

## DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE: TERAPIAS ANTI-VEGF E AS NOVAS FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS

DOI: 10.5281/zenodo.18091431

*Fernanda Cristina Galerani Gualtieri Parpinelli*

### RESUMO

**Introdução:** A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira legal irreversível em indivíduos idosos nos países desenvolvidos, resultante de processos degenerativos progressivos que acometem a mácula. A doença apresenta duas formas clínicas distintas: a forma seca (atrófica), mais prevalente, e a forma úmida (exsudativa), responsável pela maior parte das perdas visuais graves. O avanço no entendimento da fisiopatologia, envolvendo disfunção do epitélio pigmentar da retina, estresse oxidativo e ativação crônica do sistema complemento, tem impulsionado o desenvolvimento de terapias-alvo inovadoras.

**Objetivo:** Revisar criticamente os mecanismos fisiopatológicos da DMRI, analisar os avanços terapêuticos consolidados e emergentes e discutir as novas fronteiras no tratamento da doença, com ênfase nas terapias anti-VEGF, na inibição do complemento para a forma atrófica e nas abordagens de terapia gênica.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

publicações indexadas nas bases PubMed, Scielo, LILACS e Scopus, além de diretrizes oficiais de sociedades científicas nacionais e internacionais. Foram incluídos ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas publicados entre 2020 e 2025, com foco nos avanços terapêuticos e nas implicações clínicas contemporâneas da DMRI.

**Resultados:** As terapias anti-VEGF consolidaram-se como padrão-ouro para o tratamento da DMRI exsudativa, proporcionando estabilização e ganho de acuidade visual. Estratégias voltadas à redução da carga terapêutica, como agentes de longa duração, dispositivos de liberação prolongada e terapia gênica, demonstram resultados promissores. Para a DMRI atrófica, a inibição do complemento representa a primeira abordagem farmacológica eficaz capaz de reduzir a progressão da atrofia geográfica em ensaios clínicos de grande escala.

**Conclusão:** O manejo da DMRI evolui para um modelo de medicina de precisão, que integra diagnóstico precoce, monitoramento avançado por imagem e terapias direcionadas. A incorporação de tratamentos duráveis e o surgimento de opções para a forma atrófica sinalizam uma mudança de paradigma, com impacto potencial na redução da cegueira associada ao envelhecimento.

**Palavras-chave:** Degeneração macular relacionada à idade; Anti-VEGF; Retina; Terapia gênica; Sistema complemento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible legal blindness in elderly individuals in developed countries, resulting from progressive degenerative processes affecting the macula. The

# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

disease presents two distinct clinical forms: the dry (atrophic) form, which is more prevalent, and the wet (exudative) form, responsible for the majority of severe vision loss. Advances in the understanding of its pathophysiology— involving retinal pigment epithelium dysfunction, oxidative stress, and chronic activation of the complement system—have driven the development of innovative targeted therapies.

**Objective:** To critically review the pathophysiological mechanisms of AMD, analyze consolidated and emerging therapeutic advances, and discuss new frontiers in disease treatment, emphasizing anti-VEGF therapies, complement inhibition for the atrophic form, and gene therapy approaches.

**Methods:** This is a narrative literature review based on publications indexed in PubMed, SciELO, LILACS, and Scopus, as well as official guidelines from national and international scientific societies. Clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews published between 2020 and 2025 were included, focusing on therapeutic advances and the contemporary clinical implications of AMD.

**Results:** Anti-VEGF therapies have established themselves as the gold standard for treating exudative AMD, providing stabilization and gain in visual acuity. Strategies aimed at reducing the treatment burden, such as long-acting agents, sustained-release devices, and gene therapy, demonstrate promising results. For atrophic AMD, complement inhibition represents the first effective pharmacological approach capable of reducing the progression of geographic atrophy in large-scale clinical trials.

**Conclusion:** The management of AMD is evolving toward a precision medicine model that integrates early diagnosis, advanced imaging monitoring, and targeted therapies. The incorporation of durable treatments

and the emergence of options for the atrophic form signal a paradigm shift, with a potential impact on reducing blindness associated with aging.

**Keywords:** Age-related macular degeneration; Anti-VEGF; Retina; Gene therapy; Complement system.

## 1. INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença neurodegenerativa crônica que acomete a região central da retina, responsável pela visão de alta resolução e pela percepção de cores. Representa a principal causa de cegueira legal irreversível em indivíduos com mais de 60 anos nos países desenvolvidos, configurando um importante problema de saúde pública em um contexto global de envelhecimento populacional.

Estima-se que mais de 200 milhões de pessoas sejam afetadas pela DMRI em todo o mundo, com projeções que indicam crescimento expressivo dessa prevalência nas próximas décadas. A doença é classificada em duas formas clínicas: a forma seca (atrófica), caracterizada pela progressão lenta e perda gradual da função visual, e a forma úmida (exsudativa), menos frequente, porém associada à neovascularização coroideana e à perda visual rápida e severa.

O advento das terapias anti-VEGF revolucionou o tratamento da DMRI exsudativa, alterando significativamente seu prognóstico funcional. No entanto, a necessidade de injeções intravítreas frequentes impõe elevada carga terapêutica aos pacientes e aos sistemas de saúde. Paralelamente, a

forma atrófica da DMRI permaneceu, por décadas, sem opções terapêuticas farmacológicas eficazes.

Diante desse cenário, a busca por estratégias terapêuticas mais duráveis para a DMRI exsudativa e o desenvolvimento de tratamentos direcionados à fisiopatologia inflamatória da DMRI atrófica, como os inibidores do complemento, definem as novas fronteiras da oftalmologia contemporânea.

## 2. METODOLOGIA

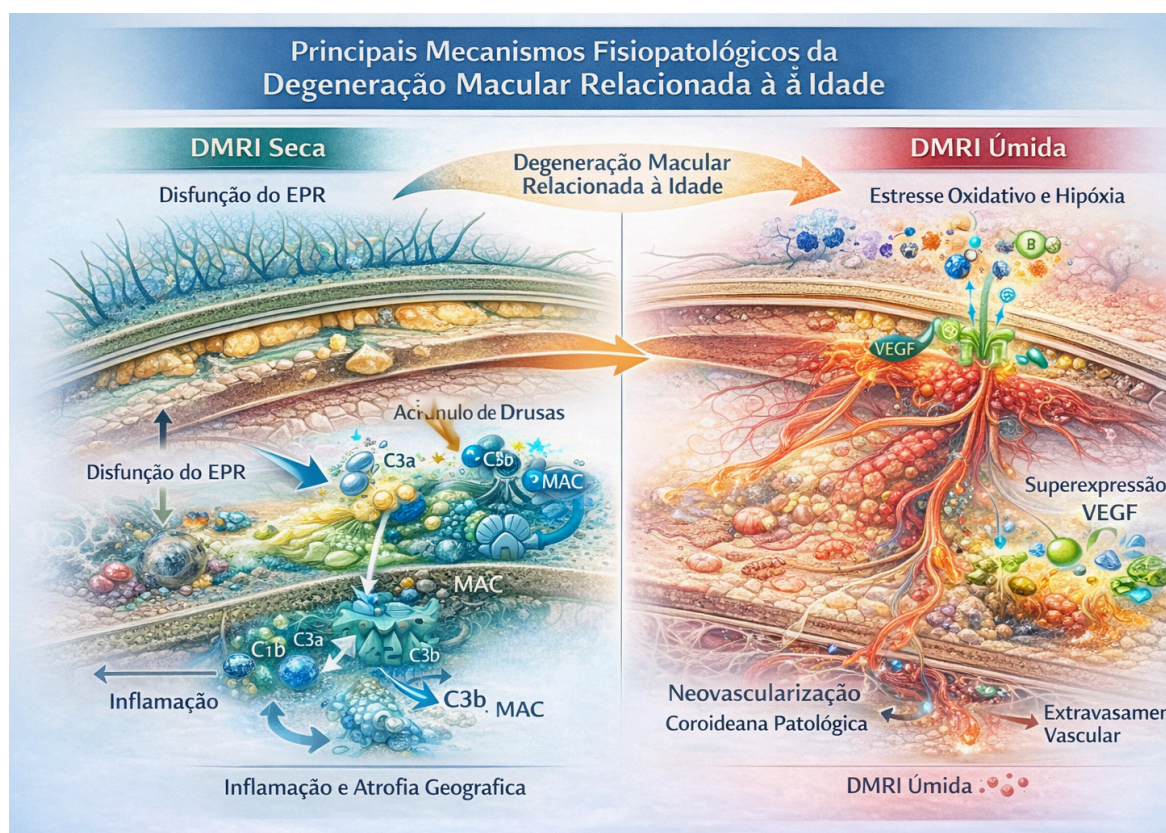
Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida entre setembro de 2024 e março de 2025, com o objetivo de sintetizar criticamente os avanços fisiopatológicos e terapêuticos relacionados à degeneração macular relacionada à idade.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, LILACS e Scopus, utilizando descritores controlados e termos livres, incluindo: *age-related macular degeneration*, *anti-VEGF*, *gene therapy*, *complement inhibition* e *retinal diseases*, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas publicadas entre 2020 e 2025, provenientes de organizações científicas reconhecidas, como a American Academy of Ophthalmology (AAO), National Institutes of Health (NIH) e o Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO). A seleção dos estudos priorizou relevância clínica, impacto científico e aplicabilidade prática.

Por tratar-se de uma revisão narrativa, não foi adotado protocolo PRISMA nem realizada avaliação formal de risco de viés, privilegiando-se a análise crítica e integrativa da literatura de maior impacto.

### 3. FISIOPATOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO



**Figura 1.** Principais mecanismos fisiopatológicos da degeneração macular relacionada à idade

#### 3.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

A degeneração macular relacionada à idade apresenta forte associação com o envelhecimento populacional, sendo sua prevalência progressivamente maior após a sexta década de vida. Fatores genéticos e ambientais interagem de

forma complexa na gênese da doença, determinando susceptibilidade individual e velocidade de progressão.

Entre os principais fatores de risco modificáveis destacam-se o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade e dietas pobres em antioxidantes. Do ponto de vista genético, variantes associadas aos genes *CFH*, *ARMS2* e *HTRA1* têm sido consistentemente implicadas no aumento do risco para desenvolvimento e progressão da DMRI, reforçando o papel central da inflamação crônica e da ativação do sistema complemento na fisiopatologia da doença. Estudos epidemiológicos demonstram maior prevalência em populações caucasianas e discreta predominância no sexo feminino.

### **3.2. Bases Fisiopatológicas da DMRI**

A DMRI é resultante de um processo degenerativo multifatorial que envolve disfunção progressiva do epitélio pigmentar da retina (EPR), acúmulo de lipofuscina e formação de drusas sob a membrana de Bruch. Esses eventos refletem alterações no metabolismo celular, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo persistente.

A inflamação crônica de baixo grau, mediada principalmente pela ativação desregulada do sistema complemento, desempenha papel central na progressão da doença. A deposição de componentes do complemento nas drusas e no EPR promove dano tecidual cumulativo, culminando em atrofia geográfica na forma seca avançada.

Na forma exsudativa da DMRI, a hipóxia tecidual e o estresse oxidativo induzem a superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular

(VEGF), desencadeando neovascularização coroideana patológica. Esses neovasos são estruturalmente imaturos, altamente permeáveis e responsáveis pelo extravasamento de fluido, hemorragia e rápida perda da acuidade visual.

### **3.3. Diagnóstico Clínico e Métodos de Imagem**

O diagnóstico da DMRI baseia-se na avaliação clínica detalhada, complementada por métodos avançados de imagem. A fundoscopia permite a identificação inicial de drusas, alterações pigmentares e sinais de neovascularização.

A tomografia de coerência óptica (OCT) é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico e monitoramento da DMRI, possibilitando a detecção precisa de fluido intra e sub-retiniano, espessamento retiniano e atrofia do EPR. A OCT-angiografia (OCT-A) emergiu como uma ferramenta não invasiva capaz de identificar neovasos coroideanos precoces, mesmo na ausência de exsudação clínica, permitindo diagnóstico mais precoce e acompanhamento mais refinado da resposta terapêutica.

## **4. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS ATUAIS E EMERGENTES**

Comparação das principais terapias disponíveis e emergentes para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, incluindo indicações clínicas, mecanismos de ação, benefícios terapêuticos e limitações associadas. Observa-se a consolidação dos agentes anti-VEGF como padrão-ouro para a forma exsudativa e o surgimento de terapias direcionadas à via do complemento para a forma atrófica.



# REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

**Tabela 1. Principais terapias atuais e emergentes na degeneração macular relacionada à idade (DMRI)**

<b>Forma Clínica</b>	<b>Marcadores Fisiopatológicos</b>	<b>Manifestações e Impacto Visual</b>	<b>Abordagem Terapêutica (Atuais e Emergentes)</b>
<b>DMRI Seca (Atrófica)</b>	<b>Acúmulo de drusas; disfunção do epitélio pigmentar da retina (EPR); ativação do sistema complemento.</b>	<b>Perda gradual da visão central; escotomas; pode evoluir para Atrofia Geográfica (AG).</b>	<b>Suplementação (AREDS2); Inibidores do Complemento (ex: Pegcetacoplane) ; Terapias antioxidantes.</b>
<b>DMRI Úmida (Exsudativa)</b>	<b>Neovascularização coroidal (NVC) mediada por níveis elevados de VEGF.</b>	<b>Perda visual súbita e grave; metamorfopsia (distorção da imagem); edema e hemorragia macular.</b>	<b>Padrão-ouro: Injeções intravítreas de Anti-VEGF (Ranibizumabe, Aflibercept, Faricimabe).</b>

<b>Formas Avançadas</b>	<b>Atrofia severa do EPR e fotorreceptores; fibrose sub-retiniana (cicatriz disciforme).</b>	<b>Cegueira legal irreversível; perda total da autonomia para leitura e reconhecimento facial.</b>	<b>Reabilitação visual; auxílios ópticos; Terapia Gênica (em estudo para durabilidade).</b>
-----------------------------	--	--	---

#### **4.1. Manejo da DMRI Seca: Suplementação e Inibição do Complemento**

O manejo da DMRI seca nas fases iniciais e intermediárias baseia-se, principalmente, em medidas preventivas e na suplementação nutricional. A formulação AREDS demonstrou redução do risco de progressão para formas avançadas da doença em pacientes selecionados, embora não reverta alterações já estabelecidas.

Para a atrofia geográfica, forma avançada da DMRI seca, a inibição do sistema complemento representa o primeiro avanço terapêutico farmacológico efetivo. Ensaios clínicos de grande escala demonstraram que agentes como o pegcetacoplan e o avacincaptad pegol são capazes de reduzir significativamente a taxa de progressão da atrofia, marcando uma mudança paradigmática no tratamento da forma atrófica da doença.

#### **4.2. Terapias Anti-vegf: o Padrão-ouro para a DMRI Exsudativa**

As terapias anti-VEGF revolucionaram o manejo da DMRI exsudativa, permitindo estabilização visual na maioria dos pacientes e ganho funcional

significativo em uma parcela relevante. Esses agentes atuam bloqueando a ação do VEGF, principal mediador da neovascularização patológica.

Os principais fármacos utilizados incluem o ranibizumabe e o bevacizumabe (este último amplamente utilizado de forma off-label), além do aflibercepte, que atua como um receptor isca com afinidade ampliada para diferentes isoformas do VEGF.

Mais recentemente, o faricimabe, um agente de dupla ação que inibe simultaneamente o VEGF e a angiopoietina-2, demonstrou eficácia clínica semelhante aos agentes tradicionais, com a vantagem de permitir intervalos mais longos entre as aplicações, reduzindo a carga terapêutica.

#### **4.3. Novas Perspectivas Terapêuticas**

O avanço da biotecnologia tem direcionado esforços para o desenvolvimento de estratégias capazes de reduzir a dependência de injeções intravítreas frequentes e ampliar a sustentabilidade do tratamento.

A terapia gênica, utilizando vetores virais adenoassociados, visa induzir a produção endógena e contínua de proteínas anti-VEGF pelas próprias células oculares, representando uma potencial mudança de paradigma no tratamento da DMRI exsudativa. Paralelamente, dispositivos de liberação prolongada, como o *Port Delivery System*, permitem a liberação controlada de anti-VEGF por períodos prolongados, reduzindo significativamente o número de intervenções.

Além disso, terapias celulares baseadas em células-tronco derivadas do epitélio pigmentar da retina vêm sendo investigadas como abordagens regenerativas de longo prazo, especialmente para casos avançados de atrofia.

## 5. DISCUSSÃO

O manejo da degeneração macular relacionada à idade sofreu uma transformação profunda nas últimas duas décadas, particularmente com a introdução das terapias anti-VEGF para a forma exsudativa. Esses agentes alteraram de maneira significativa o prognóstico visual de uma doença anteriormente associada à perda visual rápida e irreversível, consolidando-se como um dos maiores avanços terapêuticos da oftalmologia moderna.

Entretanto, apesar da eficácia clínica amplamente demonstrada, a elevada carga terapêutica imposta pelo regime de injeções intravítreas frequentes permanece como um dos principais desafios no cuidado longitudinal desses pacientes. Protocolos como *treat-and-extend* e o desenvolvimento de agentes de ação prolongada, a exemplo do faricimabe, representam estratégias eficazes para reduzir o número de aplicações sem comprometer os desfechos visuais, mas ainda não eliminam completamente a dependência de intervenções repetidas.

Nesse contexto, as abordagens voltadas à sustentabilidade terapêutica ganham protagonismo. A terapia gênica desponta como uma alternativa promissora ao permitir a expressão endógena e contínua de proteínas anti-VEGF, potencialmente reduzindo a necessidade de aplicações intravítreas recorrentes. No entanto, questões relacionadas à segurança a longo prazo, ao

controle da expressão gênica e ao custo-benefício dessas tecnologias ainda demandam investigação robusta antes de sua incorporação ampla na prática clínica.

Paralelamente, o surgimento dos inibidores do complemento para o tratamento da atrofia geográfica representa um marco histórico no manejo da DMRI seca, uma vez que, até recentemente, não havia qualquer opção farmacológica capaz de modificar a história natural dessa forma da doença. Ao direcionar o tratamento para a via inflamatória mediada pelo sistema complemento, essas terapias reforçam o caráter multifatorial da DMRI e inauguram uma nova era de tratamentos baseados em alvos fisiopatológicos específicos. Ainda assim, a redução da progressão da atrofia, embora estatisticamente significativa, é parcial, o que ressalta a necessidade de estratégias combinadas e de diagnóstico cada vez mais precoce.

Outro aspecto crítico diz respeito à equidade no acesso às terapias inovadoras. O alto custo associado a agentes de última geração, dispositivos implantáveis e terapias gênicas impõe desafios substanciais aos sistemas públicos de saúde, especialmente em países de renda média. A incorporação dessas tecnologias requer avaliação criteriosa de custo-efetividade, além de políticas públicas que garantam acesso sustentável sem comprometer a viabilidade do sistema de saúde.

Por fim, o avanço das tecnologias de imagem, como a OCT de alta resolução e a OCT-angiografia, aliado ao uso emergente da inteligência artificial para análise automatizada de dados retinianos, tende a aprimorar o diagnóstico precoce, a estratificação de risco e a personalização do tratamento,

reforçando a transição para um modelo de medicina de precisão na oftalmologia.

## 6. CONCLUSÃO

A degeneração macular relacionada à idade constitui uma condição crônica, progressiva e multifatorial, com impacto expressivo na qualidade de vida da população idosa e nos sistemas de saúde em escala global. As terapias anti-VEGF consolidaram-se como o padrão-ouro para o tratamento da forma exsudativa, promovendo estabilização e, em muitos casos, melhora da acuidade visual.

As novas fronteiras terapêuticas da DMRI delineiam um futuro promissor sustentado por duas vertentes principais: a busca por tratamentos mais duráveis para a forma exsudativa, por meio de agentes de longa duração, dispositivos de liberação prolongada e terapia gênica; e o advento dos inibidores do complemento para a forma atrófica, representando a primeira intervenção farmacológica capaz de modificar a progressão da atrofia geográfica.

A consolidação desses avanços dependerá do fortalecimento da pesquisa translacional, do acompanhamento rigoroso de segurança e efetividade a longo prazo e da implementação de políticas públicas que assegurem acesso equitativo às novas tecnologias. A integração entre diagnóstico precoce, monitoramento avançado por imagem e terapias direcionadas configura o caminho para a redução da cegueira associada ao envelhecimento e para a evolução do cuidado oftalmológico baseado em medicina de precisão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. **World report on vision**. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. American Academy of Ophthalmology. **Age-related macular degeneration preferred practice pattern**. San Francisco: AAO; 2023.
3. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. **Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da degeneração macular relacionada à idade**. São Paulo: CBO; 2024.
4. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. **Efficacy, durability, and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE)**. Lancet. 2023;401(10386):1041–1052.
5. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. **Randomized, double-masked trial of ranibizumab versus aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: five-year outcomes**. Ophthalmology. 2023;130(5):451–460.
6. Campbell J, Almony A, Busbee B, et al. **Real-world outcomes of treat-and-extend regimens with anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration**. Ophthalmol Retina. 2024;8(1):20–33.
7. Singh RP, Shah AR, Braun A, et al. **Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular**

**degeneration.** N Engl J Med. 2023;389(15):1425–1437.

8. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. **C5 inhibition with avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (GATHER2).** Ophthalmology. 2023;130(10):1107–1117.
9. Kourlas H, Abrams M. **Gene therapy and complement inhibition in age-related macular degeneration: emerging therapeutic frontiers.** Retina Today. 2024;24(4):112–123.
10. National Institutes of Health. **Advances in gene therapy for retinal diseases.** Bethesda: National Eye Institute; 2024.
11. Khanani AM, Callanan D, Dreyer R, et al. **Port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: phase 3 ARCHWAY trial results.** Ophthalmology. 2023;130(6):724–735.
12. Kramer M, Sim DA, Tufail A. **Advances in retinal imaging and artificial intelligence for early detection of age-related macular degeneration.** Br J Ophthalmol. 2024;109(2):145–152.
13. Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, et al. **Clinical classification of age-related macular degeneration.** Ophthalmology. 2013;120(4):844–851.
14. Wong WL, Su X, Li X, et al. **Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and**



# REVISTA TÓPICOS

---

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

**2040.** Lancet Glob Health. 2014;2(2):e106–e116.