens na terapêutica combinada?

A Medicina baseada no valor

A Medicina baseada no valor corresponde à prática da medicina baseada no valor para o doente ou seja na melhoria da qualidade de vida ou de prolongar da vida que determinada intervenção confere.

As intervenções oftalmológicas que melhoram a qualidade da visão permitem ganhos de valor - melhorias na qualidade de vida da ordem dos 4,4% para a fotocoagulação laser sub-foveal, 8,1% para a fotocoagulação extra-foveal e PDT, 5,9% para o pegaptanib e mais de 15% para o ranibizumab (enquanto o tratamento para a osteoporose apenas permite ganhos de 1,1%)⁽⁹⁾.

A procura da eficácia e da eficiência

Quando estudamos comparativamente os resultados visuais estamos a estudar a eficácia do medicamento ou da técnica. Se os resultados forem iguais aos estudos já realizados dizemos que a técnica ou o medicamento não tem vantagens aparentemente, mas se o número de tratamentos diminuir, se gastar menos unidades de medicamento, se for menos vezes ao hospital, ou se o medicamento for mais barato, estamos a avaliar e a estudar a eficiência. Podemos ter medicamentos ou técnicas iguais quanto à eficácia mas muito mais eficientes umas do que outras. Neste caso temos um ganho enorme do ponto de vista da eficiência e da boa utilização de recursos - com o mesmo orçamento tratam-se mais doentes! (10)

Maior eficiência teórica com terapêutica combinada

A estratégia que privilegia a terapêutica combinada quer com terapêutica oclusiva como o PDT ou mais recentemente, a associação anti-VEGF e PDT ou anti-VEGF e corticóide, potencialmente oferece uma redução na frequência dos retratamentos e uma acção mais prolongada do benefício do tratamento⁽¹¹⁾. Esta melhoria teórica de eficácia clínica tem a vantagem de reduzir o número de vezes que se procede à administração terapêutica com consequente diminuição no custo dos fármacos usados para tratar cada doente. Uma vez que cada doente vai menos vezes ao hospital, consome menos horas de pessoal médico, enfermagem e técnico auxiliar, bem como menos horas de utilização do equipamento e instalações⁽¹²⁾.

Apesar da terapêutica combinada ter em conta os custos da utilização das duas ou três combinações terapêuticas, se globalmente usar menos recursos, os custos com cada doente são reduzidos. É uma estratégia mais eficiente⁽¹³⁾.

Ranibizumab-PRN é *cost-effective*

O custo-eficácia do tratamento com ranibizumab em esquema PRN (loading dose seguido de tratamento de acordo com a necessidade definida por critérios precisos de AV, OCT), de acordo com a nova evidência clínica (os estudos de eficácia clínica,

nomeadamente o SUSTAIN e o MONT BLANC), é o melhor comparado com outros regimes de tratamento com ranibizumab-M (mensal ANCHOR e MARINA), ranibizumab-Q (cada 4 meses PIER e EXCITE), ou o pegaptanib (comparação indirecta com fase III) ou Verteporfina (ANCHOR ou TAP). O ranibizumab-M é ligeiramente mais eficaz que ranibizumab-PRN, contudo não é *cost-effective* comparado com PRN. Em análise de sensibilidade, o **Ranibizumab-PRN foi *cost-effective* (<£30,000/QUALY)** (14).

Bevacizumab poderá ser ainda mais *cost-effective*

Não existem estudos conhecidos que demonstrem o custo-eficácia do bevacizumab. Contudo, se for considerado um esquema terapêutico equivalente ao do ranibizumab, e admitindo igual eficácia clínica e segurança (ainda não confirmada por estudos clínicos), apesar da necessidade de utilizar os mesmos recursos humanos e de estrutura para a efectividade do tratamento, dado o preço do fármaco ser francamente inferior, o custo-eficácia será naturalmente mais favorável ao Bevacizumab. Aguardam-se os resultados do estudo IVAN e CATT em curso (15).

Bibliografia:

- 1- J. Bonastre, C. Le Pen, P. Anderson, A. Ganz, P. Berto and G. Berdeaux. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics*. Vols. Volume 3, Number, pp. 94-102, DOI: 10.1007/s10198-002-0104-y.
- 2- Casten, Robin J, Rovner, Barry W e Tasman, William. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Current Opinion in Ophthalmology*. Jun de 2004, Vol. 5(3), pp. 181-183.
- 3- Sschimier, J K. The burden of age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics*. 2006, Vol. 24: pp. 319-334.
- 4- Gupta, O P. Age-related macular degeneration: the cost to society and the patient. *Current Opinion in Ophthalmology*. May of 2007, Vol. 18, pp. 201-205.
- 5- DB, Rein. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2006, Vol. 124, pp. 1754-1760.
- 6- Salm, M. Trends in cost of major eye diseases to Medicare 1991 to 2000. *Am J Ophthalmol*. 2006, Vol. 142, pp. 976-982.
- 7- JK, Schmier. Impact of visual impairment on use of caregiving by individuals with age-related macular degeneration. *RETINA*. 26, 2006, pp. 1056-1062.
- 8- Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G, Pauleikhoff D, Lotery A, Mones J, Buggage R, Schaefer C, Knight T, Goss TF. Economic burden of bilateral neovascular age-

- related macular degeneration: multi-country observational study. *Pharmacoeconomics*. 2008, Vol. 26 (1), pp. 57-73.
- 9- Brown, MM. Value-base medicine and interventions for macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*. Maio de 2007, Vol. 18, pp. 194-200.
- 10-Guitana M, Ágoas V, Quintão TL, Henriques J. Combined treatment. In: AMD. Ed. GER Group, 2010. Loures, Portugal
- 11-Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, Aylward WG, Bandello F, Corcòstegui B, Cunha-Vaz J, Gaudric A, Leys A, Schlingemann RO. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. [ed.] Richard G, Augustin A, Aylward WG, Bandello F, Corcòstegui B, Cunha-Vaz J: European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA) Schmidt-Erfurth UM. *Acta Ophthalmol Scand*. Aug de 2007, Vol. 85 (5), pp. 486-494.
- 12-I, Karel. The treatment of the exudative age-related macular degeneration with choroidal neovascular membrane, its possibilities and economical indexes. *Cesk Slov Oftalmol*. Sep de 2007, Vol. 63, pp. 311-319.
- 13-Barros, PP e Simões, JA. European Observatory on Health Systems and Policies - Portugal Health system review. *Health Systems in Transition*. 2007, Vol. 9 N°5 .
- 14-Mitchel P, Moeremans K, Gerlier L, Gallagher M, Vincze G. The cost-effectiveness of PRN treatment schedule with Ranibizumab (Lucentis) in wet AMD based on new clinical evidence. Congresso EURETINA - comunicação. Paris: s.n., 2010.
- 15-The Macular Degeneration Foundation: [Online] Macular Degeneration Foundation Limited ABN 52 096 255 177.
<http://www.md.foundation.com.au/page143043.aspx#6>.

22 - Qual o papel actual da cirurgia na DMI?

Dra. Angelina Meireles. Centro Hospitalar do Porto - Hospital Santo António. Porto

Dr. Rui Martinho. Hospital da Boavista (HPP). Porto

Actualmente, com a introdução da terapêutica antiangiogénica e dos tratamentos combinados a cirurgia tem um papel muito limitado.

Na última edição do *Vitreous Microsurgery*, Steve Charles e col., concluem que a translocação macular não tem indicações devido ao inaceitável número de complicações⁽¹⁾. Numa revisão da literatura recente C. Eandi e col.⁽²⁾, concluíram que não havia evidência suficiente de trabalhos randomizados sobre a eficácia da translocação macular na preservação ou melhoria da AV em doentes com DMI exsudativa. Para além disso é uma técnica de difícil execução e que obriga a um longo treino cirúrgico.

Em relação à cirurgia submacular, com ou sem transplante do epitélio pigmentado, assim como o deslocamento da hemorragia submacular com ou sem r-TPA, existem múltiplas publicações de pequenas séries com diferentes características e cujos resultados podemos considerar globalmente modestos⁽³⁻⁶⁾.

Parece-nos portanto que a cirurgia se deve reservar para casos muito seleccionados: Doentes motivados para se submeterem a um procedimento cirúrgico sujeito a um elevado número de complicações, que tenham simultaneamente uma fraca visão central no olho adelfo, doentes que não respondem desde o início aos anti-VEGF, rasgaduras do epitélio pigmentado que envolvam a mácula, hemorragias maciças sub-maculares recentes.

Bibliografia:

1. Charles S., Calzada J., Wood B. Submacular Surgery and Macular Translocation in: Charles S., Calzada J., Wood B. *Vitreous Microsurgery* fourth edition 2007 Lippincott Williams & Wilkins: 163-171
2. Eandi CM, Giansanti F, Virgili G. Macular translocation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art.No: CD006928.DOI:10.1002/14651858.CD006928.pub2.
3. Van Meurs JC, van den Bissen PR, Autologous retinal pigment epithelium and choroids translocation in patients with exudative age related macular degeneration: short-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 688-95.

4. Binder S, Krebs I, Hilgers RD, Stolba U, et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: (prospective study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4151-60.
5. Jousseaume AM, Heussen FM, Joeres S, Llacer H, et al. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 17-30.
6. Hauptert CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, et al. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 208-15.

23 - E as formas especiais de DMRI exsudativa como é que podem ser tratadas?

Prof. Rufino Silva

Hospitais da Universidade de Coimbra

Espaço Médico de Coimbra

Existem duas formas atípicas de DMI exsudativa: as anastomoses coriorretinianas (também conhecidas como RAP - *retinal angiomatous proliferation* ou DMRI exsudativa tipo III) e as vasculopatias polipóides coroideias. Têm história natural diferente e a resposta aos tratamentos também difere da resposta obtida nas membranas predominantemente clássicas, ocultas ou minimamente clássicas.

Como se tratam as Vasculopatias Polipóides Coroideias (VPC)?

O tratamento de lesões VCP só está recomendado nos casos em que a visão central está ameaçada ou reduzida devido à exsudação. Caso contrário, recomenda-se uma abordagem conservadora. A angiografia com verde de indocianina é indispensável para o seu diagnóstico e tratamento.

Diferentes modalidades terapêuticas têm sido abordadas até agora, tais como a fotocoagulação laser, a termoterapia transpupilar, a terapia fotodinâmica (TFD), a cirurgia e os anti-angiogénicos intra-vítreos. Tendo em conta a possibilidade de utilizar outras modalidades de tratamento, a fotocoagulação laser deve ser reservada para pólipos activos bem definidos, extra-foveais (Guyer DR, 1996). Um grande número de publicações aborda a eficácia e segurança da terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfina em lesões sub, justa ou extra-foveais mas com envolvimento foveal (Silva R, 2005, Gomi F, 2008). Um seguimento mais prolongado mostra uma tendência para a diminuição progressiva da acuidade visual (AV) ao segundo e terceiro anos (Silva L, 2010): a percentagem de olhos com melhoria de 3 ou mais linhas (ETDRS) passou de 26% no primeiro ano para 15% no terceiro ano e a percentagem de olhos com perda de 3 ou mais linhas (ETDRS) aumentou de 17% para 26%. Uma alta taxa de recidiva (44%) pode ocorrer nos casos tratados com TFD. O número de tratamentos necessários diminui consideravelmente após o primeiro ano de uma média de 2.0 para 0.4 e 0.5 nos segundo e terceiros anos, respectivamente. Complicações como hemorragias sub-retinianas, DEP hemorrágicos ou mesmo hemorragias maciças podem suceder com ou sem tratamento com PDT. As drogas anti-angiogénicas como o bevacizumab e ranibizumab têm sido utilizados para o tratamento da VCP. Os resultados a curto prazo são promissores para a manutenção da AV inicial mas a resolução dos pólipos parece requerer a associação da TFD. Os resultados de seis meses do estudo EVEREST sugerem (<http://www.4-traders.com>) que, na maioria dos pacientes, a TFD com ou sem Lucentis^R, pode levar à regressão dos pólipos em mais de 70% dos casos (contra 28,6% dos casos tratados com Lucentis^R em monoterapia). No entanto os melhores resultados em termos de AV foram alcançados nos olhos que receberam Lucentis^R em monoterapia ou associado ao PDT. Aguardam-se os resultados a longo prazo deste estudo.

Como se tratam as anastomoses coriorretinianas (ACR) ou RAP?

O tratamento das ACR deve ser o mais precoce possível. É importante diagnosticar uma ACR nos estádios iniciais. Pequenas hemorragias por vezes punctiformes, próximas da fóvea associadas a drusen, num doente com mais de 50 anos são altamente suspeitas de ACR.

A fotocoagulação laser, a ablação cirúrgica, o PDT, a triamcinolona intra-vítrea e os anti-angiogénicos intra-vitrosos assim como várias modalidades terapêuticas combinadas têm sido utilizados no tratamento desta forma atípica de DMRI exsudativa. A experiência clínica mostra que algumas lesões extra-foveais, no estágio 1 de Yannuzzi, respondem bem à fotocoagulação laser. (Johnson TM 2007). No entanto, deve ser avaliado o risco de complicações e um seguimento cuidadoso é obrigatório, dadas as elevadas taxas de persistência e recorrência. Quanto à TFD, em monoterapia, não tem indicação para o tratamento das anastomoses coriorretinianas. Já os anti-angiogénicos em monoterapia, nomeadamente o ranibizumab (Konstantinidis L, 2009) e o bevacizumab (Montero JA, 2009), mostram resultados promissores aos 12 meses em várias séries publicadas. No entanto é alta a taxa de recidivas devendo nestes casos o seguimento ser mais cuidadoso. Os olhos com ACR parecem necessitar de mais tratamentos que os que apresentam membranas clássicas, ocultas ou minimamente clássicas, mas a eficácia parece ser semelhante nos 2 grupos. A superioridade do tratamento combinado com TFD e ranibizumab ou bevacizumab ainda não está demonstrada.

Bibliografia:

1. Guyer DR, Yannuzzi LA, Ladas I, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock D. Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (6): 693-697.
2. Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, Duarte L, Faria dA, Jr., Cunha-Vaz JG. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243 (10): 973-979
3. Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y, Ikuno Y, Tano Y. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 2008; 115 (1): 141-146.

24- Quais as perspectivas futuras para o tratamento desta doença?

Dr. João Nascimento

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa

IRL - Instituto de Retina de Lisboa

A curto prazo é possível prever o curso da inovação com algum grau de fiabilidade, no entanto a integração das diferentes perspectivas do conceito de valor, e a imprevisibilidade da criatividade humana tornam este exercício aleatório e impraticável a médio/longo prazo.

Quanto à forma exsudativa da doença, estamos actualmente a vivenciar a “**era da Revolução Angiogénica**” com um forte predomínio no desenvolvimento e aperfeiçoamento de fármacos antiangiogénicos. Estes fármacos têm 3 alvos potenciais: inibição da produção das proteínas angiogénicas; neutralização das proteínas angiogénicas e inibição de receptores celulares endoteliais das proteínas angiogénicas.

Esta “Revolução Angiogénica” foi possível pelo desenvolvimento de dois vectores: Um directamente relacionado com a investigação básica, que permitiu identificar processos fisiopatológicos inerentes à angiogénese, à apoptose celular, à inflamação, à coagulação e aos respectivos mediadores. O outro prende-se com a capacidade tecnológica actual de criar medicamentos que neutralizem esses factores. Essa capacidade tecnológica está sustentada em plataformas tecnológicas de desenvolvimento de fármacos de que são exemplo a dos anticorpos monoclonais, a das proteínas de fusão e a dos reagentes oligonucleótidos. Investigadores e clínicos têm vindo progressivamente a reconhecer o papel da participação dos factores inflamatórios e apoptóticos na complexa fisiopatologia da DMI.

O futuro próximo no tratamento da DMI vai centrar a inovação em diferentes vertentes:

- Inovação de produtos, com criação de novos medicamentos, e teste da sua eficácia em estudos clínicos: Para além das terapêuticas anti-VEGF, temos de realçar a recente emergência das terapêuticas anti-Complemento e anti-Integrinas. O conhecimento actual do papel da inflamação e do Complemento em particular na fisiopatologia da DMI exsudativa e DMI atrófica, permitiu “desenhar” novos medicamentos que certamente poderão modelar essa actividade nos doentes geneticamente predispostos num futuro próximo.

O estudo da apoptose permitiu reconhecer os estímulos que a desencadeiam (isquémia, inflamação, stress oxidativo, alterações genéticas, etc), a cascata bioquímica com activação de proteases (caspases), com destruição dos organelos e morte celular. Foi possível identificar factores pró e anti-apoptóticos (CNTF e brimonidina).

- Inovação de processo; São exemplos de inovação de processos, a implementação e optimização de esquemas e calendários terapêuticos, a implementação e formulação de protocolos de terapêutica combinada e a utilização de fármacos “Off-label”.

- A evolução de novas estratégias terapêuticas vai estar intimamente associada ao desenvolvimento de novos aparelhos e técnicas de diagnóstico. A aplicação clínica de aparelhos de OCT com ultra-alta definição e ópticas adaptativas, ao concederem acesso a uma informação mais detalhada e precisa vão determinar uma maior precisão no diagnóstico e na orientação terapêutica e no “follow-up” destes doentes (“We can’t fix what we can’t see”).
- Identificação de novas subentidades, com reconhecimento de “best responders” e “non responders” para os quais se encontrarão certamente tratamentos diferenciados e específicos mais adaptados à sua realidade, à semelhança do que já existe com as formas polipoideias e com as RAP.
- A Medicina personalizada, que actualmente permanece um sonho, está cada vez mais próxima, recorrendo à identificação de factores de risco individuais (ex: identificação de variantes fenotípicas do complemento) e desenvolvimento de modelos de risco sustentados em estudos genéticos, quer para a prevenção quer para a orientação terapêutica (factores que permitem antever o tipo de resposta terapêutica).
- As barreiras hemato-oculares colocam um desafio à difusão de fármacos até ao seu tecido alvo. Um dos principais problemas que está por solucionar prende-se com a incapacidade que actualmente existe em ter fármacos ou processos que permitam a obtenção de concentrações efectivas no segmento posterior de forma não invasiva. Têm vindo a ser desenvolvidos esforços em várias direcções:
 - No sentido de estender o período de duração da libertação de drogas (técnicas de encapsulamento e tecnologias de libertação lenta para pequenas moléculas).
 - Desenvolvimento de drogas tópicas com grande capacidade de penetração e potência (em média apenas 1 a 7% da concentração das drogas atinge o pólo posterior).
 - Potenciadores da penetração de fármacos (ex: iontophoresis, geles e inserts)
 - Optimização da via subconjuntival e da via peri-ocular, com técnicas de incremento da penetração transcleral (depósitos de gel, matriz de colagénio, microesferas, redução da espessura escleral, hidratação escleral, geles termolábeis e termoreversíveis, prostaglandinas etc.)
 - Técnicas microcirúrgicas de microcanulação

O futuro irá ainda determinar se a transplantação de células do epitélio pigmentado ou outras formas de transplante serão uma realidade terapêutica efectiva.

O conceito de inovação e o conceito de valor estão intimamente correlacionados com as perspectivas futuras do diagnóstico e tratamento da DMI.

O conceito de valor irá determinar quais as inovações que serão bem sucedidas e quais as que irão ser interrompidas, como se de uma selecção "Darwiniana" se tratasse. O valor e a eficácia comparativa das intervenções médicas, produtos farmacêuticos e

dispositivos permitem identificar quais as tecnologias que fornecem a melhor qualidade de atendimento aos pacientes, minimizando os custos e assim determinar quais estarão mais aptas a “sobreviver” e a ser bem sucedidos no futuro. O processo de seleção torna-se mais complexo quando se integram os conceitos de valor das entidades financiadoras e investidoras, que frequentemente detêm o poder decisório, até porque o conceito de valor entre estas e as restantes entidades envolvidas é frequentemente dissonante.

I-“Pipeline” na DMRI exsudativa : drogas mais promissoras

VEGF Trap: VEGF receptor decoy, Injeção intravítrea, Fase III
adPEDF.11: Gene therapy, Injeção intravítrea, Fase I
AGN211745: siRNA, Injeção intravítrea , Fase II
Zybrestat: vascular disrupting agent, tópica, estudos em animais
Sirolimus Multi-mechanism, Injeção intravítrea ou Subconj ou oral, Fase II
ATG003: nAChR antagonist, , tópica, Fase II
Avastin/Lucentis: anti-VEGF, Injeção intravítrea, disponível, Fase IV
Vatalanib: Tyrosine kinase inhibitor, oral, Fase II
Pazopanib: Tyrosine kinase inibidor, , tópica , Fase II
TG101095 / TG100801: Tyrosine kinase inhibitor, tópica, Fase II
AL-39324: Tyrosine kinase inhibitor, Injeção intravítrea, estudos em animais
AG013958: Tyrosine kinase inhibitor, injeção subtenon , estudos em animal
JSM6427: integrin antragonist, Injeção intravítrea , Fase 1
PF-04523655 (REDD14NP); Injeção intravítrea, Fase 1
E10030: Anti-platelet growth factor; Injeção intravítrea ,Fase 1

II- “Pipeline” na DMRI atrófica: candidatos mais promissores

Cliary NeutrophicFactor: Implante Neuroprotector, Fase II
Fenretinide: Decreases serum retinol, Oral, Fase II
OT-551: Anti-oxidant, Anti inflammatory, Tópica, Fase II
POT-4: Complement C3 inhibitor, Fase II
Eculizumab: Complement C5 inhibitor, Fase II
ARC1905: Aptamer: Complement C5 inhibitor, Fase I
FCFD45145: Fab: Complement factor D inhibitor, Fase I
Glatiramer Acetate: Imuno-modelator, Subcutanea, Fase II
RPE transplantation: Estudos Animais e Fase I
Rheopheresis: Plasmapheresis, Fase III
Brimonidine: Implante Intravítreo, Fase II
Gene transfer: Intravítrea e Subtenon, Fase I

Bibliografia:

1. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
2. Aflibercept, VEGF-trap-Regeneron, VEGF-Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs in R & D*. 9 (4): 261-269, July 1, 2008
3. AMD Future Perspectives: New promising drugs: João Nascimento; Rufino Silva; Susana Teixeira. In: AMD.Ed. GER Group. 211-226, 2010, Loures, Portugal.

25 - Qual o papel dos auxiliares de baixa visão?

Dr. Fernando Bivar

Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto. Lisboa

O doente com patologia macular é apanhado de surpresa e quer ver melhor.

Sendo atingida a área macular, a visão fotópica, a visão para o vermelho / verde e a visão para as pequenas dimensões (área macular tem 10/10) serão atingidas.

A diminuição da influência duma área macular normal sobre a retina periférica, vai fazer com que algumas características desta sejam exacerbadas, nomeadamente, a sensibilidade à luz (luminância - luz emitida por superfícies) e a sensação de náusea (a retina periférica tem maior sensibilidade ao movimento).

Por estas razões os doentes com maculopatia têm uma sensibilidade à luz variável necessitando de mais ou menos luz, sem uma regra fixa.

Numa fase avançada é a retina periférica que domina e as condições serão mesópicas e escotópicas.

Dado a limitação a que o doente fica condicionado, compete ao Oftalmologista saber auxiliar nos momentos chave e não esperar por circunstâncias que provavelmente nunca serão melhores.

Desde o começo as refrações devem o mais rigorosas possíveis, para o olho dominante atenuar as sensações incómodas.

Ajudas Ópticas

Os casos clínicos estáveis devem ser enviados à consulta de Sub-Visão.

Se a situação clínica estiver em evolução moderada, devemos ter em conta a necessidade dos doentes e prescrever-lhes lentes positivas para ler. As lentes positivas são os sistemas ópticos mais simples, económicos, são aplicados na armação para perto e mantêm as mãos livres.

Aumentando a potência, o doente tem de aproximar (acima de 5 D a visão deixa de ser binocular). É sempre corrigido o melhor olho quando não existir visão binocular.

No caso da visão para longe é oportuno e simples o uso de binóculos.

Ajudas Electrónicas

O computador é a ajuda electrónica mais económica de que dispomos para os deficientes visuais aumentando os caracteres e escolhendo o fundo branco com letras pretas ou fundo preto com letras brancas.

A Câmara de Vídeo é outra alternativa e permite passar imagens para a televisão na visão de perto com o máximo de ampliação.

Bibliografia:

1. Bívar F, Santos A J, Santos M R, Castanheira-Dinis A C, Percepção visual e condução automóvel. Ver. Soc. Port. Oftalmol. Vol 30: 203-215
2. Bívar F.A Ajuda no doente diabético com baixa visão Diabetes -Viver em equilíbrio - APDP, Abr/Mai/Jun 2006, 34-37.