



Alternativas terapêuticas para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade: um desafio para a saúde pública

Humberto Cenci Guimarães¹; Marli Gerenutti^{1,*}

¹Universidade de Sorocaba – Uniso.

RESUMO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma das maiores causas de redução da capacidade laborativa, devida à perda da visão central e evolução para cegueira legal, impossibilitando inclusive atividades básicas como ler, escrever, cozinhar, dirigir e reconhecer a fisionomia de pessoas. A incidência desta doença vem aumentando significativamente nos últimos anos e são muitas as dúvidas sobre a escolha do tratamento mais adequado. O objetivo desta revisão é apresentar a fisiopatologia da DMRI e discutir as dificuldades do tratamento desta doença, relacionadas principalmente às vias de administração de fármacos e à escolha do procedimento clínico. Neste contexto, o uso da terapia antiangiogênica na DMRI parece ser, atualmente, o tratamento mais eficaz, devido a sua alta especificidade, pois atua de forma direta no desequilíbrio entre os fatores pró e antiangiogênicos. Entretanto, com base nas evidências atuais, o grande desafio para a saúde pública ainda está na prevenção desta doença e em seu diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Degeneração macular. Efeito de drogas. Inibidores de crescimento celular. Morte celular. Ranibizumabe.

INTRODUÇÃO

A sociedade como um todo vem buscando o prolongamento da vida, entretanto, para que exista qualidade nos anos adicionais conquistados é essencial que se evite a evolução das doenças crônicas, que de forma direta, podem ocasionar a perda da autonomia e da capacidade de decisão sobre os próprios interesses (Veras, 2009). As políticas públicas na área da saúde, nos últimos 40 anos, parecem ser responsáveis pelo começo da mudança na curva demográfica brasileira, deixando de ser piramidal, o que caracteriza países em desenvolvimento. Essa mudança se deve à redução do número de nascimentos bem como à redução da mortalidade da população adulta e idosa, levando a um envelhecimento da população economicamente ativa, especialmente das mulheres (Cypel

et al., 2006, Giatti & Barreto, 2003). As mudanças na curva demográfica brasileira exigem do poder público melhor aplicação de recursos no setor de saúde pública para que sejam contempladas de forma eficiente a realização de exames médicos e laboratoriais periódicos, assistência de saúde permanente, e a oferta contínua de medicamentos (Veras, 2009).

Em 1960, o número de idosos no Brasil era de 3 milhões de pessoas; em 1975, este número atingiu o patamar de 7 milhões e em 2008 quase 20 milhões de pessoas. As projeções para 2020 indicam que haverá mais de 30 milhões de idosos no Brasil. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em 2004, contabilizou 1.939.405 pessoas com idade superior a 80 anos, sendo 1.133.062 do sexo feminino (Cypel et al., 2006). O principal fator de risco nas doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento está na própria idade.

O envelhecimento é uma fase natural, de satisfação e, dependendo da perda de capacidade de locomoção ou de relacionamento com o mundo, pode ser o estágio mais negativo da vida. Entretanto, com o envelhecimento, acentua-se o aparecimento de doenças crônicas como a hipertensão arterial, a artrite ou o reumatismo, as doenças do coração e as doenças relacionadas à visão (Giatti & Barreto, 2003). Medidas preventivas são necessárias para que se evite a evolução das doenças crônicas, retardando a progressão das incapacidades e melhorando a qualidade de vida dos idosos.

Neste sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre as doenças oftalmológicas relacionadas ao envelhecimento. A busca e a análise dos artigos se concentraram em publicações nos idiomas português, inglês e espanhol, abrangendo informações sobre a prevalência destas patologias, bem como os tratamentos preconizados atualmente. Como metodologia foi realizado um levantamento bibliográfico, abrangendo o período entre 1997 e 2012, utilizando-se as seguintes bases: PubMed e Lilacs. Como estratégia de busca de dados, foram utilizados os descritores: degeneração macular, efeito de drogas, inibidores de crescimento, morte celular, ranibizumabe. Os tipos de publicação utilizados foram ensaios clínicos, estudos experimentais, revisões e consensos. Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos cuja temática abordasse o envelhecimento e suas correlações com as patologias oftalmológicas. Além disto, foram utilizadas para elucidar estágios da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), fotografias de

Autor correspondente: Marli Gerenutti - Universidade de Sorocaba – Uniso
e-mail: marli.gerenutti@prof.uniso.br

lesões oculares obtidas junto ao Serviço de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SP.

Doenças oftalmológicas associadas ao envelhecimento

Dentre as enfermidades associadas ao envelhecimento, destacam-se as oftalmológicas. A diminuição da quantidade e da qualidade da visão leva à limitação motora, especialmente pelo aumento do risco de acidentes, gerando dependência física ou mental, e ocasionando dificuldades emocionais, aumentando, o risco de morbidade e de mortalidade. Willians et al. (1998) e Marback et al. (2007) constataram uma maior perda da qualidade de vida em pacientes idosos portadores de deficiência visual binocular, quando comparados aos pacientes portadores de deficiência visual monocular. Constataram ainda, significativa diminuição na qualidade de vida, comparando os dois grupos portadores de deficiência com pessoas sem deficiência visual. Segundo Javitt et al. (2007), a perda de autonomia causada pela diminuição da visão elevou nos Estados Unidos, de forma indireta, em até 90%, os gastos médicos com o idoso, muitas vezes, pela necessidade de internação em casas de repouso. Sendo a catarata, o glaucoma, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e a retinopatia diabética foram, em ordem decrescente, as causas de maior incidência de deficiência visual nestes idosos.

Das causas de cegueira irreversível, as formas mais prevalentes são as degenerações retinianas, a DMRI, a retinose pigmentar, o glaucoma e retinopatia diabética. Segundo Fletcher et al. (2008), a DMRI pode apresentar prevenção satisfatória, porém tratamento não é muito eficaz; para os estágios mais avançados da doença; ainda são poucas as opções de tratamento, sendo que esta patologia é responsável por aproximadamente 50% das causas de cegueira irreversível. O sintoma mais comum da DMRI é a distorção da imagem (micropsia e metamorforpsia), a visualização de manchas (escotoma relativo) e a perda da visão central (escotoma absoluto) (Fletcher et al., 2008; Santos et al., 2005). Devido à DMRI, as atividades básicas tais como ler, escrever, cozinhar, dirigir ou reconhecer a face das pessoas tornam-se prejudicadas, evoluindo muitas vezes, para cegueira legal, principalmente em mulheres a partir dos 50 anos de idade (Conley & Naash, 2010).

Nos países desenvolvidos, a DMRI é a segunda maior causa de cegueira legal em pacientes entre 45 – 64 anos de idade; a causa mais comum nos pacientes entre 65 – 75 anos (com prevalência de aproximadamente 10%); a prevalência na população com idade superior a 75 anos chega a 30% (Anderson et al., 2010). No Brasil, Cypel et al. (2006) relataram que todos os pacientes com idade superior a 99 anos de idade apresentavam a DMRI, sendo que em 70% na forma clássica, 25% na forma moderada e severa, da forma clássica e em 5% na forma oculta, já cicatrizada.

Santos et al. (2005) descrevem a frequência de olhos com DMRI e sua variação nas faixas etárias de 55 a 64 anos oscilando entre 13 a 19 %, de 65 a 74 anos oscilando entre 31 a 35%, no grupo com idade igual e superior a 75 anos, entre 27 a 60%. Os fatores de risco para DMRI são a idade avançada, indivíduos caucásianos, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, portadores de hipercolesterolemia,

aterosclerose, catarata ou pós-cirurgia de catarata, dieta pobre em nutrientes, falta de atividade física, obesidade, consumo de álcool e exposição à radiação solar (raios ultravioleta) (Torres et al., 2009).

Degeneração macular relacionada à idade (dmri)

Fisiopatologia

Para o entendimento da DMRI, é essencial que se compreenda a histologia e a fisiologia da retina do olho humano, que é capaz de captar fótons com comprimento de onda entre 380 e 760 nanômetros (nm). Este tecido tem como origem embriológica o tubo neural e por isso pode ser considerada como uma extensão do cérebro (Yang, 2004). A retina humana é o tecido que mais consome oxigênio, chegando a ter um consumo 50% maior que em tecidos como o cérebro ou os rins. Os fotorreceptores são os maiores responsáveis por este consumo de oxigênio. Um rico plexo vascular formado pela circulação da coroide está intimamente ligado à membrana de Bruch e fornece oxigênio e nutrientes para o epitélio pigmentado da retina e para os fotorreceptores (Ratner & Nathans, 2006).

Os aspectos de uma retina normal podem ser observados figura 1, obtida junto ao Serviço de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Conforme destacado na imagem, a mácula (com um diâmetro de aproximadamente 5,5 mm) apresenta em seu centro, a fóvea; que está localizada a 4 mm temporalmente em relação ao nervo óptico ocupando pouco mais de 1 mm², onde existem aproximadamente 199.000 cones de forma isolada (Bruni & Cruz, 2006; Stefánsson et al., 2010). A luz atinge as células fotorreceptoras diretamente, sem atravessar as outras camadas da retina, contribuindo para uma maior nitidez das imagens formadas nesta região. Nesta região existe o afastamento dos vasos, das células bipolares e das células ganglionares para a periferia, ficando no centro da fóvea somente os cones. (Chopdar et al., 2003)

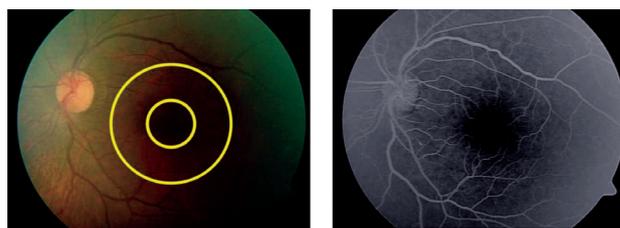


Figura 1. Aspecto da retinografia colorida da retina normal, do olho esquerdo, mostrando a localização da mácula, fóvea e nervo óptico (A) e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente (B). Serviço de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SP. Fonte: Elaboração própria.

Na fisiopatologia da DMRI, a retina apresenta dificuldade de eliminação dos resíduos gerados, promovendo uma reação inflamatória e causando o encapsulamento dos restos celulares, com proteínas e lipídios entre a membrana de Bruch e o epitélio pigmentado, caracterizado por depósitos insolúveis de lipofuscina. Estas drusas dificultam a difusão de oxigênio e nutrientes para a retina, gerando uma hipoxemia que evolui com neovascularização,

causando o comprometimento da membrana de Bruch na região macular, o que justifica o comprometimento da visão central (Iu & Kwok, 2007). A figura 02 representa esquematicamente a fisiopatologia de degeneração macular relacionada à idade.

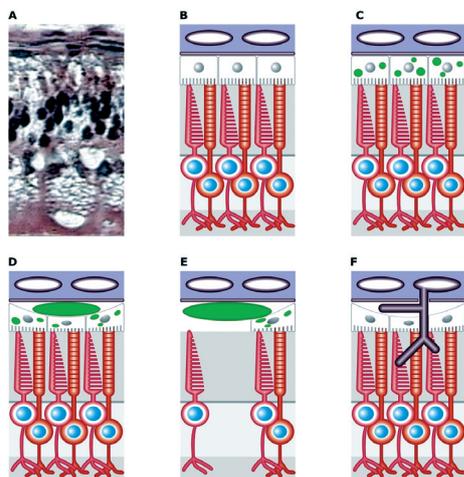


Figura 2. Esquema de fisiopatologia de degeneração macular relacionada à idade: (A) corte histológico da retina de coelho (corado com Hematoxilina-Eosina), (B) retina normal, (C) depósitos insolúveis no epitélio pigmentar da retina, (D) depósitos insolúveis na membrana de Bruch, (E) morte de fotorreceptores devido à hipoxemia, (F) neovascularização retiniana. Fonte: Adaptado de Ratner & Nathans, 2006.

Com a hipoxemia, as células do epitélio pigmentado da retina (EPR) aumentam a produção dos fatores de proliferação do endotélio vascular (VEGF). O desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos é fundamental para compreensão da fisiopatologia da DMRI (Funk & Karl, 2009; Tolentino, 2011). Os neovasos da coroide, com constituição anatômica alterada, invadem a retina avascular levando a sangramentos e exsudações que são reabsorvidas, gerando reação inflamatória, evoluindo com quadro de cicatrização, e induzindo a morte dos fotorreceptores da região macular e a perda de visão central. Três fatores impulsionam a cascata de reações que levam a angiogênese: a hipoxemia, o estresse foto-oxidativo e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-A) (Anderson et al., 2010; Ho & Kuo, 2007).

Os genes que produzem os fatores de proliferação do endotélio vascular (VEGF-A) nos seres humanos, são compostos de oito exons, produzindo seis isoformas de 121, 145, 165, 183, 189 e 206 aminoácidos (Tolentino, 2011.). Destas iso-formas biologicamente ativas, pelo menos quatro, apresentam um papel diferente no processo de angiogênese: VEGF₁₂₁ – contendo 121 aminoácidos ativos parece ser essencial para o funcionamento normal da vasculatura retiniana; VEGF₁₆₅ – contendo 165 aminoácidos ativos é a forma predominante no olho humano, sendo considerada a responsável pela angiogênese patológica e possui toda a informação necessária para o desenvolvimento e a organização da rede vascular retiniana normal; VEGF₁₈₉ – contendo 189 aminoácidos ativos não parece exercer papel na neovascularização patológica; VEGF₂₀₆ – contendo 206 aminoácidos ativos não parece exercer papel

na neovascularização patológica (Damico, 2007; Ferrara, 2006; Regatieri, 2010). Estes fatores são responsáveis pela formação de neovasos no espaço sub-retiniano, causando exsudação e hemorragia na região macular.

A reação inflamatória induzida pela cicatrização causa lesão irreversível nos fotorreceptores e perda funcional do tecido retiniano. As boas condições das células do epitélio pigmentado da retina (EPR), da membrana de Bruch e da coriocapilar são fundamentais para a homeostase e sobrevivência desse complexo. A destruição de qualquer uma dessas camadas retinianas cursa, invariavelmente, com atrofia das outras duas. Outros fatores de crescimento também influenciam o balanço entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos: o fator de crescimento de fibroblastos (“basic fibroblast growth factor”, bFGF); as angiopoetinas; o fator derivado do epitélio pigmentado (“pigment epithelium-derived factor”, PEDF); e os fatores de adesão relacionados à matriz extracelular (Damico, 2007).

Apesar da fisiopatologia da DMRI ainda não ser completamente conhecida, o tabagismo é um dos mais importantes fatores de risco, podendo estar relacionado à diminuição dos níveis plasmáticos de antioxidantes, o que contribui para o desenvolvimento da aterosclerose. A exposição crônica aos raios ultravioletas, UV A ou B, não está associada diretamente à DMRI. A córnea protege a retina dos raios ultravioletas menores que 300 nm, e o cristalino bloqueia raios UV entre 300 e 400 nm. Entretanto comprovou-se que a exposição à luz azul e à luz violeta pode contribuir para o desenvolvimento da DMRI. A luz violeta apresenta pouco efeito na visão escotópica enquanto que a luz azul, além de desempenhar importantes funções biológicas retinianas, é essencial para este tipo de visão. É importante ressaltar que a luz violeta apresenta comprimentos de onda entre 400 – 440 nm e a luz azul entre 440 – 500 nm (Torres, 2009). Ainda segundo Torres (2009), os fótons alto-energéticos, no espectro da luz violeta, azul e a radiação UVA criam espécies reativas de oxigênio, que são nocivas a várias organelas celulares, particularmente o DNA mitocondrial. Estas espécies reativas de oxigênio resultam em apoptose, danificando a estrutura e a função celular dos fotorreceptores e epitélio epirretiniano. Os cones e bastonetes apresentam sofrimento oxidativo quando expostos à radiação, com comprimento de onda entre 470 - 490 nm, exigindo a ativação da rodopsina.

Todos os fatores acima descritos levam ao acúmulo de lipofuscina na região macular, com aspecto de drusas moles, confluentes ou não, maiores que 63 micra, sendo considerada uma das primeiras manifestações clínicas da DMRI (Bisht et al., 2010; Oshima et al., 2009; Ratner & Nathans, 2006). A figura 3 ilustra a retina com drusas de coroide; o acúmulo de lipofuscina na membrana de Bruch, comumente encontrada em indivíduos após os 40 anos de idade, faz com que a permeabilidade de substâncias hidrossolúveis do plasma e o transporte de aminoácido diminuam e, conseqüentemente ocorre a redução do fluxo de detritos pelo epitélio pigmentado da retina através desta membrana (Wong & Durnian, 2007).

Existe uma enorme preocupação clínica quando um dos olhos apresenta lesão subfoveal em relação ao desenvolvimento da doença no olho contra lateral. Os fatores de risco para tal acontecimento são em ordem decrescente:

a presença de cinco ou mais drusas, a hiperpigmentação foveal, a hipertensão arterial, a presença de drusas moles (com diâmetro maior que 63 micra). Em cinco anos de doença num dos olhos a incidência do acometimento do olho contra lateral pode variar de 7% quando não existe nenhum dos fatores de risco, a 87% quando temos presentes estes quatro fatores de risco (Chopdar et al., 2003; Farah et al., 2001; Maguire et al., 1997).



Figura 3. Aspecto da retinografia colorida da retina, do olho esquerdo, com drusas de coróide. Serviço de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SP. Fonte: Elaboração própria.

Atualmente, fatores genéticos também estão sendo correlacionados ao desenvolvimento da DMRI, sendo que o principal fator é a substituição de uma base no par do códon 1277 do gene fator H do complemento (CFH). Existem também genes associados à DMRI com menor intensidade como: LOC387715, CFB / C2, VEGF, APOE, CX3CR1 e outros (Almeida et al., 2009; Conley & Naash, 2010; Donoso et al., 2010; Mitchel et al., 2010). Entretanto, existem várias dúvidas sobre o mecanismo de neovascularização nas doenças da retina que ainda não foram completamente explicadas.

Prevenção/diagnóstico

Consultas oftalmológicas regulares em que a propedêutica deve conter a medida da acuidade visual com a melhor correção para longe e perto, biomicroscopia, tonometria, oftalmoscopia indireta e o mapeamento dos escotomas com a Grade de Amsler para realização do diagnóstico diferencial, podem auxiliar na prevenção da DMRI. Na oftalmoscopia indireta é possível observar alterações pigmentares, atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR), roturas traumáticas da coróide, estrias angioides e degeneração miópica (Kaiser et al., 2007; Mitchel et al., 2010)

Atualmente na propedêutica armada, três exames permitem a classificação e o seguimento da DMRI, de forma precisa: a angiografia, a tomografia de coerência óptica (OCT) e a eletrorretinografia focal (Bordon et al., 2008; Glassman et al., 2012). O exame considerado de excelência para diagnóstico e seguimento de DMRI e amplamente realizado pelo SUS é a angiografia com contraste de fluoresceína ou de indocianina verde. Entretanto, devido ao risco de anafilaxia pela administração endovenosa do

contraste, este procedimento é normalmente realizado apenas em ambiente hospitalar. A tomografia de coerência óptica é uma tecnologia relativamente nova, de alto custo, com cobertura apenas pelos planos de saúde particulares, que possui a vantagem de não ser contrastado, apresentando menor risco para o paciente. O exame de eletrorretinografia focal é de acesso restrito aos grandes centros de pesquisa.

Pelo aspecto da angiografia fluorescente, a DMRI pode ser classificada em forma clássica ou seca e forma oculta ou exsudativa.

A figura 4 ilustra a forma clássica ou seca da DMRI, sendo caracterizada por áreas bem demarcadas de hiperfluorescência e que revelam o processo neovascular propriamente dito, aparecem mais intensas nas fases iniciais da angiografia e reaparecem nas fases mais tardias do exame. Esta forma é caracterizada pela presença de drusas e alterações de EPR, membrana de Bruch e coriocapilar; levando à atrofia secundária dos fotorreceptores e perda gradativa da visão.

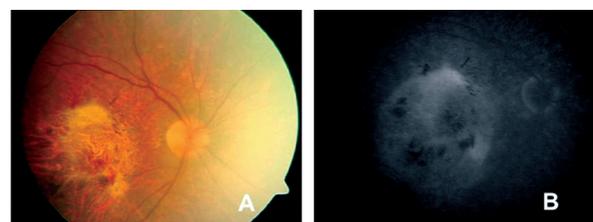


Figura 4. Aspecto da retinografia colorida da retina, do olho direito, com quadro de degeneração macular relacionada à idade clássica ou seca (A) e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente (B). Serviço de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SP. Fonte: Elaboração própria.

A figura 5 ilustra a forma oculta ou exsudativa onde se reconhecem duas formas de lesões: o descolamento fibrovascular de epitélio pigmentar da retina e o vazamento tardio de fonte indeterminada onde as imagens aparecem menos intensas nas fases iniciais do exame e reaparecem nas fases mais tardias. Há o aparecimento de forma não demarcada da membrana neovascular subretiniana, que altera a anatomia macular, incluindo a interface do fotorreceptor-EPR, permitindo o extravasamento de soro e/ou sangue, e levando à perda irreversível dos fotorreceptores adjacentes, com consequente baixa visão.

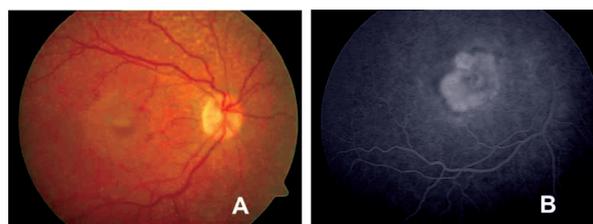


Figura 5. Aspecto da retinografia colorida da retina, do olho direito, com quadro de degeneração macular relacionada à idade oculta ou exsudativa e a imagem correspondente no exame de angiografia fluorescente. Serviço de Oftalmologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SP. Fonte: Elaboração própria.

Serracarbassa (2006) afirma que a prevenção da DMRI tem se demonstrado eficiente pelo uso de antioxidantes obtidos pela ingestão de alimentos ou vitaminas; as substâncias antioxidantes inibem o início da hiperoxidação, sequestrando radicais livres ou quelando íons metálicos, ou seja, protegendo o organismo do estresse oxidativo.

O Age Related Eye Disease Study Research Group (AREDS), demonstrou que a ingestão de uma combinação de vitamina C (500mg), beta caroteno (15mg), vitamina E (400 UI), Zinco (80mg) e Cobre (2 mg), traz benefícios para alguns portadores de DMRI (Torres et al., 2009).

Os pacientes que podem se beneficiar com esse tratamento para a prevenção da DMRI, são aqueles que apresentam: drusas de tamanho intermediário (entre 63 e 125 micra); pelo menos uma drusa grande (maior ou igual a 125 micra); atrofia geográfica não central em um ou ambos os olhos (categoria 3 classificação do AREDS); pacientes que apresentem DMRI avançada ou perda da visão devido à DMRI em um olho (categoria 4 classificação do AREDS). A terapia antioxidante reduz em 25% o risco de progressão para DMRI avançada, onde há membrana neovascular subretiniana ou atrofia geográfica no centro da mácula (Kenneth et al., 2006; Nehemy, 2006; Serracarbassa, 2006).

Considerações sobre as vias de administração de fármacos utilizados para o tratamento da DMRI.

Vias de administração/tecnologia farmacêutica

Para o tratamento de patologias da retina podem ser utilizadas as vias sistêmica, tópica ou periocular, além de técnicas como a utilização de implantes esclerais (biodegradáveis ou não biodegradáveis), a iontoforese e através de sistemas usando micro ou nanopartículas por meio de injeção intravítrea. Sendo assim, abaixo estão descritas as vantagens e desvantagens de cada uma destas vias, para que o clínico possa avaliar o tratamento mais apropriado para as patologias retinianas.

Na administração de fármacos por via sistêmica, deve-se considerar que os níveis satisfatórios intravítreo de um fármaco podem ser conseguidos pela administração de doses elevadas, uma vez que, a barreira hemato-ocular é altamente seletiva. Esta barreira é composta pela barreira hematoaquosa e hematorretiniana. A barreira hematorretiniana, responsável pela baixa absorção dos fármacos administrados por via sistêmica, pode ser dividida em barreira hematorretiniana externa formada, pelo epitélio pigmentado da retina e barreira hematorretiniana interna e aderências intercelulares do endotélio vascular dos capilares retinianos (Anderson et al., 2010; Fialho & Cunha Junior, 2004; Gaudana et al., 2009).

A via tópica de administração de fármaco para patologias da retina, também parece ser ineficaz, uma vez que apresenta uma absorção muito pequena para câmara anterior (1 a 5% da dose administrada) sendo o restante absorvido pela conjuntiva ocular e pela mucosa nasal, atingindo a circulação sanguínea e uma rápida eliminação pela lágrima. A absorção de fármacos pode seguir dois caminhos: a rota corneana (da córnea para o humor aquoso e em seguida, para os tecidos intraoculares) ou a rota não corneana (da conjuntiva para a esclera, em seguida para

a coróide e epitélio pigmentar da retina). Os fármacos, cujas moléculas são lipofílicas e com massa molar menor, penetram com mais facilidade quando utilizados por via tópica. Atualmente existem estudos utilizando o pazopanib, o TG100801 e a mecamilamina, para o tratamento da DMRI, na forma de colírios, pois apresentam propriedades inertes, são pequenos, apresentam estrutura lipofílica, possibilitando a absorção através da membrana celular lipofílica epitelial (transcelular) e entre as células epiteliais (paracelular) (Conley & Naash, 2010; Fialho & Cunha Junior, 2007).

A injeção subconjuntival, subtenoniana, justa escleral posterior ou retrobulbar é utilizada para a administração pela via periocular. Por esta via, conseguem-se concentrações de fármaco na cavidade vítrea superior às vias sistêmica e tópica. A esclera tem permeabilidade semelhante à do estroma corneano e seu alto grau de hidratação facilita o transporte de substâncias hidrossolúveis e usa hipocelularidade. Quanto maior a massa molecular e o raio do soluto, menor a permeabilidade escleral. Entretanto, os principais riscos relacionados a esta técnica são a perfuração do globo ocular, a fibrose dos músculos extraoculares e a endoftalmite. Essa via de administração de fármacos para retina se mostra mais segura em comparação à injeção intravítrea, mas a aderência por parte do paciente ainda é menor (Gaudana et al., 2009; Mello Filho et al., 2010).

Outra via de administração de fármaco que pode ser utilizada é o implante escleral que apresenta a vantagem de aumentar o tempo de ação do fármaco durante o tratamento, sem alterar a transparência do meio ocular, mas depende do procedimento cirúrgico de implantação, o que pode ser considerado uma desvantagem, pois aumenta o risco de descolamento de retina, hemorragias, infecções. Estes sistemas de implantes poliméricos de transporte de drogas têm sido muito estudado e utilizados no que diz respeito aos sistemas de transporte prolongado de droga para os tecidos oculares, podendo ser biodegradáveis ou não biodegradáveis. No implante não biodegradável é necessária a realização de segundo procedimento cirúrgico para serem removidos (Bochot et al., 2011).

O reservatório de implantes biodegradáveis são compostos de polímeros como os poliésteres, a poli(ϵ -caprolactona) (POE), o ácido poli-lático (PLA) e os copolímeros dos ácidos lático e glicólico (PLGA) (Anderson et al., 2010). O reservatório de implantes não biodegradáveis contém um núcleo, onde está o fármaco rodeado por uma membrana semipermeável, composta pelo EVA (polímeros de etileno acetato de vinil ou silicone) ou o PVA (álcool polivinílico), com uma abertura que permite a liberação do fármaco, fazendo com que esta liberação seja mais linear, ou seja, permite a liberação de uma quantidade constante de fármaco por pelo menos um ano (Fialho & Cunha Junior, 2007).

A utilização de micro e nanopartículas, que são polímeros da poli(ϵ -caprolactona) (POE), o ácido poli-lático (PLA), o polimetilmetacrilato (PMMA) e os copolímeros dos ácidos lático e glicólico (PLGA), classificados pelo tamanho, sendo que as micropartículas apresentam tamanho entre 1 – 1000 micrômetros de diâmetro e as nanopartículas com tamanho entre 1 – 1000 nanômetros, e considerando 1000 nanômetros igual a 1 micrômetro, para encapsular

a medicação, permitem um maior controle da liberação da droga. São mais fáceis de serem fabricadas que os lipossomas, podem ser administrados por meio de injeção intravítrea, mas as partículas suspensas podem causar baixa visão após serem injetadas no polo posterior (Short, 2008).

O uso de nanopartículas, utilizando o polipropilenoglicol, em especial o CK30-PEG, é uma ótima opção na terapia gênica das doenças retinianas, tendo boa distribuição pelo tecido, sendo bem tolerado e seguro (Conley & Naash, 2010). Outro exemplo é o uso de copolímeros dos ácidos lático e glicólico (PLGA) na confecção de microesferas utilizado como reservatório para o pegaptanibe sódico e, recentemente, a Genentech/Roche assinou um contrato de parceria com a SurModics para utilizar micropartículas biodegradáveis na liberação controlada do ranibizumabe. Teoricamente o conceito parece ser viável, mas é necessário conseguir estabilidade da droga no processo de fabricação das micropartículas e o maior desafio é incorporar o ranibizumabe na matriz da micropartícula, sem perder a sua atividade funcional numa produção em grande escala (Anderson et al., 2010; Gaudana et al., 2009).

O lipossomo é considerado como um tipo de nanopartícula ou micropartícula sendo uma boa opção para obter-se a liberação controlada de um medicamento e seu tamanho pode variar entre 0,025 micrômetros a 2,5 micrômetros. Formado por uma dupla camada de lipídeos, separados por uma fase aquosa e um componente aquoso interno, proporcionando maiores concentrações de medicamento no vítreo potencializando seu efeito sobre a retina, entretanto, sem causar o efeito tóxico. Os lipossomos podem ser classificados em vesículas multilamelares, vesículas grandes, vesículas unilamelares grandes ou pequenas (Fialho & Cunha Junior, 2007).

Os fármacos lipofílicos ficam ligados à membrana da vesícula, já os fármacos lipofóbicos ficam presos na porção interna do lipossomo. Tecnicamente seu preparo é complexo e quando aplicados no vítreo interferem na sua transparência, causando baixa visão e dificultam a avaliação da retina até por 21 dias. Como exemplo de formulação lipossomal utilizada para o tratamento da DMRI, temos o Visudine[®], cujo fármaco é a verteporfirina, fabricada pela Novartis (EUA) e outro exemplo é o Macugen[®], cujo fármaco é o pegaptanibe sódico (aprovado em dezembro de 2004, pelo Food and Drugs Administration (FDA) para o tratamento de DMRI por injeção intravítrea) (Bochot et al., 2011). Lipossomas PEGlados contendo anticorpo antinucleotídeo resultam numa alta presença, em torno de 30% do total da dose, após duas semanas da injeção intravítrea (Gaudana et al., 2009).

A iontoforese não é um método de liberação de droga, mas um processo que modifica a permeabilidade das células, facilitando a transferência de drogas ionizadas através de membranas biológicas, dependente de uma força eletromotiva, que repele íons de um eletrodo de uma mesma carga fazendo com que eles migrem para um eletrodo com carga oposta (Short, 2008). A iontoforese ocular pode ser dividida em iontoforese corneana e iontoforese transescleral. A técnica de iontoforese transescleral apresenta vantagens, pois apresenta maior área para absorção do medicamento em relação à área da córnea (Dehghan & Mouzam, 2008). O sistema é composto por um aplicador, um eletrodo

dispersivo e um controlador de dose para iontoforese. Na iontoforese, a droga deve estar em estado ionizado e deve ser colocada no eletrodo de mesma carga; o local onde se quer a ação da droga deve estar próximo da região onde foi realizada a aplicação. Esta técnica por ser não invasiva apresenta baixos riscos na sua execução, pode ser repetida quantas vezes forem necessárias e faz com que exista um acúmulo de medicação na úvea e na retina, o que torna esta modalidade terapêutica muito conveniente para o tratamento da DMRI. A vantagem desta técnica é que a absorção sistêmica da droga é muito pequena quando o tratamento é realizado por períodos curtos. Elimina os riscos e o desconforto da realização das injeções intravítreas. Entretanto, existe o risco de queimaduras e choques elétricos quando se utilizam correntes elétricas elevadas e por longos períodos (Anderson et al., 2010; Fialho & Cunha Junior, 2007; Gaudana et al., 2009).

Segundo Pescina et al. (2011), estudos *in vitro* comprovam o transporte de dextran de 40 kD através da esclera pelo sistema de iontoforese. O peso molecular de dextran está próximo do pegaptanibe sódico (50 kD), do ranibizumabe (48 kD) ou do fator derivado do epitélio pigmentado (55 kD) (Pescina et al., 2011).

A via intravítrea de administração de fármacos para o tratamento de doenças retinianas disponibiliza altas doses de solução aquosa ou suspensão do medicamento no vítreo, que chegam de forma eficiente nas células ganglionares e plexiforme interna sem apresentar riscos de efeitos adversos da droga utilizada, relacionada ao aumento da concentração na circulação sanguínea (Mello Filho et al., 2010).

Deve-se ressaltar que os fármacos hidrofílicos, como o ranibizumabe, injetados no vítreo, são eliminados através da hialoide anterior e drenados pelo trabeculado. E que os fármacos lipofílicos, embora tenham maior penetração no tecido retiniano e sejam eliminados pela coróide e esclera, também são eliminados através da hialoide anterior e drenados pelo trabeculado, considerando-se que o período de ação do fármaco depende da sua meia-vida e, normalmente, é necessária a realização de várias aplicações (Anderson et al., 2010).

A injeção intravítrea deve ser realizada a 3,5 mm do limbo no quadrante temporal inferior, utilizando agulha de 31 ou 32 gauge. As principais complicações deste procedimento são a endoftalmite devido a falhas na assepsia; a hemorragia vítrea devido ao trauma causado pela agulha na pars plicata quando a injeção intravítrea é realizada mais anterior do olho; e rupturas retinianas, que podem resultar em descolamento de retina, quando a injeção intravítrea é realizada numa região mais posterior do olho. Existe a descrição de picos de aumento da pressão intraocular pós-injeção intravítrea sendo necessário, às vezes, o controle pressórico através do uso de medicamentos e casos de redução do fluxo sanguíneo retro ocular, levando ao quadro de isquemia (Bochot et al., 2011; Kenneth & Kertes, 2006; Tolentino, 2011)

Normalmente a origem de endoftalmite pós-operatória infecciosa, quando se realiza a injeção intravítrea, está relacionada à flora local da conjuntiva e da pálpebra, justificando medidas profiláticas antibacterianas, como o uso do iodo-povidona tópico a 5%. A limpeza mecânica dos cílios, da pálpebra, e da pele palpebral, com solução

de iodo-povidona 10%, também é recomendada (Bakri et al., 2009)

Já foi demonstrado que em pacientes submetidos à injeção intravítrea de repetição, a flora bacteriana ocular apresenta maior resistência à cefalosporina de terceira e quarta geração, aumentando os riscos de endoftalmite. (KIM et al., 2010) Além disto, a injeção intravítrea, muitas vezes, por falhas técnicas pode resultar em hemorragia vítrea, rasgos retinianos, descolamento de retina, catarata traumática e o desenvolvimento de resistência à droga (Conley & Naash, 2010; Gaudana et al., 2009; Kenneth & Kertes, 2006; Rodrigues et al., 2008). Por outro lado, por estes medicamentos não fazerem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2010), sua cobertura é restrita por parte do Estado e pelas operadoras de saúde, o que muitas vezes, obriga o paciente a acionar o Ministério Público para conseguir estes medicamentos. Entretanto, deve-se ressaltar que o mesmo não ocorre em países desenvolvidos.

Fármacos/estratégias terapêuticas

Além das vias de administração de fármacos, acima descritas, com suas vantagens e desvantagens, devem-se considerar as diversas formas de tratamento da DMRI. Neste contexto, atualmente o principal tratamento para DMRI é a terapia anti-angiogênica, a qual pode ser feita com o uso de fatores de inibição de proliferação vascular (VEGF) pela via de administração intravítrea. Os fármacos de escolha para o tratamento da DMRI na forma oculta são atualmente o pegaptanibe sódico (aprovado em dezembro de 2004, pelo Food and Drugs Administration, FDA, para o tratamento de DMRI por injeção intravítrea), o bevacizumabe (aprovado em dezembro de 2004, pelo FDA, para o tratamento de câncer colo-retal por infusão endovenosa e utilizado para o tratamento de DMRI por injeção intravítrea, mesmo sem a devida liberação pelos órgãos reguladores) e o ranibizumabe (aprovado em junho de 2006 pela FDA, e em 2007, no Brasil para o tratamento de DMRI por injeção intravítrea) (IP et al., 2008; Brasil, 2012). Além dos fármacos acima citados, o uso de corticosteroides como a acetato de triancinolona, acetato de anecortave e a esqualamina, também podem ser uma escolha no tratamento da DMRI (Gaudreault et al., 2007; Ho & Kuo, 2007; Iu & Kwok, 2007).

A terapia antiangiogênica pode ser administrada uni ou bilateralmente tomando-se os cuidados de assepsia, utilizando-se blefarostatos separados, seringas e agulhas separadas para afastar os possíveis quadros infecciosos (Bakri et al., 2009). Para este procedimento, recomenda-se o uso de quinolona de quarta geração, a cada 6 horas, três dias antes; visualização do fundo de olho após a injeção onde a pupila deve ser dilatada, desde que não haja contra-indicações para este fim. A anestesia pode ser tópica, utilizando-se colírio, gel anestésico, ou através de bloqueio peribulbar. Recomenda-se a utilização de frascos novos de colírio para prevenir infecções (Rodrigues et al., 2008).

A associação da terapia antiangiogênica com a terapia fotodinâmica apresenta resultados mais promissores em relação à terapia fotodinâmica isolada (Heier et al., 2006; Husain et al., 2005; Kaiser, 2006; Lucena & Miller, 2000)

Por outro lado, no tratamento da DMRI na forma oculta, ou seja, na forma ativa desta patologia, já foram utilizadas técnicas como a fotocoagulação com laser argônio, cirurgia submacular, translocação de mácula, transplante autólogo do epitélio epiretiniano, protrombose mediada por terapia fotodinâmica com a verteporfirina (PDT), termoterapia transpupilar (TTT) e a termoterapia transpupilar mediada pela indocianina verde (iTTT) (Bressler et al., 2009; Farah et al., 2001; Iu & Kwok, 2007; Santos et al., 2005; Siqueira, 2009)

A fotocoagulação com laser argônio, laser de pulso curto, utilizando miras de tamanho menores, com tempo de exposição menos prolongado e, portanto, maior irradiação retiniana. Como o aumento da temperatura é maior nos tecidos adjacentes, apresenta efeito fototérmico menos específico levando a maior dano dos tecidos subjacentes à lesão e é utilizada nas membranas neovasculares sub-retinianas com localização extrafoveal. O laser tem por função ocluir os neovasos por efeito fototérmico não específico, ou seja, lesa tanto a retina doente, como a retina sadia, e por isso não tem indicação para o tratamento das membranas subfoveais (Nehemy, 2006; Iu & Kwok, 2007)

A remoção da membrana neovascular sub-retiniana e a translocação de mácula são alternativas para correção cirúrgica, mas o alto índice de complicação como, proliferação vítreo retiniana e a hipotonia, associado a resultados pobres em relação ao prognóstico visual desestimulam estas estratégias de tratamento (Yamada et al., 2010)

A terapia fotodinâmica com a verteporfirina (PDT) é realizada em duas etapas. Na primeira, a verteporfirina é injetada por via endovenosa e em seguida é realizada a irradiação à luz num comprimento de onda de 689 nm (Farah et al., 2001; Lucena & Miller, 2000)

A termoterapia transpupilar (TTT) é feita através da fotocoagulação a laser de pulso longo, com laser diodo com comprimento de onda de 810 nm, no espectro vermelho, utilizando miras de tamanho maior, com tempo de exposição prolongado e, portanto, com menor irradiação retiniana. Como o aumento da temperatura dos tecidos adjacentes é discreto, apresenta efeito fototérmico mais específico, levando a menor dano dos tecidos subjacentes à lesão. Atualmente existe uma indicação para um pequeno subgrupo de membrana neovascular, o que restringe em muito esta terapêutica (Iu & Kwok, 2007; Polo et al., 2004).

A termoterapia transpupilar pode ser associada à injeção endovenosa de indocianina, recebe o nome de iTTT, tendo resultados um pouco superiores ao TTT (Nehemy, 2006).

Contudo, Yamada et al. (2010) consideram ainda que não existe um tratamento eficaz para a DMRI na forma clássica. Na tentativa de restabelecer algum tipo de visão útil aos pacientes, existem pesquisas com o uso de próteses retinianas e a cirurgia de translocação de mácula tem sido avaliada, mas considera-se que esses resultados são ainda muito limitados (Wong & Durnian, 2007; Yamada et al., 2010)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o objetivo de avaliar os possíveis efeitos de sofrimento celular causado pelo ranibizumabe e com

o intuito de provar a sua segurança para uso em seres humanos, em nossos estudos avaliamos o sofrimento celular do tecido retiniano normal de coelhos albinos após a administração intravítrea e a citotoxicidade em fibroblastos murinos para determinar a IC₅₀ e IC₁₀.

A análise histológica do tecido retiniano indicou que a administração intravítrea do ranibizumabe não causou sofrimento ou morte celular no ensaio in vivo; e nos ensaios in vitro só foi possível a determinação da IC10. Observamos que o ranibizumabe mostrou-se seguro para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade (Guimarães et al., 2011; Guimarães, 2011) e acreditamos que o desenvolvimento de formas de liberação lenta desta droga poderá gerar economia em relação ao custo do tratamento e reduzir o risco da realização repetida da injeção intravítrea.

Concluimos com esta revisão sobre as doenças oftalmológicas relacionadas ao envelhecimento, que DMRI é considerada uma doença contemporânea, devido ao aumento de tempo de vida da população mundial, causando diminuição significativa da qualidade de vida das pessoas pela perda da visão necessária à realização de atividades básicas do dia-a-dia. O investimento em pesquisa na prevenção e no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), por parte do poder público é essencial. Considerando-se que o uso da terapia antiangiogênica na DMRI parece ser, na atualidade, o tratamento mais eficaz devido a sua alta especificidade, pois atua de forma direta no desequilíbrio entre os fatores pró e antiangiogênicos, sugerimos novos estudos que permitam avaliar a inclusão destes medicamentos na RENAME.

ABSTRACT

Therapeutic alternatives for the treatment of age-related macular degeneration: a public health challenge

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of reduced work capacity due to the loss of central vision and progression to legal blindness, with the subsequent impedance of basic activities such as reading, writing, cooking, driving and recognizing faces. The incidence of AMD has increased significantly in recent years and many questions remain regarding the most appropriate form of treatment. The aim of the present review was to address the pathophysiology of AMD and discuss difficulties in treating the disease, primarily with regard to drug administration routes and the choice of clinical procedure. The use of anti-angiogenic therapy seems to be the most effective treatment for AMD due to its high specificity, acting directly on the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors. However, current evidence indicates that the major challenge for public health remains the prevention and early diagnosis of AMD.

Keywords: Macular degeneration. Cell death. Effects of drugs. Growth inhibitors. Cell death and ranibizumab.

REFERÊNCIAS

Almeida LNF, Carolino RM, Sperandio DC, Nehemy MB, De Marco LA The role of molecular genetic factors

in age-related macular degeneration. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(4):567-72.

Anderson OA, Bainbridg JWB, Shima DT. Delivery of anti-angiogenic molecular therapies for retinal disease. Drug Discov Today. 2010;15(7/8):272-82.

Bakri SJ, Risco M, Edwards AO, Pulido JS. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. Am J Ophthalmol. 2009;148(1):66-9.

Bisht M, Dhasmana DC, Bist SS. Angiogenesis: future of pharmacological modulation. Indian J Pharmacol. 2010;42(1):2-8.

Bochot A, Lajavardi L, Camelo S, Bourges JL, Behar-Cohen F, de Kozak Y, Fattal E. Potentiel des liposomes pour l'injection intravitréenne de molécules thérapeutiques. Ann Pharm Fr. 2011;69(2):100-7.

Bordon AF, Oshima A, Guia TA, Calucci D, Sallum JMF, Farah ME. Avaliação da tomografia de coerência óptica em pacientes portadores de degeneração macular relacionada à idade tratada com terapia fotodinâmica com verteporfirina. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(6):799-804.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 250 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ranibizumabe para

Degeneração Macular Relacionada à Idade. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 24, 2012.

Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2009;127(1):13-21.

Bruni LF, Cruz AAV. Sentido cromático: tipos de defeitos e testes de avaliação clínica. Arq Bras Oftalmol. 2006;69(5):766-75.

Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. BMJ. 2003; 326(7387):485-8.

Conley SM, Naash MI. Nanoparticles for retinal gene therapy. Prog Retin Eye Res. 2010; 25(5):376-97.

Cypel MC, Palácio G, Dantas PEC, Lottenberg CL, Belfort Jr R, Achados oculares em pacientes com mais de 99 anos. Arq Bras Oftalmol. 2006;69(5):665-9.

Damico FM. Angiogênese e doenças da retina. Arq Bras Oftalmol. 2007;70(3):547-53.

Dehghan M, Mouzam M. Advances in iontophoresis for drug delivery. Int J Health Res. 2008;1(3):115-27.

- Donoso LA, Vrabec T, Kuivaniemi H. The role of complement factor H in age-related macular degeneration: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):227-46.
- Farah ME, Oshima A, Costa RA, Sallum JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64(6):583-8.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-70.
- Fialho SL, Cunha Junior AS. Iontoforese no transporte ocular de drogas. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(5):839-45.
- Fialho SL, Cunha Junior AS. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(1):173-9.
- Fletcher EC, Lade RJ, Adewoyin T, Chong NV. Computerized model of cost-utility analysis for treatment of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2192-8.
- Funk M, Karl D, Georgopoulos M, Benesch T, Sacu S, Polak K, Zlabinger GJ, Schmidt-Erfurth U. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2393-99.
- Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res*. 2009;26(5):1197-216.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):726-33.
- Giatti L, Barreto SM. Saúde, trabalho e envelhecimento no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003;19(3):759-71.
- Glassman AR, Stockdale CR, Beck RW, Baker C, Bressler NM. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Evaluation of masking study participants to intravitreal injections in a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2):190-4.
- Guimarães HC, ESteves-Pedro NM, Santos NB, Lopes PS, Gerenutti M. Avaliação da segurança do ranibizumabe utilizando ensaios biológicos in vivo e in vitro. In: 36º Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo; 2011; Campo Grande, MS: SBRV; 2011.
- Guimarães H. Avaliação da segurança do ranibizumabe utilizando ensaios biológicos In Vivo e In Vitro. [Dissertação]. Sorocaba: Mestrado em Ciências Farmacêuticas: UNISO; 2011.
- Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY, Kim RY; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1532-42.
- Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(7-8):1349-57.
- Husain D, Kim I, Gauthier D, Lane AM, Tsilimbaris MK, Ezra E, Connolly EJ, Michaud N, Gragoudas ES, O'Neill CA, Beyer JC, Miller JW. Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):509-16.
- Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1837-46.
- Iu LP, Kwok AK. An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration. *Hong Kong Med J*. 2007;13(6):460-70.
- Javitt JC, Zhou Z, Willke RJ. Association between vision loss and higher medical care cost in medicare beneficiaries costs are greater for those with progressive vision loss. *Ophthalmology*. 2007;114(2):238-45.
- 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.
- Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):660-8.
- Kenneth TE, Kertes PJ. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):451-66.
- Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term Intraocular Pressure Changes Immediately After Intravitreal Injections of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):930-4.
- Lucena EG, Miller JW. Benzoporphyrin (Verteporfin) photodinâmico therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(6):511-8.
- Maguire MG, Alexander J, Fine SL. Degeneration Prevention Trial (CAPT) Research Group†Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:741-7.
- Marback RF, Maia OO Jr, Morais FB, Takahashi WY. Quality of life in patients with age-related macular degeneration with monocular and binocular legal blindness. *Clinics*. 2007;62(5):573-8.

- Mello Filho PAA, Maia M; Eduardo Buchelle Rodrigues EB, Farah ME. Farmacologia ocular aplicada no tratamento de doenças do vítreo, retina e coróide. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(3):294-9.
- Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):2-13.
- Nehemy MB. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(6):955-8.
- Oshima A, Berezovsky A, Salomão RS, Sacai PY, Costa RA, Bordon AF, Farah ME. Avaliação da função macular por eletrorretinografia focal e por angiofluoresceinografia em pacientes com degeneração macular relacionada à idade neovascular submetidos à terapia fotodinâmica com verteporfirina. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(1):23-7.
- Pescina S, Padula C, Santi P, Nicoli S. Effect of formulation factors on trans-scleral iontophoretic and post-iontophoretic transports of a kDa dextran in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2011;42(5):503-8.
- Polo J, Bastos CA, Siqueira AL, Moreira LB, Moreira CA. Satisfação do paciente com degeneração macular relacionada à idade após terapia térmica transpupilar. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(2):255-8.
- Ratner A, Nathans J. Macular degeneration: recent advances and therapeutic opportunities. *Neuroscience.* 2006;7:860-72.
- Regatieri C, Rodrigues E, Melo G, Maia M, Farah ME. Anticorpos monoclonais em oftalmologia: realidades e perspectivas para retina e vítreo. [Internet]. *Retina & Vítreo.* 2010;(21):5-10. [citado 2012 jul. 16]. Disponível em: http://www.universovisual.com.br/publisher/preview.php?edicao=0210&id_mat=4347.
- Rodrigues EB, Maia M, Penha FM, Dib E, Bordon AF, Magalhães Júnior O, Farah ME. Técnica para injeção intravítrea de drogas no tratamento de doenças vitreoretinianas. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6):902-7.
- Santos LPF, Diniz JR, Leão ACS, Sena MF. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(2):229-33.
- Serracarbassa PD. Vitaminas e antioxidantes na degeneração macular relacionada à idade. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(3):443-5.
- Short BG. Safety evaluation of ocular drug delivery formulations: techniques and practical considerations. *Toxicol Pathol.* 2008;36(1):49-62.
- Siqueira RC. Transplante Autólogo do epitélio pigmentado da retina na degeneração macular relacionada com a idade. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(1):123-30.
- Stefánsson E, Geirsdóttir A, Sigurdsson H. Metabolic physiology in age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2010;30(1):72-80.
- Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(2):95-113.
- Torres RJA, Maia M, Muccioli C, Winter G, Souza GK, Pasqualotto LR, Luchini A, Prêcoma DB. Fatores modificáveis de degeneração macular relacionada a idade. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(3):406-12.
- Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(3):548-54.
- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:514-20.
- Wong D, Durnian JM. Surgical treatment of age-related macular degeneration: will there be a role in the future? *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(2):167-73.
- Yamada Y, Miyamura N, Suzuma K, Kitaoka T. Long-term follow-up of full macular translocation for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):453-7.
- Yang XL. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol.* 2004;73(2):127-50.

Recebido em 25 de setembro de 2012

Aceito para publicação em 13 de fevereiro de 2013