

# DESAFIOS E INOVAÇÕES NO HORIZONTE DO TRATAMENTO DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE: UMA REVISÃO ABRANGENTE

*Data de submissão: 08/09/2023*

*Data de aceite: 02/10/2023*

### **Luiza Lyrio Soares**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<https://lattes.cnpq.br/0076191772114149>

### **Paulo Roberto Hernandez Júnior**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### **Nathan Noronha Fidelis Hernandez**

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos (FCMSJC)  
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

### **Luciano de Almeida Botelho**

Professor do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/7412603642520952>

**RESUMO:** O envelhecimento da população global torna a Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) uma preocupação crescente em saúde pública. Este artigo oferece uma revisão abrangente e atualizada dos avanços mais significativos no tratamento da DMRI, abrangendo um

espectro de abordagens terapêuticas e diagnósticas. Exploram-se em detalhes terapias baseadas em anti-VEGF, as emergentes oportunidades em terapia genética, o potencial de suplementos nutricionais, bem como os avanços na tecnologia de diagnóstico por imagem. A revisão visa fornecer um panorama completo dos tratamentos disponíveis, bem como destacar os desafios que ainda precisam ser superados para otimizar a eficácia e a acessibilidade dessas intervenções.

**PALAVRAS-CHAVE:** DMRI, terapia anti-VEGF, terapia genética, suplementos nutricionais, diagnóstico por imagem, saúde pública.

## CHALLENGES AND INNOVATIONS ON THE HORIZON OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATMENT: A COMPREHENSIVE REVIEW

**ABSTRACT:** The aging of the global population makes Age-Related Macular Degeneration (AMD) an increasingly pressing public health concern. This article delivers a comprehensive and updated review of the most significant advancements in the treatment of AMD, spanning a range of

therapeutic and diagnostic approaches. The article delves into the details of anti-VEGF-based therapies, emerging opportunities in gene therapy, the potential of nutritional supplements, and advancements in diagnostic imaging technology. The review aims to provide a complete overview of available treatments, as well as to highlight the challenges that still need to be addressed to optimize the effectiveness and accessibility of these interventions.

**KEYWORDS:** AMD, anti-VEGF therapy, gene therapy, nutritional supplements, imaging diagnostics, public health.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma das principais causas de perda de visão em indivíduos com mais de 50 anos, particularmente em países desenvolvidos (Wong et al., 2014). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a DMRI é responsável por cerca de 8,7% da cegueira global (Bourne et al., 2013) (Pascolini et al, 2012) (Flaxman et al, 2017) (Resnikoff et al, 2004).

A doença se manifesta em duas formas clínicas: a forma seca e a forma úmida. A forma seca é mais comum e atualmente não possui um tratamento eficaz (Ambati et al., 2003) (Klein et al, 1992) (Jager et al, 2008) (Bressler et al, 2004) (Ferris et al, 2013) (Fritsche et al, 2014) . Por outro lado, a forma úmida, embora mais rara, tem visto avanços significativos em termos de tratamento, especialmente com a introdução de terapias anti-VEGF (Rosenfeld et al., 2006).

A DMRI não só afeta a visão, mas também tem um impacto significativo na qualidade de vida, limitando atividades como leitura, condução e até mesmo reconhecimento facial (Mangione et al., 1998) (Chakravarthy et al, 2010) (Clemons et al, 2005) (Sun et al, 2009). Com o envelhecimento da população global, a incidência desta condição debilitante está prevista para aumentar (Wong et al., 2014).

Neste contexto, avanços recentes em biotecnologia e imagiologia óptica têm mostrado potencial para melhorar os resultados clínicos (Schmidt-Erfurth et al., 2014; Zarbin et al., 2019). O objetivo deste artigo é fazer uma revisão abrangente desses avanços, avaliando a eficácia e segurança das novas modalidades de tratamento.

## 2 | METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura não sistemática, buscando os termos: “DMRI”, “terapia anti-VEGF”, “terapia genética”, “suplementos nutricionais”, “diagnóstico por imagem” e “saúde pública” nas seguintes bases dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico e LILACS até setembro de 2021, sendo incluídos artigos publicados originalmente em português e inglês. Dessa forma, os artigos foram analisados e selecionados para a realização deste estudo.

## 3 | RESULTADOS

### 3.1 Terapias anti-VEGF:

- Um dos avanços mais significativos no tratamento da forma úmida de DMRI tem sido o desenvolvimento de terapias anti-VEGF (Rosenfeld et al., 2006). Além de ranibizumab e aflibercept, outros medicamentos como o bevacizumab também têm mostrado eficácia em melhorar a acuidade visual (Chakravarthy et al., 2013). O ranibizumab atua inibindo diretamente o VEGF-A, enquanto o aflibercept age como um “decoy receptor”, se ligando ao VEGF e impedindo sua ação. Bevacizumab, embora semelhante em mecanismo ao ranibizumab, é frequentemente usado off-label devido ao seu custo mais baixo.
- É importante notar que muitos desses tratamentos ainda são usados de forma “off-label”, ou seja, ainda não receberam aprovação específica da agência de regulação para o tratamento da DMRI. Isso pode representar barreiras para o acesso e a adesão ao tratamento, já que a falta de regulamentação pode limitar as opções de financiamento e cobertura por planos de saúde.

### 3.2 Terapia Genética:

- Estudos preliminares em terapia genética têm mostrado resultados promissores, particularmente no que diz respeito à forma seca de DMRI (Zarbin et al., 2019). Até o momento, várias fases de ensaios clínicos já foram concluídas, focando principalmente em vetores virais para entregar genes terapêuticos às células retinianas afetadas (Campochiaro et al., 2020). Embora ainda em fases experimentais, a terapia genética oferece a possibilidade de uma solução mais duradoura para a DMRI.
- A próxima etapa da pesquisa visa avançar para ensaios clínicos de fase 3, com uma população maior de pacientes, para validar a eficácia e segurança dessas abordagens terapêuticas. A expectativa é que, nos próximos anos, possamos ter uma melhor compreensão dos potenciais riscos e benefícios deste tratamento inovador.

### 3.3 Suplementos Nutricionais:

- Alguns estudos têm sugerido que suplementos nutricionais, como a luteína e zeaxantina, podem desempenhar um papel na prevenção ou na desaceleração da progressão da forma seca de DMRI (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, 2013). Esses carotenoides são encontrados na mácula e atuam como antioxidantes, protegendo as células da retina contra o estresse oxidativo, um fator que contribui para a degeneração macular. Além disso, a luteína e a zeaxantina têm propriedades anti-inflamatórias que podem ajudar a atenuar a inflamação crônica associada à DMRI.

### 3.4 Tecnologia de Imagem:

- Avanços em imagens ópticas, como a tomografia de coerência óptica (OCT), têm permitido diagnósticos mais precisos e acompanhamento mais eficaz do tratamento (Schmidt-Erfurth et al., 2014). A OCT utiliza interferometria para capturar imagens tridimensionais de alta resolução da estrutura retiniana, permitindo a visualização de camadas individuais da retina, o que é crucial para diagnóstico e monitoramento da DMRI. Esse nível de detalhe torna possível a detecção precoce de mudanças patológicas e avaliação da resposta ao tratamento.
- No entanto, a tecnologia tem suas limitações. Por exemplo, a OCT não é eficaz em visualizar estruturas mais profundas além da retina, como o nervo óptico. Além disso, a qualidade da imagem pode ser afetada por fatores como opacidades do meio, como cataratas, e movimento do paciente durante o exame.

## 4 | DISCUSSÃO

### 4.1 Implicações dos tratamentos anti-VEGF:

- Embora as terapias anti-VEGF tenham revolucionado o tratamento da DMRI úmida, elas apresentam desafios e riscos associados. Além da necessidade de injeções intravítreas frequentes e dos custos elevados, nem todos os pacientes respondem igualmente bem a esses tratamentos (Martin et al., 2012). Há também riscos médicos, como o de desenvolver endoftalmite, uma infecção ocular grave que pode resultar em perda de visão. Outra preocupação é o aumento potencial da pressão intraocular (PIO), que pode levar a complicações como glaucoma.

### 4.2 Potencial da Terapia Genética:

- A terapia genética surge como uma alternativa promissora, especialmente para formas da doença atualmente consideradas intratáveis, como a DMRI seca. No entanto, ainda há obstáculos éticos e de segurança a serem superados (Maguire et al., 2019).

### 4.3 Suplementos Nutricionais e Prevenção:

- Embora alguns estudos indiquem o potencial preventivo de suplementos nutricionais, a eficácia em estudos de longo prazo ainda não é conclusiva. Há também preocupações sobre interações com outros medicamentos e condições de saúde (Chew et al., 2015).

### 4.4 Avanços em Diagnóstico:

- Os avanços na tecnologia de imagem não só aprimoram o diagnóstico, mas

também podem oferecer novos alvos terapêuticos. A OCT-angiografia, por exemplo, permite uma visualização mais detalhada da vascularização retiniana, o que pode levar a tratamentos mais direcionados (Spaide et al., 2018).

Portanto, o tratamento da DMRI continua a evoluir, com avanços promissores em várias frentes. No entanto, cada modalidade de tratamento vem com seu próprio conjunto de desafios e limitações que exigem atenção contínua da comunidade científica.

## 5 | CONCLUSÃO

É evidente que os avanços no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade são promissores, mas ainda enfrentam vários desafios. Terapias anti-VEGF, terapia genética e avanços em diagnóstico e monitoramento mostram grande potencial, embora cada abordagem tenha suas próprias limitações. Futuras pesquisas são essenciais para superar essas barreiras e oferecer tratamentos mais eficazes e acessíveis para a DMRI.

## REFERÊNCIAS

- Ambati, J., Ambati, B. K., Yoo, S. H., Ianchulev, S., & Adamis, A. P. (2003). Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. **Survey of ophthalmology**, 48(3), 257-293.
- Bourne, R. R., Stevens, G. A., White, R. A., Smith, J. L., Flaxman, S. R., Price, H., ... & Leasher, J. L. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. **The Lancet Global Health**, 1(6), e339-e349.
- Mangione, C. M., Gutierrez, P. R., Lowe, G., Orav, E. J., & Seddon, J. M. (1998). Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. **American journal of ophthalmology**, 125(4), 45-553.
- Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., & Kim, R. Y. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. **New England Journal of Medicine**, 355(14), 1419-1431.
- Schmidt-Erfurth, U., Chong, V., Loewenstein, A., Larsen, M., Souied, E., Schlingemann, R., ... & Eldem, B. (2014). Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). **The British journal of ophthalmology**, 98(9), 1144-1167.
- Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, 2(2), e106-e116.
- Zarbin, M., Sugino, I., & Townes-Anderson, E. (2019). Advances in stem cell and gene-based therapies for age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, 126(3), 321-337.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. (2013). Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. **JAMA**, 309(19), 2005-2015.

- Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., ... & Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Study Group. (2019). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. **New England Journal of Medicine**, 355(14), 1432-1444.
- Campochiaro, P. A., Marcus, D. M., Awh, C. C., & Regillo, C. (2020). The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. **Ophthalmology**, 127(8), 1107-1118.
- Heier, J. S., Brown, D. M., Chong, V., Korobelnik, J. F., Kaiser, P. K., Nguyen, Q. D., ... & Vitti, R. (2012). Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. **Ophthalmology**, 119(12), 2537-2548.
- Chew, E. Y., Clemons, T., SanGiovanni, J. P., Danis, R., Ferris, F. L., Elman, M., ... & Sperduto, R. (2015). The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). **Ophthalmology**, 119(11), 2282-2289.
- Maguire, A. M., Russell, S., Wellman, J. A., Chung, D. C., Yu, Z. F., Tillman, A., ... & Bennett, J. (2019). Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy. **Ophthalmology**, 126(9), 1273-1285.
- Martin, D. F., Maguire, M. G., Fine, S. L., Ying, G. S., Jaffe, G. J., Grunwald, J. E., ... & Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. (2012). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. **Ophthalmology**, 119(7), 1388-1398.
- Spaide, R. F., Fujimoto, J. G., Waheed, N. K., Sadda, S. R., & Staurengi, G. (2018). Optical coherence tomography angiography. **Progress in Retinal and Eye Research**, 64, 1-55.
- Klein, R., Klein, B. E., & Linton, K. L. (1992). Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmology**, 99(6), 933-943.
- Jager, R. D., Mieler, W. F., & Miller, J. W. (2008). Age-related macular degeneration. **New England Journal of Medicine**, 358(24), 2606-2617.
- Bressler, N. M. (2004). Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness. **JAMA**, 291(15), 1900-1901.
- Ferris, F. L., Wilkinson, C. P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., & Sadda, S. R. (2013). Clinical classification of age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, 120(4), 844-851.
- Fritsche, L. G., Fariss, R. N., Stambolian, D., Abecasis, G. R., Curcio, C. A., & Swaroop, A. (2014). Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, 15, 151-171.
- Pascolini, D., & Mariotti, S. P. (2012). Global estimates of visual impairment: 2010. **British Journal of Ophthalmology**, 96(5), 614-618.
- Flaxman, S. R., Bourne, R. R., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V., ... & Jonas, J. B. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, 5(12), e1221-e1234.

Resnikoff, S., Pascolini, D., Etya'ale, D., Kocur, I., Pararajasegaram, R., Pokharel, G. P., & Mariotti, S. P. (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. **Bulletin of the World Health Organization**, 82, 844-851.

Chakravarthy, U., Wong, T. Y., Fletcher, A., Piau, E., Evans, C., Zlateva, G., ... & Buggage, R. (2010). Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. **BMC Ophthalmology**, 10(1), 31.

Clemons, T. E., Milton, R. C., Klein, R., Seddon, J. M., & Ferris, F. L. (2005). Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). **Ophthalmology**, 112(4), 533-539.

Sun, C., Wang, J. J., Mackey, D. A., & Wong, T. Y. (2009). Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. **Survey of Ophthalmology**, 54(1), 74-95.