



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Cátia Filipa Marques da Silva

**TRATAMENTO DA DEGENERESCÊNCIA
MACULAR DA IDADE: PASSADO, PRESENTE E FUTURO**

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmácia – Especialização em
Farmacoterapia Aplicada – orientada pela Doutora Rosa Fernandes e coorientada pela Dra.
Beatriz Martins e Prof. Doutora Sofia Viana e apresentada à Escola Superior de
Tecnologia da Saúde do Politécnico de Coimbra.

Setembro de 2025



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Cátia Filipa Marques da Silva

**TRATAMENTO DA DEGENERESCÊNCIA
MACULAR DA IDADE: PASSADO, PRESENTE E FUTURO**

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmácia – Especialização em
Farmacoterapia Aplicada – orientada pela Doutora Rosa Fernandes e coorientada pela Dra.
Beatriz Martins e Prof. Doutora Sofia Viana e apresentada à Escola Superior de
Tecnologia da Saúde do Politécnico de Coimbra.

Setembro de 2025

Agradecimentos

Agradeço, à minha orientadora, Doutora Rosa Fernandes e coorientadoras Dra. Beatriz Martins e Prof. Doutora Sofia Viana, por aceitarem orientar-me neste desafio. Um especial agradecimento à Doutora Rosa Fernandes, pelo acompanhamento, orientação atenciosa, paciência, compreensão, pelas sugestões sempre pertinentes e o apoio constante ao longo desta jornada.

À minha família, pelo amor, paciência e incentivo em todos os momentos. Apesar de todos os obstáculos a nível pessoal, que surgiram durante esta jornada, os meus pais sempre estiveram ao meu lado e ajudaram no que podiam.

À minha avó que sempre teve orgulho em mim e que durante esta jornada se tornou uma memória reconfortante.

E a todos os amigos que, de alguma forma, estiveram ao meu lado durante esta caminhada e me motivaram a continuar, o meu sincero agradecimento.

Suporte

Este trabalho contou com o apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) para o apoio financeiro à unidade de pesquisa CIBB (UIDB/04539/2025 e UIDP/04539/2025).



Resumo

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma das principais causas de perda visual irreversível na população idosa, com impacto significativo na autonomia, qualidade de vida e nos sistemas de saúde. Nas últimas décadas, registaram-se avanços relevantes na compreensão da fisiopatologia e no tratamento desta doença multifatorial. Esta revisão tem como objetivo oferecer uma visão abrangente da evolução terapêutica da DMI, destacando as principais abordagens atualmente disponíveis e perspectivas promissoras para o futuro.

Historicamente, as opções terapêuticas para a DMI eram limitadas e pouco eficazes na contenção da progressão da doença. A introdução dos agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) constituiu um marco no tratamento da forma neovascular da DMI, traduzindo-se em melhorias significativas na acuidade visual. No entanto, a necessidade de injeções intravítreas frequentes, os custos elevados e a resposta variável entre os doentes permanecem como desafios consideráveis. Acresce que, até ao momento, não existem tratamentos curativos para a atrofia geográfica, forma avançada da DMI seca, apenas terapias que podem retardar a sua progressão e ajudar a controlar a doença.

Este trabalho revê as terapias farmacológicas atualmente aprovadas, assim como os tratamentos em investigação clínica e pré-clínica. Entre as estratégias emergentes, destacam-se a terapia génica mediada por vetores virais e as terapias celulares, especialmente aquelas que utilizam células do epitélio pigmentado da retina (EPR) derivadas de *induced pluripotent stem cells* (iPSC). Estas abordagens visam não apenas travar a progressão da doença, mas também restaurar a função retiniana comprometida, com potencial aplicação nas formas neovascular e atrófica.

Apesar do grande potencial destas terapias inovadoras, a sua translação para a prática clínica exigirá evidência robusta quanto à sua segurança, eficácia e custo-benefício a longo prazo.

Em conclusão, embora persistam desafios significativos, o panorama terapêutico da DMI encontra-se em rápida evolução. As intervenções emergentes poderão oferecer opções mais eficazes, duradouras e personalizadas, com potencial para redefinir os cuidados prestados e melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes.

Palavras-chave: Degenerescência macular da idade; terapias emergentes; anti-VEGF; terapia génica; terapia celular; retina.

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of irreversible vision loss in the elderly population, with a significant impact on autonomy, quality of life, and healthcare systems. In recent decades, there have been significant advances in understanding the pathophysiology and treatment of this multifactorial disease. This review aims to provide a comprehensive overview of the therapeutic evolution of AMD, highlighting the main approaches that are currently available as well as promising prospects for the future.

Historically, therapeutic options for AMD were limited and ineffective in halting disease progression. The introduction of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents marked a turning point in the treatment of the neovascular form of AMD, resulting in significant improvements in visual outcomes. However, the need for frequent intravitreal injections, high costs, and variable response among patients remain considerable challenges. Moreover, to date, there are no curative treatments for geographic atrophy, an advanced form of dry AMD, only therapies that can slow its progression and help control the disease.

This study reviews currently approved pharmacological therapies, as well as treatments undergoing clinical and preclinical investigation. Among the emerging strategies, viral vector-mediated gene therapy and cell therapies stand out, especially those employing retinal pigment epithelial (RPE) cells derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs). These approaches aim not only to halt disease progression, but also to restore impaired retinal function, with potential application in neovascular and atrophic forms of AMD.

Despite the great potential of these innovative therapies, their translation into clinical practice will require robust evidence of their long-term safety, efficacy, and cost-effectiveness.

In conclusion, although significant challenges remain, the therapeutic landscape for AMD is rapidly evolving. Emerging interventions may offer more effective, long-lasting, and personalized treatment options with the potential to redefine care and substantially improve patient outcomes.

Keywords: Age-related macular degeneration; emerging therapies; anti-VEGF; gene therapy; cell therapy; retina.

Listas de siglas e abreviaturas

AAV	<i>Adeno-Associated Virus</i>
ABCA4	<i>ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 4</i>
ACE2	Enzima conversora da angiotensina 2
Ang-2	Angiopoietina-2
bFGF	Fator básico de crescimento de fibroblastos
BHR	Barreira hemato-retiniana
BHRe	Barreira hemato-retiniana externa
BHRi	Barreira hemato-retiniana interna
BMSCs	<i>Bone marrow stem cells</i>
CFB	Fator B do complemento
CFD	Fator D do complemento
CFH	Fator F do complemento
CFI	Fator I do complemento
CNV	<i>Choroidal neovascularization</i>
CSF1R	<i>Colony Stimulating Factor 1 Receptor</i>
ESCs	<i>Embryonic Stem Cells</i>
PSCs	<i>Pluripotent Stem Cells</i>
iPSCs	<i>Induced Pluripotent Stem Cells</i>
c-Kit	<i>Stem Cell Factor Receptor</i>
DAMPs	Padrões moleculares associados ao dano
DCs	<i>Dendritic cells</i>
DHA	Ácido docosa-hexaenoico
DMI	Degenerescência macular da idade
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EPR	Epitélio pigmentado da retina
Fab	Fragmento de ligação ao antígeno
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
FLT-3	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i>
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factors</i>
HSA	Hemorragia subaracnoideia
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN- γ	Interferão-gama
IL	Interleucina
iPSCs	Células estaminais pluripotentes induzidas
LDLs	<i>Low-density lipoproteins</i>
MAC	Complexo de ataque à membrana
MBL	Lectina de ligação à manose
MPL	Terapia a laser com pulsos de microssegundos
NF- κ B	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
Nrf2	Fator nuclear 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2

NRP-1	Neuropilina-1
NRT	<i>Non-damaging retinal therapy</i>
NVC	Neovascularização coroideia
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PBM	Fotobiomodulação
PDGFR- α/β	<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha/beta</i>
PDS	<i>Port Delivery System</i>
PDT	<i>Photodynamic therapy</i>
PEDF	Fator derivado do epitélio pigmentado
PLGA	Ácido polilático-co-glicólico
PLGF	<i>Placental Growth Factor</i>
PMT	Terapia de fotomicrodisrupção
PPAR α	Recetores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa
PS	<i>Photosensitizer</i>
PRRs	Recetores de reconhecimento de padrões
PVR	Vitreoretinopatia proliferativa
p-ERK	<i>Phosphorylated extracellular signal-regulated kinase</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
scFv	Fragmento de anticorpo de cadeia única
SDM	<i>Subthreshold diode micropulse</i>
SML	Lasers micropulsados subliminares
SNC	Sistema nervoso central
SRT	Terapia seletiva da retina
TCA	Acetonido de triancinolona
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TKIs	<i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i>
TSR	Estimulação térmica da retina
TTT	Terapia térmica transpupilar
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFRs	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptors</i>

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura anatômica do olho humano e camadas da retina.

Figura 2. Representação esquemática da mácula saudável e das alterações estruturais associadas à DMI.

Figura 3. Representação do sistema complemento.

Lista de tabelas

Tabela 1. Formulação do estudo AREDS2.

Tabela 2. Estratégias nutracêuticas e inovadoras para a DMI.

Tabela 3. Tratamento com inibidores da via do complemento.

Tabela 4. Tratamento com células-tronco.

Tabela 5. Tratamentos aprovados para a DMI neovascular.

Índice

1	Metodologia.....	1
2	O olho humano	2
2.1	A retina	3
2.1.1	A retina neurosensorial	3
2.1.2	As células gliais da retina.....	6
2.1.3	O epitélio pigmentado da retina (EPR)	9
2.1.4	A coróide	10
2.2	A Barreira hemato-retiniana (BHR)	11
3	Degenerescência macular da idade (DMI)	13
3.1	Prevalência e Fatores de risco	13
3.2	A DMI atrófica	15
3.3	A DMI neovascular	16
3.4	A inflamação.....	17
3.5	O sistema do complemento	18
4	Prevenção da DMI	22
5	Suplementação nutracêutica	23
6	Terapêutica para a DMI Seca	26
6.1	Tratamentos aprovados.....	26
6.2	Potenciais tratamentos	29
6.2.1	Pré-clínica.....	29
6.2.2	Ensaio clínico	30
7	Terapêutica para a DMI Neovascular	43
7.1	Tratamentos aprovados.....	43
7.1.1	Anti-VEGF	43
7.1.2	Terapia Fotodinâmica.....	49

7.1.3	Fotocoagulação a laser	51
7.1.4	Laser Fototérmico.....	52
7.2	Potenciais tratamentos	55
7.2.1	Pré-clínica.....	56
7.2.2	Ensaaios clínicos	58
8	Terapia génica.....	63
9	Perspetivas futuras	72
10	Conclusões.....	75
11	Referências	76

1 Metodologia

O presente trabalho corresponde a uma revisão da literatura, realizada com o objetivo de reunir e analisar a evidência científica mais atual relativamente às terapias emergentes na DMI. As pesquisas foram conduzidas na base de dados PubMed, tendo a última pesquisa sido concluída em Setembro de 2025. Para a identificação dos artigos relevantes foram utilizadas diferentes combinações das seguintes palavras-chave: degenerescência macular da idade, terapias emergentes, anti-VEGF, terapia génica, terapia celular e retina. Foi dada prioridade a publicações recentes, de modo a garantir que os avanços mais significativos na área fossem contemplados.

Na seleção dos estudos foram incluídos artigos originais, tanto de carácter experimental como clínico, assim como artigos de revisão considerados pertinentes para o enquadramento teórico. A pesquisa inicial originou várias centenas de resultados, que foram submetidos a uma primeira triagem através da leitura de títulos e resumos, permitindo identificar os trabalhos mais adequados aos objetivos da revisão. Posteriormente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, de forma a confirmar a sua relevância. Complementarmente, procedeu-se à consulta das listas de referências dos trabalhos inicialmente incluídos, o que possibilitou a integração de estudos adicionais que não haviam surgido na pesquisa inicial. Durante a redação do texto foram ainda realizadas novas consultas sempre que emergiram temas específicos que careciam de aprofundamento.

Os artigos considerados pertinentes foram analisados qualitativamente e organizados de acordo com as principais abordagens terapêuticas descritas na literatura. Esta estratégia permitiu estruturar e sintetizar criticamente a informação disponível, salientando as terapias atualmente em uso, as modalidades em fase de investigação e as limitações e perspectivas futuras no tratamento da degenerescência macular da idade.

2 O olho humano

O olho, também conhecido como globo ocular, é um órgão sensorial especializado, cuja principal função é a captação de estímulos luminosos e conversão desses estímulos em impulsos nervosos (num processo denominado de fototransdução) que são posteriormente transmitidos ao cérebro através do nervo ótico. No cérebro, essas informações são processadas e interpretadas, permitindo a formação de imagens.(Agrahari et al., 2016; Purves D, 2001a)

Estruturalmente, o olho é constituído por três camadas de tecido: túnica fibrosa (ou camada externa), camada vascular (ou camada intermédia) e camada neural (ou camada interna). A camada mais externa inclui a esclera, uma estrutura fibrosa, branca e resistente, e a córnea, localizada na parte da frente do globo ocular, formada por um tecido transparente especializado e responsável por permitir a entrada dos raios de luz no globo ocular. A camada intermédia, constituída por tecido vascular, inclui três estruturas principais: a íris, que é a porção colorida do olho e que é responsável pelo controlo de quantidade de luz que entra no globo ocular devido à presença de músculos que controlam o tamanho da abertura da pupila; o corpo ciliar, um anel que circunda o cristalino e ajusta o seu poder refrativo; e a coróide, uma camada rica em vasos sanguíneos, responsável pelo fornecimento da maior parte do fluxo sanguíneo do olho e servir como principal fonte de nutrientes para os fotorreceptores, as células fotossensíveis da retina. Por fim, a camada mais interna do olho é composta pelo tecido neural, a retina. (Agrahari et al., 2016; Purves D, 2001a)

O globo ocular também é constituído por dois fluidos distintos, essenciais para a sua função e manutenção estrutural. No segmento anterior, localizado entre o cristalino e a córnea, encontra-se o humor aquoso, um líquido incolor produzido pelo corpo ciliar. Este fluido é responsável pelo fornecimento de nutrientes às estruturas circundantes, como a córnea e o cristalino, além de auxiliar na manutenção da pressão intraocular, essencial para a integridade do globo ocular. Já o segmento posterior, situado entre o cristalino e a retina, é preenchido pelo humor vítreo, uma substância gelatinosa que ocupa cerca de 80% do volume total do olho. O humor vítreo contém células fagocíticas chamadas hialócitos, que desempenham um papel importante na manutenção da saúde do vítreo. Essas células são responsáveis pela remoção de detritos celulares, sangue e outras substâncias que podem interferir na transmissão da luz até à retina. (Purves D, 2001a)

2.1 A retina

A retina, localizada na parte posterior do globo ocular entre o humor vítreo e a coróide, é o local onde ocorre o processo de fototransdução. Apesar da sua localização periférica, a retina faz parte do sistema nervoso central (SNC) e, devido ao seu fácil acesso e à possibilidade de ser examinada por métodos não invasivos, é a parte do SNC mais extensivamente estudada.(Alves et al., 2020; Mahabadi N, 2023; Martins et al., 2024)

Metabolicamente, a retina é o tecido humano com maior consumo de oxigénio, pois necessita de uma oxigenação eficiente para sustentar as suas funções. Os nutrientes necessários são fornecidos por dois sistemas vasculares diferentes: a rede capilar retiniana, responsável pela vascularização das camadas internas da retina e o sistema vascular da coróide que garante o fornecimento de nutrientes e oxigénio às camadas externas da retina. (Armento et al., 2021; Behar-Cohen et al., 2020)

A mácula é uma pequena região central da retina com 5 mm de diâmetro e representa menos de 5% da superfície total da retina. Apesar da sua área reduzida, a mácula é responsável pela maior parte da visão fotópica (visão de alta acuidade em condições de luz intensa), bem como pela visão central e de detalhes. No centro da mácula encontra-se a fóvea, composta exclusivamente por cones, especializados na visão a cores e detalhes. (Armento et al., 2021; Behar-Cohen et al., 2020)

Anatomicamente, a retina está dividida essencialmente em duas camadas principais: a retina neurosensorial e o epitélio pigmentado da retina (EPR). O EPR é formado por uma monocamada de células pigmentadas e polarizadas, que desempenham funções cruciais no suporte metabólico, estrutural e funcional da retina. Para além das células neurais, a retina contém três tipos de células gliais: as células de Müller, os astrócitos e a microglia.(Alves et al., 2020; Behar-Cohen et al., 2020)

2.1.1 A retina neurosensorial

A retina neurosensorial (ou retina neural) é composta por seis tipos de neurónios: fotorreceptores (cones e os bastonetes), células horizontais, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares. Esta rede complexa de circuitos neurais converte a atividade elétrica gerada nos fotorreceptores em potenciais de ação. Esses sinais são

conduzidos até às células ganglionares, que enviam a informação visual para o cérebro através dos seus axónios, formando o nervo ótico.(Purves D, 2001b)

A retina neurosensorial é subdividida em nove camadas distintas: os segmentos externos e internos dos fotorreceptores, onde ocorre a captação inicial de luz; a membrana limitante externa, que conecta os segmentos internos dos fotorreceptores com as células gliais de Müller; a camada nuclear externa, que contém os corpos celulares dos fotorreceptores; a camada plexiforme externa, formada pelas sinapses entre as células bipolares e os fotorreceptores e com as células horizontais; a camada nuclear interna, composta na região externa pelos corpos celulares das células horizontais, e na parte central pelos núcleos das células bipolares e das células de Müller, e na parte interna pelas células amácrinas; a camada plexiforme interna, composta por dendritos de células ganglionares e axónios de células bipolares; a camada de células ganglionares, formada pelos corpos celulares das células ganglionares; a camada de fibras nervosas, composta pelos axónios das células ganglionares, que formam o nervo ótico; a membrana limitante interna, composta pelos pés internos das células gliais de Müller e pela sua membrana basal (Figura 1). (Alves et al., 2020; Behar-Cohen et al., 2020)

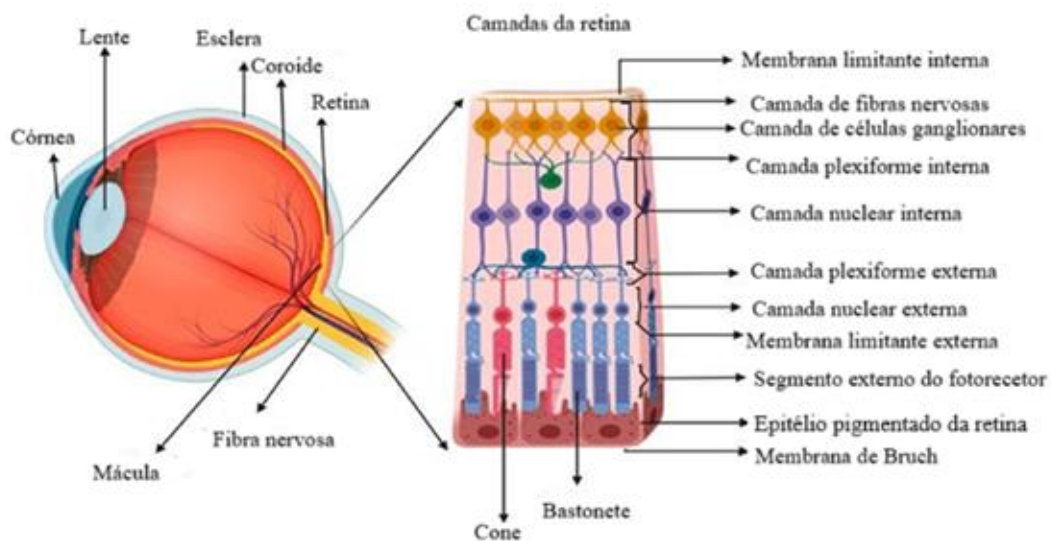


Figura 1. Estrutura anatômica do olho humano e camadas da retina. À esquerda, representação esquemática do olho com destaque para a mácula, região central da retina responsável pela visão de detalhes finos. À direita, organização histológica da retina, evidenciando as principais camadas: membrana limitante interna, fibras nervosas, células ganglionares, camadas plexiformes e nucleares, fotorreceptores (cones e bastonetes), EPR e membrana de Bruch. Adaptada de (Manikandan et al., 2023)

2.1.1.1 Os fotorreceptores

Os fotorreceptores são neurónios especializados, situados na camada mais externa da retina. São as células mais abundantes na retina humana, existindo cerca de 120 milhões de fotorreceptores, e são as células metabolicamente mais ativas do organismo. Existem dois tipos de fotorreceptores, os bastonetes e os cones. Os bastonetes representam cerca de 95% de todos os fotorreceptores na retina humana e são responsáveis pela visão em condições de baixa luminosidade (visão escotópica) e pela visão periférica. Os cones, representando apenas 5% dos fotorreceptores, são células especializadas na percepção de cores e na visão fotópica.(Mahabadi N, 2023; Tonade & Kern, 2021)

Ambos os tipos de fotorreceptores, bastonetes e cones, possuem quatro regiões estruturais e funcionais principais: segmento externo, segmento interno, corpo celular e terminal sináptico. O segmento externo é composto por discos membranosos que contêm os fotopigmentos responsáveis pela absorção da luz (rodopsina nos bastonetes e fotopsinas nos cones). O segmento interno contém o núcleo celular, enquanto o terminal sináptico é responsável pela transmissão dos sinais elétricos para as células bipolares e horizontais.(Mahabadi N, 2023; Tonade & Kern, 2021)

2.1.1.2 As células horizontais e amácrinas

As células horizontais e amácrinas são interneurónios que têm os corpos celulares situados na camada nuclear interna da retina. Estas células são as principais responsáveis pelas interações laterais dos circuitos retinianos, contribuindo para o aumento da sensibilidade ao contraste de luz numa ampla gama de intensidades luminosas.(Mahabadi N, 2023; Purves D, 2001b)

As células amácrinas são maioritariamente neurónios inibitórios, que libertam neurotransmissores como o GABA e a glicina. Há uma grande diversidade de células amácrinas, cada uma com funções especializadas, o que permite a formação de microcircuitos funcionais especializados que participam na modulação dos estímulos visuais, contribuindo, entre outras funções, para a percepção de movimento e para o processamento do contraste. As células horizontais estão envolvidas na modulação da transmissão de informações entre os fotorreceptores e as células bipolares, desempenhando um papel essencial na adaptação visual a diferentes condições de luminosidade.(Purves D, 2001b)

2.1.1.3 *As células bipolares e ganglionares*

As células bipolares são interneurónios que conectam os fotorreceptores às células ganglionares. Esta conexão é feita apenas com cones ou bastonetes, nunca com ambos em simultâneo, permitindo assim a distinção das células bipolares como sendo do tipo bastonetes ou do tipo cone, respetivamente. Através das sinapses entre os fotorreceptores e as células bipolares, é possível obter elementos básicos da visão, como composição cromática, polaridade, contraste e perfil temporal dos estímulos visuais recebidos. As células ganglionares recebem os sinais das células bipolares e transmitem-nos ao cérebro através do nervo ótico. As células ganglionares formam sinapses na camada plexiforme interna, onde também interagem com as células amácrinas, contribuindo para o processamento final da informação visual antes da sua saída da retina.(Behar-Cohen et al., 2020; Purves D, 2001b)

As células ganglionares da retina são neurónios especializados, com corpos celulares de grandes dimensões, localizadas na porção mais interna da retina, acima dos fotorreceptores e das células bipolares, com as quais estabelecem conexões sinápticas para o processamento dos estímulos visuais. As células ganglionares podem ser classificadas em diferentes subtipos, de acordo com suas funções e características estruturais: células ganglionares M (magnocelulares), responsáveis pela perceção de movimento e deteção de contrastes fortes, são células rápidas na condução de sinais relacionados à posição e movimento de objetos; células ganglionares P (parvocelulares) estão envolvidas no processamento de informações sobre cor e detalhes finos da imagem, com uma condução mais lenta, mas essenciais para a perceção de detalhes e cores. As células ganglionares da retina são indispensáveis para que as imagens formadas na retina sejam enviadas ao cérebro, uma vez que os seus axónios formam o nervo ótico, o que permite a interpretação adequada das informações visuais e o funcionamento eficaz do sistema visual.(Kim et al., 2021)

2.1.2 *As células gliais da retina*

A retina humana contém três tipos de células da glia: as células de Müller, os astrócitos e a microglia. Estes tipos celulares desempenham funções essenciais na homeostase neuronal, no suporte estrutural, no transporte metabólico e na regulação imunológica da retina.(Behar-Cohen et al., 2020)

As células de Müller são o tipo glial predominante na retina e são responsáveis pelo suporte estrutural e funcional à retina, estendendo-se desde a membrana limitante interna até

aos segmentos internos dos fotorreceptores. Os astrócitos estão localizados principalmente nas camadas internas da retina e têm uma função essencial na manutenção da barreira hemato-retiniana interna (BHRi). No entanto, em situações de lesão ou doença, podem ativar-se e secretar mediadores pró-inflamatórios, o que pode comprometer a integridade desta barreira.(Behar-Cohen et al., 2020)

A microglia atua como principal componente imunológico residente da retina, monitorizando o microambiente retiniano. Estas células apresentam elevada atividade fagocítica, sendo responsáveis pela remoção de detritos celulares e produtos de degradação, contribuindo assim para a manutenção da homeostase da retina e da integridade do tecido. (Behar-Cohen et al., 2020)

2.1.2.1 Os astrócitos

Os astrócitos na retina possuem corpos celulares achatados, com morfologia que varia de acordo com a sua localização na retina: os astrócitos que se situam próximo do nervo ótico tendem a assumir uma forma mais alongada, enquanto que na retina periférica estes têm uma morfologia mais simétrica, com prolongamentos dispostos radialmente, semelhante a uma estrela.(Behar-Cohen et al., 2020; Kolb H, 1995; Vecino et al., 2016)

Os astrócitos desempenham diversas funções importantes na retina, tais como suporte neurotrófico, suporte estrutural a axónios degenerados e manutenção da estrutura e da função da BHR. No entanto, em resposta a uma lesão ou doença, os astrócitos podem produzir citocinas inflamatórias, quimiocinas e elementos da cascata do complemento, o que compromete a integridade da BHR e promove a degeneração retiniana.(Behar-Cohen et al., 2020; Kolb H, 1995; Vecino et al., 2016)

2.1.2.2 As células de Müller

As células de Müller constituem o principal tipo de glia da retina, representando cerca de 90% da glia retiniana. Estas células, com orientação radial, atravessam toda a espessura da retina, desde a membrana limitante interna até à extremidade distal da camada nuclear externa, mantendo o contacto com praticamente todos os tipos celulares da retina neurosensorial. (Navneet et al., 2024; Vecino et al., 2016)

As extremidades das células de Müller formam as membranas limitantes interna e externa da retina, proporcionando suporte estrutural. Estas células revestem os capilares sanguíneos e estabelecem uma ligação funcional entre os neurónios da retina e os compartimentos circundantes, como os vasos sanguíneos, a câmara vítrea e o espaço sub-retiniano. Além disso, desempenham um papel crucial na regulação do metabolismo da glicose, do fluxo sanguíneo retiniano, do pH extracelular e da homeostase hídrica. Também libertam fatores neurotróficos e de crescimento, criando um ambiente favorável à sobrevivência neuronal e ao processamento dos sinais visuais.(Navneet et al., 2024; Vecino et al., 2016)

Para prevenir a acumulação de concentrações extracelulares elevadas de iões de potássio (K^+), que podem despolarizar o potencial de membrana dos neurónios, as células de Müller absorvem o excesso de K^+ do espaço extracelular, e redistribuindo-o para o sangue e para o humor vítreo. As células de Müller são a principal fonte de antioxidantes na retina, produzindo moléculas como a glutatona e o Fator nuclear 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf2), desempenhando um papel protetor fundamental contra o stresse oxidativo, um fator crítico na degeneração da retina.(Navneet et al., 2024; Vecino et al., 2016)

2.1.2.3 Microglia

A microglia é o principal componente imunológico residente da retina, desempenhando papéis fundamentais no desenvolvimento retiniano, na manutenção da homeostase e na defesa imunológica.(Fan et al., 2022)

Em condições fisiológicas, estas células da microglia localizam-se predominantemente nas camadas internas da retina, nomeadamente na camada de células ganglionares, na camada plexiforme interna, na camada nuclear interna e na camada plexiforme externa.(Fan et al., 2022)

Morfológicamente, estas células apresentam um corpo celular pequeno e ovoide, com múltiplas ramificações finas altamente dinâmicas, que monitorizam continuamente o microambiente retiniano. As células da microglia desempenham diversas funções, tais como defesa imunológica através da fagocitose, reparação do tecido, ativação do sistema complemento, apresentação antigénica e regulação de respostas inflamatórias.(Fan et al., 2022; Vecino et al., 2016)

Em situações de stresse oxidativo, inflamação ou isquemia, as células da microglia são ativadas e podem migrar para as camadas externas da retina e para o espaço sub-retiniano. Uma vez ativadas, estas células alteram a sua morfologia (passando a um fenótipo ameboide e diminuindo os seus processos), aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias e participam na resposta imunológica local.(Fan et al., 2022; Vecino et al., 2016)

Embora a microglia desempenhe funções essenciais de vigilância e regulação, a sua ativação crónica ou exacerbada está associada à patogénese de várias doenças neurodegenerativas e oculares. Nestas situações, a hiperativação microglial pode exacerbar a resposta inflamatória, promover danos celulares e induzir apoptose.(Fan et al., 2022; Vecino et al., 2016)

2.1.3 O epitélio pigmentado da retina (EPR)

O EPR é constituído por uma monocamada de células epiteliais pigmentadas e polarizadas, ricas em pigmentos como a melanina e a lipofuscina. Localizando-se entre a membrana de Bruch e a camada dos fotorreceptores, a membrana apical do EPR está em contacto direto com os fotorreceptores, enquanto a membrana basolateral adere á membrana de Bruch, uma matriz extracelular pentalaminar que o separa dos coriocapilares. A sua localização estratégica torna o EPR essencial para a homeostase da retina, desempenhando múltiplas funções estruturais, metabólicas, imunológicas e neuroprotetoras. (Behar-Cohen et al., 2020; Datta et al., 2017; Tonade & Kern, 2021)

O EPR está exposto constantemente a diferentes fontes de stresse oxidativo. Na sua superfície apical, está sujeito a uma contínua energia foto-oxidativa resultante da exposição à luz e da oxidação dos segmentos externos dos fotorreceptores durante o processo de fototransdução. Na superfície basolateral, está exposto a um grande fluxo de oxigénio proveniente da circulação coroideia.(Kolb H, 2011; O’Leary & Campbell, 2023)

Após a fototransdução, os segmentos externos dos fotorreceptores ficam oxidados, necessitando de renovação constante. Este processo de renovação é mediado pela fagocitose realizada pelas microvilosidades da membrana apical do EPR. Regulada pelo ritmo circadiano, a fagocitose ocorre predominantemente no início da manhã, aumentando significativamente a produção de radicais livres no EPR.(Kolb H, 2011; O’Leary & Campbell, 2023)

De modo a manter a integridade estrutural e funcional da retina, o EPR conta com diversos mecanismos de defesa antioxidante: - absorção do excesso de luz. Os melanossomas presentes no EPR, ricos em melanina, filtram a luz intensa, reduzindo a quantidade de radiação que atinge as células da retina e minimizando o stresse oxidativo; - antioxidantes não enzimáticos. Altas concentrações de vitamina E e vitamina C neutralizam os radicais livres antes que possam causar danos celulares; - antioxidantes enzimáticos. Enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase catalisam reações que transformam radicais livres em moléculas menos reativas; - reparação celular. O EPR utiliza proteínas de choque térmico e outras enzimas reparadoras para corrigir danos em lípidos, proteínas e DNA, restaurando a funcionalidade celular e prevenindo a morte celular.(Kolb H, 2011; O’Leary & Campbell, 2023)

O EPR também exerce funções secretoras fundamentais, produzindo fatores de crescimento que regulam a homeostase do microambiente retiniano, angiogénese e neuroprotecção: o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF). O VEGF, secretado essencialmente pela membrana basolateral do EPR, é um fator pró-angiogénico que, em condições basais, é essencial para a sobrevivência dos vasos coróideos e para a modulação da permeabilidade vascular. O PEDF, secretado maioritariamente pela membrana apical, é um fator neurotrófico que possui propriedades neuroprotetoras e com um papel importante na regulação angiogénica e na modulação da inflamação.(Kolb H, 2011; O’Leary & Campbell, 2023)

2.1.4 A coróide

A coróide é um tecido fino, vascularizado e pigmentado, localizado entre a esclera e o EPR, constituindo a parte posterior da úvea, juntamente com a íris e o corpo ciliar. Estruturalmente, a coróide é constituída por cinco subcamadas concêntricas: a membrana de Bruch, a coriocapilar, a camada de Sattler, a camada de Haller e a camada supracoroidal.(Alves et al., 2020)

A camada vascular da coróide é subdividida em três níveis: a camada mais interna é a camada coriocapilar, composta essencialmente por capilares fenestrados de grande diâmetro e baixa resistência, facilitando a troca eficiente de nutrientes e gases; a camada intermédia é a camada de Sattler, constituída por arteríolas e vénulas de calibre intermédio;

e a camada mais externa é a camada de Haller, composta por vasos de grande calibre, incluindo artérias e veias principais da circulação coroídea.(Alves et al., 2020)

Além dos vasos sanguíneos, a coróide contém uma variedade de outras células, tais como melanócitos (responsáveis pela pigmentação e absorção de luz), fibroblastos e células imunocompetentes, como mastócitos, macrófagos e células dendríticas, que contribuem para o microambiente imunológico e homeostático da retina.(Alves et al., 2020; W. Zhang et al., 2024)

A principal função da coróide é fornecer continuamente nutrientes e oxigênio à retina externa, incluindo o EPR, a fóvea (zona avascular na mácula) e o nervo ótico. A coróide apresenta um fluxo sanguíneo muito elevado, sendo maior do que outros tecidos do corpo, tais como o cérebro e o fígado, o que é extremamente importante para suprir a elevada necessidade metabólica da retina neurosensorial externa.(Alves et al., 2020)

Outras funções importantes da coróide incluem a absorção de luz residual através dos melanócitos, termorregulação via dissipação do calor produzido pelo metabolismo retiniano e pela absorção de energia luminosa, modulação da pressão intraocular através do componente de escoamento uveoscleral e o transporte de resíduos metabólicos provenientes do EPR, contribuindo para a manutenção da homeostase da retina.(Alves et al., 2020; W. Zhang et al., 2024)

2.2 A Barreira hemato-retiniana (BHR)

A BHR constitui um sistema altamente especializado e seletivo, essencial para a manutenção da homeostase do microambiente retiniano, isolando a retina da corrente sanguínea. Estruturalmente, a BHR é composta pela BHRi e BHRe.(Martins et al., 2024; Tisi et al., 2021)

A BHRi é constituída por células endoteliais vasculares, pericitos, células gliais e neurónios adjacentes. Os pericitos, que envolvem os capilares retinianos, desempenham múltiplas funções essenciais: exercem atividade contrátil regulando o fluxo sanguíneo local, participam na fagocitose de restos celulares, promovem a estabilização estrutural da microvasculatura e modulam a proliferação e diferenciação de células endoteliais, tendo assim um papel importante na angiogénese e na manutenção da integridade vascular.(O’Leary & Campbell, 2023; Tisi et al., 2021)

A BHRi atua como uma barreira seletiva, que regula o transporte de moléculas, íons e água de e para a retina a partir da circulação sistêmica. Este transporte ocorre através de vias transcelulares, que envolvem vesículas de transporte especializadas, e paracelulares, que são reguladas pela abertura e fecho dinâmico das junções intercelulares.(O’Leary & Campbell, 2023; Tisi et al., 2021)

O EPR constitui a barreira hematorretiniana externa (BHRe), graças às suas junções oclusivas intercelulares, que regulam a permeabilidade entre a coróide e a retina neurosensorial. Esta barreira regula o transporte seletivo de nutrientes e oxigênio desde a circulação coróideia até à retina externa, garantindo um isolamento eficiente e controlando as influências sistêmicas provenientes da coróide. Esta barreira é ainda essencial para regular o transporte seletivo de metabolitos essenciais, como a glicose e os ácidos gordos, da corrente sanguínea para a retina, fornecer nutrientes essenciais aos fotorreceptores, controlar a homeostase iônica no espaço sub-retiniano e eliminar o excesso de água e resíduos metabólicos do tecido retiniano.(Kolb H, 2011)

A BHRe é composta pelo EPR, pela membrana de Bruch e pelos coriocapilares subjacente da coróide. A membrana de Bruch permite a difusão passiva seletiva de moléculas, tendo um papel importante também na prevenção da migração de células inflamatórias e conferindo estabilidade estrutural à interface entre o EPR e a coróide.(O’Leary & Campbell, 2023; Tisi et al., 2021)

Um elemento essencial de ambas as componentes da BHR são junções oclusivas, que são constituídas por proteínas como claudinas e ocludinas. Estas junções intercelulares desempenham o papel de “pontos de encontro” entre as células endoteliais na BHRi e entre as células epiteliais adjacentes do EPR na BHRe. As junções oclusivas formam um selo altamente seletivo que impede o transporte não controlado de substâncias entre o sangue e a retina.(Martins et al., 2024)

Assim, a BHR desempenha um papel indispensável na proteção da retina contra influências sistêmicas potencialmente nocivas, assegurando um ambiente bioquímico estável e ideal para o funcionamento da retina e a preservação da função visual.(Martins et al., 2024)

3 Degenerescência macular da idade (DMI)

3.1 Prevalência e Fatores de risco

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença degenerativa da retina, sendo a principal causa de perda de visão na população acima dos 55 anos. A DMI resulta de alterações no complexo fotorreceptor/EPR/Membrana de Bruch/coróide, afetando a área central da mácula e comprometendo a visão central dos doentes.(Garcia-Garcia et al., 2022)

Embora a idade seja o principal fator de risco para o desenvolvimento da DMI, diversos outros fatores contribuem para a sua patogenia, incluindo a suscetibilidade genética, fatores ambientais, tabagismo, obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares, hipercolesterolemia e dietas pobres em antioxidantes. As camadas mais externas da retina, devido à sua elevada atividade metabólica e exigência constante de aporte sanguíneo, estão particularmente suscetíveis ao stresse oxidativo, que desempenha um papel determinante na fisiopatologia da DMI. Com o envelhecimento, ocorre um declínio progressivo da atividade metabólica retiniana, com consequente desregulação da homeostase e elevada produção de *reactive oxygen species* (ROS) e nitrogénio. Paralelamente, múltiplos mecanismos patogénicos contribuem para o aparecimento e progressão da doença, incluindo desregulação da autofagia, proteólise e homeostase lipídica; disfunção mitocondrial; alterações na homeostase da matriz extracelular; inflamação crónica - com importante participação do sistema complemento; e envelhecimento da microvasculatura da coróide. (Blasiak et al., 2022; Fehér et al., 2022; Garcia-Garcia et al., 2022; Hadziahmetovic & Malek, 2021; Nadeem et al., 2023; Piri & Kaplan, 2023)

Com o aumento global da esperança média de vida, prevê-se um crescimento proporcional na prevalência da DMI. Segundo as previsões das Nações Unidas, a população de indivíduos com mais de 60 anos triplicará até 2050, e aqueles com mais de 80 anos quintuplicarão. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a maioria dos doentes afetados por perda de visão tem mais de 50 anos, sendo a terceira principal causa de cegueira global, afetando 196 milhões de pessoas. As projeções apontam para um aumento deste número para 288 milhões até 2040, com particular incidência na população da União Europeia, onde se estima um crescimento de 67 para 77 milhões de casos até 2050. Representando a Ásia mais da metade da população mundial, o número de casos deste continente deve chegar a 113 milhões até 2040. Em Portugal, estima-se que 12% dos

indivíduos deste grupo etário sofrem de DMI e que cerca de 1% apresentam uma das formas avançadas da doença. Para além disso, no total estima-se que cerca de 400000 pessoas apresentem alguma forma de DMI, sendo expectável que a prevalência aumente com o envelhecimento da população portuguesa.(Chaudhuri et al., 2023; Deng et al., 2022; Li et al., 2020; Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 2023)

Um estudo realizado em 2019 descreveu a taxa de prevalência de DMI como sendo de 12,33% na Europa, 7,38% na Ásia e 7,53% em África. Nos EUA, a prevalência de DMI em estadio inicial foi de 11,64% e de 0,94% para os estádios avançados na população acima dos 40 anos. A DMI é mais comum na população caucasiana e a prevalência das formas avançadas da doença variam em diferentes grupos étnicos e raciais, com um risco mais elevado na população caucasiana (5,4%), mais baixo nos afro-americanos (2,4%) e o risco intermédio em hispânicos e asiáticos (4,2 e 4,6%, respetivamente). (Chaudhuri et al., 2023; Deng et al., 2022; Hadziahmetovic & Malek, 2021; Wichrowska et al., 2023)

Embora os mecanismos exatos que conduzem ao aparecimento e desenvolvimento da DMI ainda não sejam completamente compreendidos, sabe-se que, nos estadios iniciais, a doença é caracterizada pela presença de pequenos *drusen*, depósitos extracelulares amarelados constituídos maioritariamente por proteínas e lípidos. Esses depósitos acumulam-se entre a membrana basolateral do EPR e a membrana de Bruch, podendo levar ao aparecimento de sintomas, tais como dificuldades na leitura ou diminuição da sensibilidade ao contraste. No entanto, muitas vezes esses sinais precoces passam despercebidos ou são atribuídos ao cansaço visual, o que retarda o diagnóstico precoce desta patologia.(Alves et al., 2020; Hadziahmetovic & Malek, 2021; Tang et al., 2024; Thomas et al., 2021; Tisi et al., 2021)

Os *drusen* podem ser classificados de acordo com o tamanho, forma e margens. São denominados de *drusen* duros quando apresentam margens bem definidas ou *drusen* moles quando apresentam contornos mal demarcados, podendo tornar-se confluentes e aumentando assim o risco de formar lesões maiores. (Hadziahmetovic & Malek, 2021)

O sistema de classificação clínica consiste numa iniciativa do *Macular Research Classification Committee*, que propõe que a DMI seja categorizada em três estadios com base no tamanho dos *drusen* e presença de alterações pigmentares: a) DMI precoce: é caracterizada pela presença de *drusen* médios (63 - 125 μ m) e ausência de alterações pigmentares; b) DMI intermediária: é caracterizada pela presença de *drusen* grandes

(>125µm) e/ou alterações pigmentares associadas a *drusen* médios; c) DMI avançada: compreende a atrofia geográfica (ou DMI atrófica) e neovascularização da coróide (ou DMI neovascular), que podem coexistir no mesmo doente.(Tang et al., 2024)

Na atrofia geográfica, uma forma avançada da doença, há um risco de 10% a 15% de progressão para a neovascularização em algum momento ao longo do curso da doença e pode haver sobreposição de características atróficas e neovasculares.(Alves et al., 2020; Hadziahmetovic & Malek, 2021; Tang et al., 2024; Thomas et al., 2021; Tisi et al., 2021)

Com a progressão da doença para os estadios mais severos, os sintomas apresentados pelos doentes agravam-se, podendo culminar em visão distorcida ou perda da visão central, frequentemente descrita como manchas cinzentas fixas no campo visual. Como a mácula é a parte central da retina com maior resolução espacial, os doentes com DMI avançada apresentam dificuldades em tarefas diárias como ler, escrever, conduzir e reconhecer objetos e rostos. Este conjunto de consequências têm um grande impacto socioeconómico, afetando não só a vida do doente como também a da sua família, existindo a necessidade constante de apoio, de deslocações para a realização de consultas médicas frequentes e custos associados a longo prazo.(Fehér et al., 2022; Thomas et al., 2021)

3.2 A DMI atrófica

A DMI atrófica é caracterizada pela presença de *drusens* localizados abaixo da monocamada do EPR. Nesta fase, os doentes apresentam diminuição da sua acuidade visual, com dificuldades de adaptação à luz e/ou à escuridão, assim como alterações no centro do campo visual, que se torna indistinto ou sombreado, frequentemente associado à percepção de linhas distorcidas. Esta forma de DMI é responsável por 80% a 85% de todos os casos e geralmente apresenta um prognóstico visual mais favorável quando comparada com a forma neovascular.(Fehér et al., 2022; Thomas et al., 2021)

A atrofia geográfica é uma forma avançada da DMI por lesões bem demarcadas de perda irreversível dos fotorreceptores, do EPR e da coriocapilar, inicialmente perifoveais, que se expandem progressivamente até atingir a fôvea, levando à redução permanente da acuidade visual central e aparecimento de escotomas (Figura 2). (Fehér et al., 2022; Thomas et al., 2021)

3.3 A DMI neovascular

A DMI neovascular, ou forma húmida, é a forma mais agressiva da DMI, embora menos frequente, afetando cerca de 15% a 20% dos indivíduos com DMI. Contudo, é responsável por aproximadamente 80% dos casos de perda grave de visão associados à doença. Esta forma é caracterizada pela presença de *drusen* médios e, pelo menos, um *drusen* grande ($>125\text{ }\mu\text{m}$), bem como pelo desenvolvimento de neovascularização da coróide, com crescimento de vasos anómalos e frágeis que invadem as camadas externas da retina e/ou o espaço sub-retiniano. Esses vasos sanguíneos, finos e fenestrados, frequentemente culminam no extravasamento de fluido nas camadas externas da retina ou no espaço sub-retiniano, provocam fibrose e perda permanente da visão na ausência de tratamento adequado. Na DMI neovascular a acuidade visual diminui significativamente, havendo inicialmente o aparecimento de uma mancha acinzentada no centro do campo visual, podendo culminar posteriormente em perda total da visão central (Figura 2). (Fehér et al., 2022; Gregory S. Hageman, sem data; Hadziahmetovic & Malek, 2021; Thomas et al., 2021)

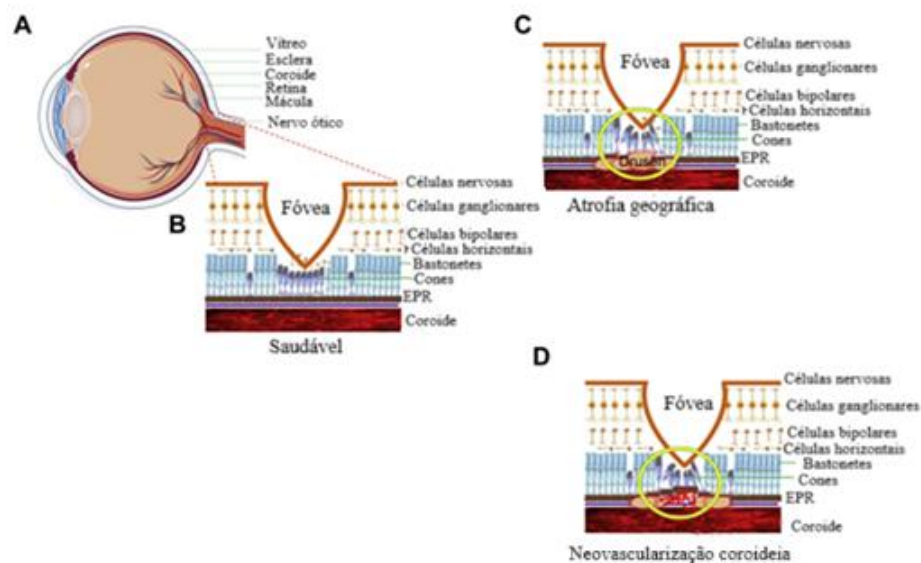


Figura 2. Representação esquemática da mácula saudável e das alterações estruturais associadas à DMI. (A) Localização da mácula no olho. (B) Mácula saudável, com organização preservada das camadas retinianas (fotorreceptores, células bipolares, horizontais e ganglionares) e do EPR. (C) Atrofia geográfica, caracterizada pela presença de drusen entre o EPR e a membrana de Bruch, associados à degeneração progressiva do EPR e dos fotorreceptores. (D) Neovascularização coroidal, marcada pelo crescimento anômalo de vasos a partir da coróide através do EPR, resultando em extravasamento, edema e perda visual acelerada. Adaptada de (Deng et al., 2022)

A forma neovascular evolui mais rapidamente do que a forma atrófica devido ao crescimento patológico dos vasos sanguíneos, estimulado por níveis elevados de VEGF, que constitui o principal mediador da neovascularização, sendo por isso um dos principais alvos terapêuticos da doença.(Alves et al., 2020; O’Leary & Campbell, 2023; Stahl, 2020; Tisi et al., 2021)

3.4 A inflamação

A inflamação é uma resposta biológica natural do corpo a estímulos nocivos, como infecções ou lesões, na tentativa de proteger os tecidos e restaurar a homeostasia. Esse processo envolve uma série de eventos coordenados, incluindo a vasodilatação, a liberação de mediadores inflamatórios e a migração de células imunes para a área afetada, com o objetivo de eliminar o agente causador e promover a regeneração tecidual. A resolução eficaz da inflamação é essencial para restaurar a integridade e função dos tecidos afetados, prevenindo a progressão para estados inflamatórios crônicos. A regulação eficaz desta resposta, através de sinais bioquímicos e celulares, é essencial para garantir a restauração completa dos tecidos danificados.(Manikandan et al., 2023)

No contexto da DMI, a inflamação desempenha um papel importante na sua patogénese. Esta resposta inflamatória é desencadeada por recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os *Toll-like receptors* (TLRs) que detetam tanto padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) quanto sinais de alarme derivados de células danificadas (DAMPs). A ativação dos PRRs desencadeia uma cascata de respostas imunitárias inatas que, embora inicialmente protetoras, podem tornar-se cronicamente ativadas em presença de fatores associados ao desenvolvimento da DMI, nomeadamente predisposição genética, hipóxia e disfunção mitocondrial e desequilíbrios metabólicos.(Manikandan et al., 2023)

A inflamação crónica contribui para a formação de *drusen*, aumento do stresse oxidativo e disfunção da BHRe. Embora esta resposta inflamatória possa ter início como uma tentativa de reparação tecidual, a sua persistência leva a uma inflamação desregulada, com episódios de inflamação aguda sobrepostos, perpetuando o dano celular e comprometendo os mecanismos de regeneração, o que acelera a progressão da doença.(Manikandan et al., 2023)

As células do EPR e as *Dendritic cells* (DCs) desempenham funções importantes na formação de *drusen* na DMI. Quando as células do EPR são lesadas, desencadeia-se uma

resposta inflamatória que provoca a ativação e o recrutamento das DCs na coróide, amplificando a resposta inflamatória. Os *drusen* resultantes dessa ativação são constituídos por uma combinação de várias proteínas, nomeadamente citocinas que promovem a inflamação, como interleucina(IL)-6, IL-18, IL-22 e IL-17A, além de fatores de crescimento, funcionando como complexos imunológicos que perpetuam o ambiente inflamatório. A rutura da membrana de Bruch e o aumento dos níveis de mediadores pró-inflamatórios e pró-angiogénicos desencadeiam uma fase inflamatória ativa, atacando as células endoteliais, pericitos e outras células da retina. Entre os mediadores-chave destaca-se a IL-1 β , secretada por células da microglia e do EPR, que induz a produção e secreção de VEGF, promovendo angiogénese e exacerbando a inflamação. Além disso, a ativação do sistema complemento (C3a e C5a) aumenta o stresse oxidativo, e estimula a produção de ROS que danificam as células do EPR e perpetuam o ciclo inflamatório. Esse ciclo contínuo de danos nas células do EPR leva à ativação de vias inflamatórias adicionais, resultando na libertação de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores que atraem granulócitos, macrófagos e linfócitos. Em conjunto, todos estes fenómenos contribuem para a disfunção da BHRe e a consequente progressão da DMI.(Manikandan et al., 2023; Vujosevic et al., 2024)

Na atrofia geográfica, a inflamação local resulta na degeneração do EPR e dos fotorreceptores. Na DMI, diversos mediadores pró-inflamatórios estão associados à patogénese da doença, incluindo IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- α e interferão- γ (IFN- γ). Esses mediadores apresentam atividade pró-angiogénica, com destaque para a IL-1 β , que agrava o dano retiniano e promove a angiogénese. A IL-17 estimula a angiogénese através de mediadores como o CXCL8 (IL-8) e a CCL2, enquanto o TNF- α induz a produção de VEGF através de vias dependentes de ROS e β -catenina. Além disso, citocinas como IL-1 β , IL-12, IL-23, IFN- γ e TNF- α ativam macrófagos M1, exacerbando a inflamação e a angiogénese. A ativação do complexo de ataque à membrana (MAC) pode reduzir os moduladores do VEGF e estimular o processo de neovascularização.(Arrigo et al., 2023)

3.5 O sistema do complemento

O sistema do complemento é uma rede altamente regulada de proteínas solúveis no plasma e da membrana plasmática que atuam em cascata por meio de clivagens proteolíticas sequenciais, desempenhando um papel central na resposta imune inata. A sua principal

função é reconhecer e mediar o combate de microrganismos invasores, para a remoção de detritos celulares e células mortas. As proteínas do sistema complemento podem ser rapidamente convertidas em formas ativas por meio de uma cascata proteolítica desencadeada por qualquer uma das três vias distintas de ativação: a via clássica, a via da lectina e a via alternativa. Cada uma dessas vias tem um papel único no sistema imunológico e é ativada por mecanismos específicos.(Armento et al., 2021; Chu et al., 2024; Piri & Kaplan, 2023)

A via clássica do complemento é ativada pela ligação mediada por anticorpos do componente C1q à superfície do agente patogénico. Por outro lado, a via da lectina é desencadeada pelo reconhecimento de PAMPs, como resíduos de carboidratos, através de proteínas da família da lectina de ligação à manose (MBL), associadas à serina protease MASP-2. Ambas as vias depois de ativarem C1 convergem na clivagem dos componentes C2 e C4, formando a C3 convertase. A clivagem de C3 resulta na formação de C3b, que combinado ao complexo C4b2a produz a C5 convertase. Já a via alternativa pode ser ativada espontaneamente, a partir da hidrólise de C3, sendo estabilizada pela interação com o fator B e pela ação das proteínas fator D e properdina (fator P), levando também à formação de C3 convertase e posteriormente de C5 convertase (Figura 3).(Armento et al., 2021; Chu et al., 2024; Hammadi et al., 2023)

Independentemente da via de ativação, todas as vias convergem para a clivagem do componente C3, produzindo C3a e C3b. Enquanto C3a atua como uma anafilatoxina, induzindo inflamação, C3b induz a opsonização de microrganismos, facilitando a sua fagocitose. Este processo culmina na formação do MAC, que cria poros nas membranas celulares de patógenos ou das células alvo revestidas por anticorpos. Embora o MAC frequentemente cause lise de células bacterianas, nas células nucleadas, ele tem maior efeito na indução de inflamação por meio de sinalização e ativação do inflamassoma NLRP3 (Figura 3).(Chu et al., 2024; Hammadi et al., 2023; Piri & Kaplan, 2023)

Em situações fisiológicas, o sistema do complemento mantém o equilíbrio entre proteção e tolerância tecidual, sendo essencial para a manutenção da homeostasia. No entanto, a sua desregulação ou ativação excessiva pode desencadear inflamação descontrolada, dano tecidual e desenvolvimento de várias patologias, incluindo a DMI.(Chu et al., 2024; Hammadi et al., 2023; Piri & Kaplan, 2023)

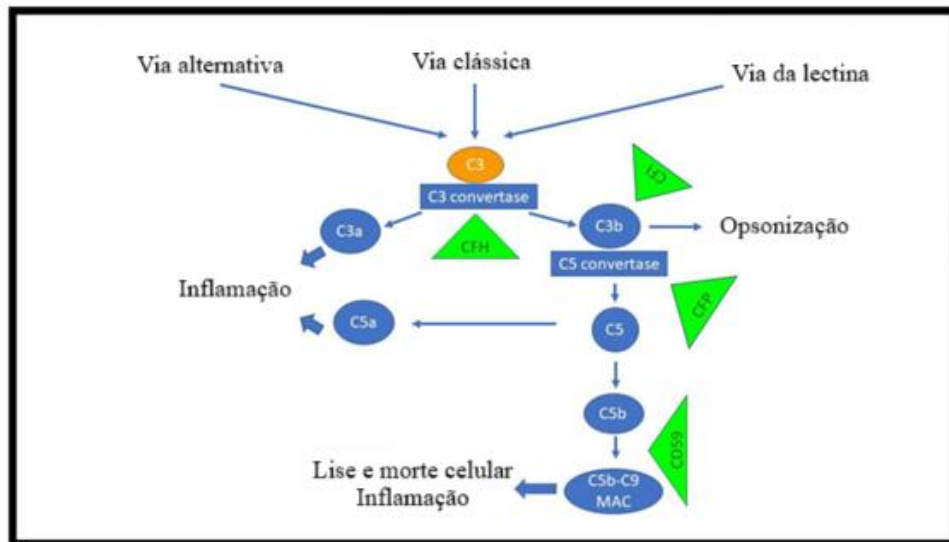


Figura 3. Representação do sistema complemento, composto pelas vias clássica, alternativa e da lectina, que convergem na ativação da C3 convertase, promovendo a clivagem de C3 em C3a e C3b. A sequência leva à formação da C5 convertase, gerando C5a e C5b, que participa da formação do MAC resultando em lise celular e inflamação. Reguladores como CFH, CD59, CRP e IFD modulam essa resposta, cuja disfunção está intimamente relacionada ao desenvolvimento e progressão da DMI. Adaptada de (Piri & Kaplan, 2023)

Com o envelhecimento, observa-se um aumento nos níveis de proteínas do complemento, como a C3, particularmente na membrana basal das células do EPR. A via alternativa do complemento está associada ao desenvolvimento da DMI, uma vez que a maioria dos alelos de risco identificados geneticamente correspondem a reguladores dessa via. Proteínas como C3, fator F (CFH) e MAC estão diretamente envolvidas no desenvolvimento dos *drusen*, uma característica marcante da DMI. Além disso, níveis elevados de C3, C3d e C5a foram encontrados no plasma de indivíduos com DMI, indicando ativação sistêmica do sistema do complemento. (Chu et al., 2024; Hammadi et al., 2023; Piri & Kaplan, 2023)

Em condições normais, as células do EPR expressam proteínas do complemento que facilitam a opsonização e a fagocitose dos segmentos externos dos fotorreceptores e dos resíduos do ciclo visual, através de um processo conhecido como autofagia. No entanto, a ativação do complemento pode levar à deposição de MAC, com efeitos imunomoduladores sobre as células nucleadas, além de estimular as células do EPR a produzir metaloproteinases e VEGF, promovendo neovascularização macular. Uma vez que tanto a forma não exsudativa como a exsudativa da DMI estão associadas à hiperativação do sistema do

complemento, o equilíbrio na ativação do complemento é crucial, pois tanto a redução na ativação quanto a sua hiperativação podem ter efeitos adversos e contribuir para a progressão da doença.(Chu et al., 2024; Nadeem et al., 2023; Piri & Kaplan, 2023)

Estratégias não terapêuticas e terapêuticas para a DMI

4 Prevenção da DMI

A prevenção da perda de visão causada pela DMI depende da detecção e do diagnóstico precoce da doença. Para isso, é fundamental realizar monitorização regular em doentes com DMI nas fases iniciais ou intermédias. No entanto, a necessidade de exames oftalmológicos frequentes entre uma população idosa numerosa apresenta desafios logísticos significativos. Identificar precocemente os doentes com maior risco de progressão da doença seria de grande valor, pois permitiria iniciar o tratamento de forma atempada, aumentando as chances de preservar a visão. Atualmente, a tabela de Amsler é a principal ferramenta de auto monitorização usada mundialmente. Trata-se de uma grade de linhas retas com um ponto central, que o doente deve olhar fixamente, avaliando se as linhas ao redor aparecem distorcidas, apagadas ou com áreas escuras. Qualquer alteração percebida deve ser imediatamente reportada a um oftalmologista. No entanto, essa ferramenta apresenta sensibilidade e especificidade limitadas na detecção precoce da DMI. Além da monitorização, identificar fatores de risco, como hábitos alimentares inadequados, estilo de vida sedentário e exposição excessiva à luz, bem como a adoção de estratégias preventivas, desempenha um papel crucial na prevenção da DMI.(Mathis & Kodjikian, 2022)

O tratamento atual da DMI precoce foca principalmente em retardar a sua progressão. Mudanças no estilo de vida, como a cessação tabágica, a prática regular de atividade física e a adoção de uma dieta mediterrânea, têm demonstrado eficácia na redução de risco de progressão da doença. A dieta mediterrânea inclui uma ingestão elevada de vegetais, frutas, legumes, grãos e nozes, e uma ingestão moderada de peixes, aves, laticínios e vinho tinto. Associada a esta dieta está também a recomendação de usar azeite em vez de manteiga e limitar a carne vermelha. Estudos sugerem que essa dieta possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de fornecer nutrientes essenciais à saúde ocular, como ácidos gordos ómega-3. Além disso, o seu impacto positivo na saúde cardiovascular reduz fatores de risco associados à progressão da DMI.(Armento et al., 2021; Boopathiraj et al., 2024; Pameijer et al., 2022)

5 Suplementação nutracêutica

Os produtos nutracêuticos têm suscitado um interesse crescente devido ao seu potencial como estratégia adjuvante para retardar a progressão da doença. O *Age-Related Eye Disease Study* – AREDS - constitui um marco neste domínio, demonstrando que a suplementação com antioxidantes e minerais pode reduzir o risco de progressão das formas intermédias para as formas avançadas da DMI.(«A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss», 2001; Boopathiraj et al., 2024; Servillo et al., 2024)

Posteriormente, o AREDS2 introduziu uma formulação atualizada (Tabela 1), substituindo o β -caroteno por luteína e zeaxantina, devido à associação do β -caroteno com um risco acrescido de cancro do pulmão em indivíduos fumadores. Adicionalmente, foram incluídos os ácidos gordos ómega-3, com o intuito de potenciar os efeitos protetores na retina. Embora o AREDS2 tenha mostrado um perfil de segurança superior, não demonstrou uma eficácia superior à formulação original em termos de redução global da progressão da doença.(Servillo et al., 2024) No entanto, a formulação AREDS2 continua a ser amplamente recomendada, especialmente em doentes com as fases precoce e intermédia de DMI em ambos os olhos, ou com a fase avançada num dos olhos. Os dados de seguimento a 5 anos indicaram uma redução de 19% no risco de perda de acuidade visual e uma diminuição de 25% na progressão para formas avançadas de DMI em indivíduos sob suplementação contínua com a formulação.(Boopathiraj et al., 2024; «Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration», 2013; Servillo et al., 2024)

Tabela 1. Formulação do estudo AREDS2.(Boopathiraj et al., 2024)

SUPLEMENTO	DOSE DIÁRIA
Vitamina C	500mg
Vitamina E	180mg
Luteína	10mg
Zeaxantina	2mg
Óxido de zinco	80mg
Óxido cúprico	2mg

Outro grupo de compostos com efeito promissor na DMI são os flavonóides, uma classe de polifenóis dietéticos amplamente encontrados em frutas e vegetais. Esses compostos bioativos apresentam propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antibacterianas e antiapoptóticas, que lhes conferem um papel relevante na proteção da retina. Os flavonóides atuam na neutralização do stresse oxidativo ao reduzir a produção de ROS, e na modulação de vias de sinalização celular cruciais, como as vias Nrf2/ARE e AKT/GSK-3 β , promovendo a sobrevivência celular e a manutenção da homeostase retiniana (Tabela 2). (Sun et al., 2023)

Além da sua capacidade de atenuar o dano oxidativo, estes compostos inibem processos inflamatórios e atenuam a apoptose, contribuindo para a preservação funcional da retina. No entanto, a sua aplicação na clínica encontra-se ainda limitada devido à baixa biodisponibilidade e reduzida solubilidade aquosa. Com o intuito de ultrapassar estas barreiras farmacocinéticas, têm sido desenvolvidas estratégias de formulação, como complexos fosfolipídicos e dispersões sólidas, visando otimizar a sua absorção e eficácia.(Sun et al., 2023)

Entre os carotenoides, a luteína e a zeaxantina, pertencentes à família das xantofilas, destacam-se pela sua relevância na proteção da mácula. Esses pigmentos acumulam-se seletivamente na retina central, formando o pigmento macular, onde exercem uma função crítica na filtração da luz azul de alta energia, na inibição da formação de ROS e na neutralização de danos fotoinduzidos nos fotorreceptores. Diversos ensaios clínicos, como o *Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study* - CAREDS, o *Blue Mountain Eye Study* e o AREDS2, demonstraram que um maior consumo alimentar de luteína e zeaxantina está

associada à redução do risco de progressão da DMI (Tabela 2).(Lombardo et al., 2022; Moeller, 2006; J. S. L. Tan et al., 2008)

Recentemente, têm sido exploradas novas abordagens para a administração dirigida destes pigmentos. Uma dessas estratégias inovadoras envolve a utilização de iontoforese escleral, uma técnica não invasiva que utiliza corrente elétrica de baixa intensidade para promover a entrega localizada de moléculas carregadas para o tecido retiniano. Estudos *ex vivo* em olhos de dadores humanos demonstraram que a iontoforese escleral de uma formulação líquida de luteína carregada positivamente permite o enriquecimento do pigmento macular em poucos minutos. Adicionalmente, um estudo piloto de segurança indicou que essa técnica é segura e bem tolerada. Contudo, a validação da sua eficácia clínica como estratégia preventiva em indivíduos com risco elevado de progressão da DMI requer ainda a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados. Estas abordagens poderão futuramente abrir caminho a estratégias de administração tópica de luteína no olho, possibilitando a avaliação do seu impacto na progressão da DMI em estadios iniciais ou intermédios (Tabela 2).(Lombardo et al., 2022)

Tabela 2. Estratégias nutracêuticas e inovadoras para a DMI.(Lombardo et al., 2022; Sun et al., 2023)

Composto/Técnica	Propriedades	Resultados
Flavonóides	Antioxidantes, anti-inflamatórios, reguladores de genes antioxidantes (Nrf2/ARE, PI3K/AKT).	Efeitos protetores contra danos oxidativos e inflamatórios em estudos experimentais.(Sun et al., 2023)
Luteína/Zeaxantina	Proteção contra luz azul, inibição de ROS, absorção de radiação prejudicial.	Redução do risco de progressão da DMI. (Sun et al., 2023)
Iontoforese Escleral	Técnica não invasiva para entrega direta de luteína na retina via corrente elétrica de baixa intensidade.	O objetivo é enriquecer o pigmento macular; seguro e bem tolerado em estudos iniciais.(Sun et al., 2023)

6 Terapêutica para a DMI Seca

Nas últimas décadas, consideráveis avanços foram alcançados no desenvolvimento de terapias para a atrofia geográfica, com especial foco na modulação do sistema imunológico da retina. Estas abordagens terapêuticas visam sobretudo retardar a progressão da doença e abrangem o desenvolvimento de inibidores de pequenas moléculas, anticorpos monoclonais e terapia genética, atuando em várias vias patogénicas, nomeadamente o sistema do complemento, o ciclo visual, a neuroproteção, a fotobiomodulação e o controlo do stresse oxidativo.

Entre estas vias, o sistema do complemento tem recebido particular atenção devido ao seu papel central na fisiopatologia da DMI seca. O componente do fator C3 destaca-se como alvo terapêutico prioritário, uma vez que desempenha um papel central na ativação da cascata do complemento e se encontra em níveis elevados nos *drusen* dos doentes com DMI. Paralelamente, o fator C5 surge como um alvo terapêutico alternativo, oferecendo algumas vantagens adicionais. A inibição do C5 permite não só bloquear a fase terminal da cascata do complemento, como também preservar a defesa imunológica inata do hospedeiro, além de impedir a ativação do inflamassoma e a formação de MAC, ambos implicados na lesão celular na retina.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

6.1 Tratamentos aprovados

Os inibidores da via do complemento têm emergido como uma das estratégias mais promissoras para o tratamento da atrofia geográfica associada à DMI. Recentemente, duas moléculas - pegcetacoplan e avacincaptad pegol, receberam aprovação nos Estados Unidos da América, após demonstrarem eficácia na redução da progressão da doença em estudos clínicos controlados. Esses fármacos modulam a cascata do complemento, um componente crucial do sistema imunológico inato envolvido na homeostase celular da retina e fortemente implicado na fisiopatologia da DMI seca.(Crass et al., 2025; Csaky et al., 2024; Śpiewak et al., 2024b)

O pegcetacoplan, comercializado sob o nome Syfovre® (Apellis Pharmaceuticals), foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) a 17 de fevereiro de 2023 para o tratamento da atrofia geográfica na DMI não exsudativa. Trata-se de um inibidor do complemento C3, que atua inibindo a clivagem do C3 em C3a e C3b, reduzindo assim a

ativação subsequente de efetores inflamatórios, opsonização e fagocitose, modulando a resposta imunitária envolvida na degeneração progressiva da retina.(Crass et al., 2025; Csaky et al., 2024; Śpiewak et al., 2024)

Para avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade do pegcetacoplan, foram conduzidos três ensaios clínicos multicêntricos: o estudo FILLY de fase II (NCT02503332) e os ensaios de fase III OAKS (NCT03525613) e DERBY (NCT03525600), ambos com duração de 24 meses. Nos estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por simulação, envolveram 1258 pacientes com idade ≥ 60 anos, que receberam injeções intravítreas de pegcetacoplan (15 mg/0,1 mL), administradas mensalmente ou a cada dois meses.(Crass et al., 2025; Cruz-Pimentel & Wu, 2023; Csaky et al., 2024; Girgis & Lee, 2023)

No estudo OAKS, observou-se uma redução do crescimento das lesões de atrofia geográfica de 21% no grupo de administração mensal e de 16% no grupo de administração bimensal. No estudo DERBY, as reduções iniciais foram mais modestas (12% e 11%, respetivamente), não atingindo o desfecho primário estabelecido. Contudo, após 24 meses de seguimento, verificaram-se reduções estatisticamente significativas na progressão da atrofia geográfica, com diminuições de 36% e 29% no DERBY, e de 24% e 25% no OAKS, respetivamente, para os regimes mensal e bimensal.(Crass et al., 2025; Csaky et al., 2024; Girgis & Lee, 2023)

O estudo de extensão GALE de fase III (NCT04770545), demonstrou uma redução contínua na taxa de progressão das lesões entre os meses 24 e 30. Em termos de segurança, o pegcetacoplan apresentou um perfil de tolerabilidade aceitável. Durante os ensaios de fase III, foram administradas aproximadamente 12000 injeções em mais de 1200 doentes, tendo-se registado uma taxa de endoftalmite infecciosa de 0,5% e de inflamação intraocular entre 2,1% e 3,8% durante o seguimento de 24 meses.(Crass et al., 2025; Cruz-Pimentel & Wu, 2023; Csaky et al., 2024; Girgis & Lee, 2023)

O avacincaptad pegol, comercializado como Izervay™ (Zimura, Iveric Bio/Astellas), constitui outra opção terapêutica recentemente aprovada pela FDA para o tratamento da atrofia geográfica secundária à DMI não exsudativa. Este fármaco é um aptâmero dirigido ao fator C5 do complemento, atuando por inibição da sua clivagem e, consequentemente, prevenindo a formação dos fragmentos C5a e C5b, fundamentais para a ativação da via terminal do complemento, formação do MAC e indução de morte celular. A

inibição seletiva de C5 permite, assim, reduzir a ativação inflamatória e limitar a taxa de degeneração das células da retina.(Csaky et al., 2024; Girgis & Lee, 2023; Jaffe et al., 2021a)

A aprovação do avacincaptad pegol foi fundamentada nos resultados dos ensaios clínicos de fase III GATHER1 e GATHER2, que demonstraram redução na progressão das lesões de atrofia geográfica. No estudo GATHER1, de fase II/III, duplo-cego, participaram 286 indivíduos com DMI não exsudativa e atrofia geográfica. Após 12 meses, observou-se uma redução média na taxa média de crescimento da lesão de 27,4% na coorte tratada com 2 mg/0,1 mL, e de 27,8% na coorte de 4 mg (administrada sob a forma de duas injeções de 2 mg/0,1 mL). Aos 18 meses, as reduções observadas foram de 28,1% e 29,9%, respetivamente. O perfil de segurança demonstrou boa tolerabilidade, com os eventos adversos associados predominantemente ao procedimento de administração intravítrea. No ensaio GATHER2, de fase III, envolvendo 448 participantes, a coorte de 2 mg demonstrou uma redução de 14,3% na taxa média de crescimento da atrofia geográfica em comparação ao placebo, após 12 meses de tratamento.(Csaky et al., 2024; Girgis & Lee, 2023; Jaffe et al., 2021a, 2021b)

Apesar destes avanços terapêuticos, subsistem limitações significativas aos tratamentos atualmente disponíveis. Nenhum dos agentes aprovados demonstrou melhorias significativas e sustentadas na acuidade visual, como observado nos ensaios DERBY, OAKS e GATHER1. Adicionalmente, o estudo ARCHER de fase II (NCT04656561), que avaliou o ANX007 – um anticorpo dirigido contra o C1q – embora tendo sido observada uma possível tendência de benefício visual, o desfecho primário não foi atingido.(Girgis & Lee, 2023; Śpiewak et al., 2024)

Complicações oculares associadas aos procedimentos intravítreos continuam a ser relatadas, incluindo infeções oculares, endoftalmite, vasculite retiniana, oclusão vascular retiniana, descolamento de retina e aumento da pressão intraocular. Dados preliminares sugerem que o risco de vasculite e neuropatia ótica isquémica não arterítica poderá ser superior com o uso de pegcetacoplan em comparação com o avacincaptad pegol; contudo, estes achados requerem validação em estudos com maior poder estatístico.(Girgis & Lee, 2023; Śpiewak et al., 2024)

Uma preocupação importante que se coloca atualmente prende-se com o impacto clínico efetivo das reduções modestas observadas na progressão da atrofia geográfica. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) deu parecer negativo sobre a aprovação do

pegceptacoplan com a seguinte justificação: *"Embora os estudos tenham mostrado que o Syfovre retardou o crescimento de lesões de atrofia geográfica, isso não levou a benefícios clinicamente significativos para os pacientes. Observou-se que os benefícios de um tratamento devem afetar o funcionamento diário dos pacientes, e isso não foi demonstrado nos estudos."* Estas limitações sublinham a necessidade contínua de investigação na área, com o objetivo de desenvolver terapias capazes não apenas de reduzir a progressão anatómica da atrofia geográfica, mas também de produzir ganhos clínicos funcionais relevantes para os doentes.(EMA, 2025)

6.2 Potenciais tratamentos

6.2.1 Pré-clínica

Avanços recentes na investigação pré-clínica têm permitido identificar novos compostos com potencial terapêutico para a DMI seca. Estas estratégias visam atuar em diferentes mecanismos patogénicos da doença, com destaque para o controlo do stresse oxidativo, inibição do complemento, modulação da resposta inflamatória, e neuroprotecção.(Chaudhuri et al., 2023)

Entre os compostos emergentes destaca-se o CK41016, uma molécula com propriedades antioxidantes e vasodilatadoras na retina. Estudos experimentais em modelos animais (ratos e coelhos), através de administrações intravenosa e tópica, demonstraram que o CK41016 apresenta capacidade de prevenir a morte das células do EPR. No entanto, foi observada uma considerável variabilidade interespecies no perfil farmacocinético, sublinhando a necessidade de investigação adicional para clarificar a sua segurança e eficácia antes da transição para ensaios clínicos em humanos.(Chaudhuri et al., 2023; Choi et al., 2020)

Outra abordagem promissora centra-se na inibição de subprodutos citotóxicos como os agregados de β -amilóide, implicados no stresse oxidativo e na disfunção do EPR. Nesta categoria, destacam-se os compostos ALZ-507 e RT001. O ALZ-507 atua como inibidor da oligomerização amiloide, enquanto o RT001, um análogo sintético estabilizado do ácido docosa-hexaenoico (DHA), visa reduzir a peroxidação lipídica – processo central na fisiopatologia do stresse oxidativo retiniano. O RT001 substitui o DHA endógeno de forma a conferir maior resistência à oxidação, sem interferir com a função visual, e é administrado por via oral.(Girgis & Lee, 2023)

No âmbito da modulação da via do complemento, o AMY106, demonstrou, em modelo pré-clínico de primatas, uma permanência prolongada nos tecidos oculares por até três meses após administração intravítrea única.(Annamalai et al., 2018; Rathi et al., 2023)

Outra estratégia inovadora em desenvolvimento é a APL-2006, uma proteína de fusão biespecífica composta pelo anti-VEGF ranibizumab associado ao inibidor de C3/C3b APL-1030. Deste modo, o APL-2006 visa simultaneamente a inibição da angiogénese e da ativação do complemento.(Annamalai et al., 2018; Rathi et al., 2023)

Por fim, o CR2-fH constitui uma abordagem altamente seletiva, direcionada à via alternativa do complemento. Este composto resulta da fusão do domínio N-terminal regulador do fator H com a região de ligação ao complemento do recetor CR2, conferindo-lhe capacidade de atuar preferencialmente nas áreas de ativação da cascata do complemento na retina. Em modelos murinos, a administração subretiniana resultou numa redução significativa da neovascularização coroideia, mostrando ainda potencial para aplicação nas formas não exsudativa da doença.(Annamalai et al., 2018; Rathi et al., 2023)

6.2.2 Ensaio clínicos

6.2.2.1 *Inibidores da via do complemento*

Diversos agentes farmacológicos encontram-se em investigação clínica com o objetivo de modular a via do complemento na DMI não exsudativa, especificamente na atrofia geográfica. Estes compostos atuam em diferentes pontos da cascata, procurando reduzir a inflamação crónica e os danos celulares progressivos na retina.

O anticorpo ANX007 atua de forma altamente seletiva sobre a via clássica do complemento, inibindo a ligação do C1q aos seus substratos e prevenindo a ativação subsequente da cascata. Após demonstração de segurança num estudo de fase I com 17 doentes com glaucoma primário de ângulo aberto, o composto avançou para o estudo de fase II ARCHER (NCT04656561), envolvendo 270 participantes com atrofia geográfica, com avaliação da eficácia e segurança ao longo de 12 meses.(Girgis & Lee, 2023; Rathi et al., 2023)

IONIS-FB-LRX é um oligonucleotídeo antisense desenvolvido para inibir a expressão do gene do fator B do complemento (CFB), uma proteína chave na formação das concertases C3 e C5 da via alternativa. Através da redução dos níveis plasmáticos de CFB,

visa-se atenuar a amplificação da cascata do complemento. Num estudo de Fase I, o IONIS-FB-LRX demonstrou uma redução dependente da dose dos níveis circulantes de CFB, sem apresentar eventos adversos graves de segurança.(Glenn J Jaffe, 2020) A administração sistémica oferece potencial vantagem sobre as terapias intravítreas, permitindo o tratamento simultâneo de ambos os olhos e reduzindo a carga do tratamento; contudo, pode estar associada a efeitos colaterais sistémicos, incluindo imunossupressão. Atualmente, o estudo fase II GOLDEN (NCT03815825) está a decorrer em 84 centros de investigação, envolvendo 330 doentes randomizados em três braços de diferentes doses subcutâneas de IONIS-FB-LRX.(Girgis & Lee, 2023; Rathi et al., 2023)

O iptacopan é um inibidor de primeira linha do fator B do sistema complemento, atuando especificamente na via alternativa. A sua principal ação consiste em bloquear a atividade da C3 convertase, prevenindo a clivagem da proteína C3 e, consequentemente, a formação do complexo C5 convertase, o que interrompe a amplificação da cascata do complemento.(Schubart et al., 2019) Atualmente, está em curso um estudo clínico de fase II (NCT05230537), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com a participação de 146 voluntários com DMI. Os participantes apresentam DMI em estádios iniciais a intermédios em um dos olhos e DMI em fase avançada no outro. Eles são randomizados para receber cápsulas orais de iptacopan ou placebo. O objetivo primário do estudo é avaliar o efeito do iptacopan na prevenção da progressão da doença, nomeadamente na transição dos estádios iniciais ou intermédios para os estádios avançados da doença, ao longo de um período de 24 meses. Os objetivos secundários abrangem a análise da taxa de eventos adversos, variações na acuidade visual e da sensibilidade ao contraste. Um dos principais desafios associados à administração de inibidores do complemento, como o iptacopan, reside em garantir uma dosagem adequada que assegure a distribuição eficiente do fármaco no coriocapilar, enquanto se enfrenta com a produção local contínua do fator B na retina.(Girgis & Lee, 2023; Rathi et al., 2023)

O NGM621 é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que se liga ao fator C3, inibindo tanto a via clássica quanto a via alternativa do complemento. Num ensaio clínico de fase I, com 15 participantes, o NGM621 foi administrado por via intravítrea durante 12 semanas, demonstrando perfil de segurança favorável sem registo de eventos adversos graves. A dose máxima testada de 15 mg foi bem recebida nas duas coortes, tanto de dose única quanto de doses múltiplas.(Wykoff et al., 2022) Posteriormente, o estudo de fase II CATALINA (NCT04465955) avaliou 320 doentes durante 52 semanas. Embora tenha sido

observado um menor risco de progressão para DMI exsudativa, a redução na área da lesão de atrofia geográfica foi modesta (6,3% e 6,5% para administrações a cada 4 e 8 semanas, respetivamente), não atingindo o objetivo primário de eficácia (Tabela 3).(Girgis & Lee, 2023; Rathi et al., 2023)

O danicopan é um inibidor do fator D do complemento, atuando de forma a bloquear a formação da C3 convertase na via alternativa. Encontra-se em avaliação num estudo de fase II (NCT05019521), cujo objetivo é determinar a eficácia, segurança e perfil farmacocinético do Danicopan em indivíduos com atrofia geográfica. O estudo envolve 332 participantes, randomizados em quatro grupos experimentais: três recebem doses orais de 100 mg, 200 mg e 400 mg de danicopan, e o quarto grupo é o grupo de controle com placebo. O objetivo primário da investigação é a variação média na raiz quadrada da área da lesão de atrofia geográfica, que será medida por meio de autofluorescência, comparando os resultados do início do estudo até a semana 52.(Girgis & Lee, 2023; Rathi et al., 2023; X. Yuan et al., 2017)

O LFG316 (tesidolumab) é um anticorpo monoclonal desenvolvido com a finalidade de inibir a clivagem da proteína C5, prevenindo a formação dos fragmentos C5a e C5b e, consequentemente, bloqueando a ativação das etapas finais da cascata do complemento. Num ensaio clínico de fase II (NCT01527500), randomizado e controlado por simulação, com 158 participantes, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo tratado com LFG316 e o grupo placebo quanto à taxa média de progressão da atrofia geográfica ou nos parâmetros de acuidade visual ao fim de um ano de seguimento, o que levou à interrupção do desenvolvimento de LFG316 para o tratamento da DMI. A ausência de eficácia observada pode estar relacionada a limitações na biodistribuição do anticorpo aos tecidos retinianos alvo (Tabela 3). (Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023; Nadeem et al., 2023; Rathi et al., 2023)

Paralelamente, o eculizumab, outro inibidor da proteína C5, foi avaliado num ensaio de fase II (COMPLETE, NCT00935883), randomizado e duplo-cego, envolvendo 30 participantes que receberam infusões intravenosas de eculizumab ou placebo. Embora o fármaco tenha demonstrado uma inibição eficaz da clivagem de C5, não foi detetada uma diminuição significativa na progressão da área de atrofia geográfica após 6 e 12 meses de tratamento, em comparação ao placebo. Os investigadores do ensaio propuseram que fatores como o tamanho reduzido da amostra, a curta duração do estudo, a possível maior relevância do complemento nas fases iniciais da doença e a potencial penetração superior do

medicamento quando administrado intravítrea em comparação com a via sistêmica escolhida neste estudo, possam ter contribuído para a falta de eficácia observada.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023; Nadeem et al., 2023; Rathi et al., 2023)

Ambos os estudos destacam os desafios inerentes ao desenvolvimento de terapias baseadas na inibição de C5 para a DMI seca, especialmente no que se refere à biodistribuição e ao regime da dosagem, que limitam a eficácia na entrega do fármaco ao nível do coriocapilar.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023; Nadeem et al., 2023; Rathi et al., 2023)

O estudo MAHALO apresentou resultados iniciais promissores para o lampalizumab, um anticorpo monoclonal direcionado contra o fator D do complemento (CFD), posicionando-se como uma potencial abordagem terapêutica para a atrofia geográfica. Ao se ligar ao CFD, o lampalizumab impede a ativação da via alternativa do complemento. Os estudos iniciais de fase I e II (NCT00973011; NCT01229215) não identificaram efeitos adversos relevantes, quer a nível ocular ou sistêmico, demonstrando um perfil de segurança favorável.(Heier et al., 2020; Nadeem et al., 2023)

No ensaio clínico de fase II MAHALO, que incluiu 129 doentes ao longo de 18 meses, a administração intravítrea mensal de lampalizumab resultou numa diminuição de 20% na progressão da área de atrofia geográfica em comparação ao grupo placebo. Notavelmente, na análise de subgrupo, indivíduos portadores de variantes de risco no gene do fator I do complemento (CFI) apresentaram uma redução ainda mais expressiva de 44% na progressão das lesões, sugerindo um possível efeito farmacogenético do tratamento. No entanto, a eficácia observada no estudo MAHALO não foi replicada nos ensaios subsequentes de fase III, Chroma (NCT02247479) e Spectri (NCT02247531), que não conseguiram demonstrar benefício clínico significativo na redução da progressão da atrofia geográfica, levando à interrupção do desenvolvimento clínico do lampalizumab para esta indicação.(Heier et al., 2020; Nadeem et al., 2023)

Tabela 3. Tratamento com inibidores da via do complemento.(Yan et al., 2025)

Nome	ID do ensaio clínico/fase do ensaio	Número de participantes	Via de administração
IONIS-FB-LRX	NCT03815825 (Fase II, GOLDEN)	330	Injeção subcutânea
NGM621	NCT04014777 (Fase I)	Fase I: 15	Injeção intravítrea
	NCT04465955 (Fase II)	Fase II: 320	
ANX007	NCT04656561 (Fase II)	270	Injeção intravítrea
Iptacopan	NCT05230537 (Fase II)	146	Via oral
Danicopan	NCT05019521 (Fase II)	332	Via oral
Eculizumab	NCT00935883 (Fase II)	Fase II: 60	Intravenoso
LFG316	NCT01255462 (Fase I)	Fase I: 24	Injeção intravítrea
	NCT01527500 (Fase II)	Fase II: 158	

6.2.2.2 Terapia com células tronco

As células-tronco são células imaturas e não diferenciadas, dotadas de elevada capacidade de auto-renovação e potencial de diferenciação em múltiplos tipos celulares. Dentre essas, destacam-se as *Pluripotent Stem Cells* (PSCs), que incluem tanto as *Embryonic Stem Cells* (ESCs) quanto as *Induced Pluripotent Stem Cells* (iPSCs). As PSCs possuem a capacidade de originar tecidos derivados das três camadas germinativas (ectoderme, mesoderme e endoderme), com exceção dos tecidos extraembrionários.(Borchert et al., 2023; Dehghan et al., 2022; Śpiewak et al., 2024)

As iPSCs não ocorrem naturalmente, sendo geradas por meio da reprogramação das células somáticas adultas, permitindo a produção de células pluripotentes autólogas, imunologicamente compatíveis com o próprio doente. Esta abordagem elimina a necessidade de imunossupressão e permite a produção ilimitada de células para transplante. Fontes acessíveis de células somáticas – como pele, sangue e urina - podem ser utilizadas na geração dessas iPSCs. No contexto terapêutico, as células-tronco têm sido exploradas para substituir células da retina disfuncionais, promovendo a regeneração tecidual e preservação

da função visual. As estratégias de intervenção celular podem ser divididas em dois grandes grupos: a terapia parácrina, na qual as células secretam fatores tróficos que promovem a sobrevivência e manutenção da função dos fotorreceptores residuais; a terapia de reposição celular, cujo objetivo principal é a substituição direta das células do EPR.(Borchert et al., 2023; Dehghan et al., 2022; Śpiewak et al., 2024)

As células do EPR derivadas de ESCs e iPSCs podem ser implantadas na região sub-retiniana, fornecendo suporte metabólico e nutricional aos fotorreceptores remanescentes e, potencialmente, restaurando parte da função visual.(Borchert et al., 2023; Dehghan et al., 2022; Śpiewak et al., 2024)

A reposição de células do EPR pode ser realizada por dois métodos distintos: a injeção de uma suspensão de células EPR ou o implante de uma monocamada de células EPR ("EPR Patch"). O primeiro consiste na introdução sub-retiniana de uma suspensão contendo aproximadamente 50000 células do EPR, geralmente realizada por vitrectomia pars plana, com incisão temporal na mácula. Tecnicamente, este procedimento é considerado relativamente simples e apresenta boa aceitação clínica. No entanto, esse método possui limitações, incluindo o risco de migração celular para a cavidade vítrea, desenvolvimento de vitreorretinopatia proliferativa (PVR) e danos celulares induzidos pelo stresse mecânico da injeção. No método de "EPR Patch", as células do EPR são cultivadas como uma monocamada organizada, frequentemente aderidas a um suporte biocompatível, implantadas diretamente no espaço subretiniano. A monocamada orientada e polarizada permite restaurar as funções da membrana de Bruch danificada, replicando as características fisiológicas, como a permeabilidade seletiva nutrientes provenientes dos vasos coroideais e manutenção da polaridade celular essencial para a homeostase do EPR. O uso de suportes facilita a adesão celular, melhora a viabilidade e promove a diferenciação adequada das células do EPR, aumentando a eficácia funcional do enxerto. Além disso, o controle mais preciso da distribuição celular contribui para uma integração mais eficiente ao microambiente subretiniano.(Dehghan et al., 2022)

A terapia celular alogénica RG6501 (OpRegen®), direcionada à substituição das células da camada do EPR, tem demonstrado resultados promissores. Ensaios clínicos preliminares de fase I/II indicaram melhorias tanto na estrutura da retina quanto na função visual dos doentes. Após 12 meses de tratamento, observou-se um ganho médio de 7,6 letras na acuidade visual, sendo que 25% dos participantes alcançaram uma melhoria de 15 letras ou mais. As melhorias estruturais da retina externa foram mantidas por até 4 anos de

acompanhamento. Atualmente, está em recrutamento um ensaio de fase II (NCT05626114), no qual os doentes receberão aproximadamente 200000 células RG6501 administradas por via sub-retiniana.(Yan et al., 2025)

As células-tronco embrionárias humanas MA09-hRPE, desenvolvidas pelo Astellas Institute of Regenerative Medicine, foram avaliadas em estudos de segurança e tolerabilidade de fase I/II (NCT01344993), com acompanhamento prolongado em curso (NCT02463344) (Tabela 4). Com o objetivo de regenerar células do EPR, 13 participantes com DMI receberam injeções subretinianas de números crescentes de 50000, 100000 e 150000 células. Aproximadamente 36,4% dos doentes apresentaram eventos adversos oculares relacionados com o tratamento; contudo, o procedimento foi globalmente considerado seguro e bem tolerado, não tendo sido observados casos de proliferação celular descontrolada, efeitos colaterais graves ou rejeição imunológica.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

O ASP7317, também constituído por células do EPR derivadas de CTEs, encontra-se atualmente em avaliação num ensaio clínico de fase I (NCT03178149). Este estudo multicêntrico visa avaliar a segurança e a tolerabilidade de doses crescentes (baixas, médias e altas) de células alogénicas humanas administradas por injeção sub-retiniana, com o objetivo de retardar a progressão da degeneração da retina associada à DMI. Participam do estudo 18 indivíduos, divididos em dois grupos com graus distintos de deficiência visual (grave e moderada). Após a injeção sub-retiniana das células, os participantes receberam imunossupressão com tacrolimus durante 34 dias, sendo acompanhados por um período total de 52 semanas. O ASP7317 representa uma nova linha celular, desenvolvida subsequentemente à MA09-hRPE, no âmbito do programa de medicina regenerativa do Instituto Astellas.(Girgis & Lee, 2023; Yan et al., 2025)

A terapia celular CPCB-RPE1 desenvolvido no âmbito do *California Project to Cure Blindness* – CPCB - consiste num implante sub-retiniano de células do epitélio pigmentado da retina derivadas de células-tronco embrionárias humanas, cultivadas sobre um substrato ultrafino de parileno, projetado para mimetizar a membrana de Bruch e favorecer a regeneração da retina. Num ensaio clínico de fase I/IIa, realizado com 16 participantes (NCT02590692), não foram identificados eventos adversos graves inesperados ao longo de um ano de acompanhamento. No entanto, quatro doentes apresentaram complicações oculares, incluindo hemorragia retiniana, descolamento focal de retina, descolamento do EPR e edema macular. Em termos de eficácia, 27% dos olhos tratados

obtiveram uma melhoria na acuidade visual superior a 5 letras, comparado a 7% nos olhos não tratados. Adicionalmente, a análise histológica *post-mortem* de um doente falecido por causas não relacionadas confirmou a permanência estável do implante no local de administração, com as células EPR demonstrando marcadores de maturação, polarização e atividade fagocítica, sugerindo viabilidade e função a longo prazo das células implantadas.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

Os estudos SCOTS I e SCOTS II investigaram o uso de *Bone marrow stem cells* (BMSCs) no tratamento de doenças que afetam a retina e o nervo ótico. Evidências na literatura indicam que as células progenitoras CD133, provenientes da medula óssea, possuem potencial de diferenciação em células semelhantes ao EPR e podem favorecer a recuperação funcional do ciclo visual, como demonstrado por registos de eletrorretinografias.(Girgis & Lee, 2023)

O estudo SCOTS II (NCT03011541) abrangeu diversas patologias oculares, com a administração das células por vias intravenosa, subtenoniana e retrobulbar. No subgrupo de doentes com DMI, foram avaliados 32 olhos: em 20 olhos observou-se uma melhoria média de 27,6% na acuidade visual, 34% mantiveram estabilidade visual e apenas um olho apresentou agravamento, associado à progressão natural da doença. Não foram relatadas complicações relevantes, sugerindo um perfil de segurança favorável. No entanto, a variabilidade e inconsistência nos registos de acuidade visual limitaram a interpretação dos resultados.(Girgis & Lee, 2023)

As CTPIs utólogas, diferenciadas em células do EPR e cultivadas em suportes de ácido polilático-co-glicólico (PLGA), constituem outra estratégia promissora para a regeneração das células da retina através de transplantes sub-retinianos. Um ensaio clínico de fase I/II, conduzido pelo *National Eye Institute* (NCT04339764), encontra-se em recrutamento, com previsão de inclusão de 20 participantes. Os principais desfechos incluem alterações na acuidade visual aos 12, 24 e 60 meses, além da monitorização de eventos adversos relacionados ao procedimento.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

Adicionalmente, o produto celular CNTO-2476 (Palucorcel), derivado de tecido do cordão umbilical humano, demonstrou capacidade de atenuar a degeneração funcional num modelo animal de atrofia geográfica. Em um estudo de fase I/II, foi administrado por vias sub-retiniana com o auxílio do microcateter iTrack Model em doentes com atrofia geográfica. Após um ano de seguimento, observou-se uma melhoria de 34,5% dos

participantes. No entanto, foi registrada uma elevada taxa de eventos adversos, principalmente associados ao sistema de entrega.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

Apesar dos progressos alcançados, as terapias celulares para a regeneração da retina ainda se encontram em estágios iniciais de desenvolvimento clínico, não havendo até ao momento nenhum ensaio clínico de fase III concluído. Embora exista um potencial teórico considerável, nenhum estudo clínico logrou ainda em demonstrar de forma inequívoca a regeneração funcional completa da retina humana.

Tabela 4. Tratamento com células-tronco.(Yan et al., 2025)

Nome	ID do ensaio clínico/fase do estudo	Número de participantes	Via de administração
MA09-hRPE	NCT01344993 (Fase I/II) NCT02463344 (Acompanhamento de longo prazo)	Fase I/II: 13 Acompanhamento a longo prazo: 11	sub-retiniana
CPCB-RPE1	NCT02590692 (Fase I/IIa)	16	sub-retiniana
RPE/PGLA derivado de CTPIs	NCT04339764 (Fase I/IIa)	Em recrutamento	sub-retiniana
ASP7317	NCT03178149 (Fase Ib)	18	sub-retiniana
Células-tronco derivadas da medula óssea	NCT03011541 (SCOTS2)	500 incluindo outras patologias da retina e do nervo ótico	retrobulbar, subtenon, intravenosa
RG6501	NCT05626114 (Fase II)	Em recrutamento	sub-retiniano

6.2.2.3 *Outros ensaios para atrofia geográfica*

O tratamento cirúrgico da atrofia geográfica inclui o PRIMA Bionic Vision System, o implante SING-IMT e o sistema OPTIC da empresa OcuDyne, cada um com riscos associados, como complicações relacionadas com os implantes, necessidade de vitrectomia,

perda de células endoteliais da córnea (no caso do SING-IMT) e complicações endovasculares (no caso do sistema OPTiC).(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

O PRIMA Vision System (Pixium Vision) consiste num implante fotovoltaico subretiniano sem fios, que capta imagens por meio de câmara externa. As imagens capturadas são transmitidas ao implante via luz infravermelha, estimulando diretamente as células neuronais da retina. Num estudo de viabilidade de fase inicial (PRIMA-FS; NCT04678854), envolvendo cinco participantes, foi demonstrado que todos os indivíduos conseguiram perceber padrões visuais protéticos branco-amarelados onde antes havia escotomas, ainda que a acuidade visual observada tenha ficado entre 10% e 30% abaixo do nível esperado. Estudos adicionais encontram-se em curso, incluindo o PRIMAVera e o PRIMA-FS-US, com o objetivo de aprofundar a avaliação da eficácia e a segurança do dispositivo.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023)

Por sua vez, o SING-IMT (VisionCare, Inc.) é um telescópio miniaturizado implantável, indicado para indivíduos com déficit visual central bilateral estável, geralmente associado a estágios avançados da DMI. Utilizando tecnologia micro-óptica, o dispositivo amplia as imagens centrais e projeta-as nas áreas funcionais periféricas da retina, permitindo a visualização central de objetos, enquanto a visão periférica do olho contralateral permanece preservada. Atualmente, o estudo CONCERTO (com 125 participantes) encontra-se em desenvolvimento para avaliar os efeitos da acuidade visual e na densidade de células endoteliais corneanas, monitorizando simultaneamente a segurança do implante. Adicionalmente, o sistema OPTiC representa uma abordagem neurointervencionista para DMI, destinada a restaurar o fluxo sanguíneo na artéria oftálmica, promovendo a perfusão ocular com o objetivo de retardar a progressão da doença. Ensaios clínicos encontram-se em andamento para avaliar o seu potencial terapêutico na DMI atrófica.(Borchert et al., 2023; Girgis & Lee, 2023; Śpiewak et al., 2024)

A terapia de fotobiomodulação (PBM) tem sido investigada como potencial terapêutica para a DMI, com um mecanismo de ação proposto baseado na melhoria da função mitocondrial, diminuição do stresse oxidativo e modulação da via do complemento, promovendo assim a preservação das células retinianas.(Girgis & Lee, 2023; Servillo et al., 2024)

No estudo TORPA 1, 18 olhos tratados apresentaram melhorias na acuidade visual após um ano de seguimento. O estudo TORPA 2, envolvendo 42 olhos, demonstrou um

ganho médio de 5,14 letras aos 3 meses de tratamento, acompanhado de redução do volume dos *drusen* e da espessura central da retina.(Fantaguzzi et al., 2023; Girgis & Lee, 2023; Servillo et al., 2024)

No estudo LIGHTSITE I, conduzido em 46 olhos, foi observada uma melhoria de 4 letras na acuidade visual, embora tenha ocorrido regressão parcial após a interrupção da terapia. Estudos subsequentes, como o LIGHTSITE II e LIGHTSITE III, envolvendo 53 e 100 olhos, respetivamente, reforçaram os dados prévios, com o LIGHTSITE II a reportar ganhos na acuidade visual aos 9 meses, e o LIGHTSITE III uma melhoria de 5,5 letras após 13 meses de seguimento.(Fantaguzzi et al., 2023; Girgis & Lee, 2023; Markowitz et al., 2020)

O dispositivo *Valeda Light Delivery System*, utilizado nestes estudos, emite luz em comprimentos de onda de 590 nm, 660 nm e 850 nm, estimulando a atividade mitocondrial e reduzindo o stress oxidativo. Paralelamente, o dispositivo EYE-LIGHT®, que obteve aprovação da marca CE para o tratamento da DMI seca, demonstrou eficácia num ensaio clínico randomizado e controlado, com melhorias funcionais e anatómicas significativas após 4 meses de intervenção. Em suma, a fotobiomodulação aparenta ser uma terapia promissora para preservar e melhorar função visual em fases iniciais e intermediárias da DMI, embora fatores como o custo e a seleção adequada dos doentes ainda limitem a ampla implementação clínica.(Borrelli et al., 2024; Girgis & Lee, 2023; Servillo et al., 2024)

A terapia a laser também tem sido avaliada como estratégia para retardar a progressão da DMI nas suas fases iniciais para a atrofia geográfica, com a vantagem de ser uma opção minimamente invasiva. O laser de nanossegundos 2RT foi investigado em 292 doentes com *drusen* bilaterais >125 µm e ausência de atrofia geográfica no estudo *Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration* - LEAD. Globalmente, não foi observada diferença estatisticamente significativa na progressão para formas avançadas de DMI entre o grupo tratado com o laser subliminar de nanossegundos e o grupo controlo (que recebeu o tratamento simulado). No entanto, uma análise posterior indicou que, em indivíduos sem *pseudodrusen* reticulares no início do estudo, a progressão foi retardada em 76% após 24 meses de seguimento.(Girgis & Lee, 2023; Servillo et al., 2024)

Em paralelo, a fotocoagulação a laser de comprimento de onda amarelo subliminar de 577 nm foi investigada num estudo piloto com 20 doentes portadores de *pseudodrusen*

reticulares, utilizando o sistema Pascal Synthesis 577. Durante 3 meses de seguimento, não foram registados efeitos colaterais oculares ou sistémicos relevantes.(Girgis & Lee, 2023)

Atualmente, o estudo LASER LIGHT-01 encontra-se em curso para avaliar a segurança e eficácia do sistema de laser R:GEN em doentes com DMI inicial com mais de 50 anos, com avaliações previstas no início do estudo, aos 6 e 12 meses.(Girgis & Lee, 2023)

Para além dos avanços que têm sido feitos com fototerapias, outros fármacos têm revelado resultados promissores para o tratamento da DMI. A brimonidina, um agonista seletivo dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos, apresenta propriedades neuroprotetoras na retina, reduzindo a produção de ROS, protegendo o EPR e as células de Müller. A ativação dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos, presentes nas células do EPR, fotorreceptores e células ganglionares da retina, promove a produção de fatores de crescimento como o fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF), e reduz a acumulação de glutamato excitotóxico, prevenindo assim a morte neuronal.(Chaudhuri et al., 2023)

O implante intravítreo Brimo DDS, composto por uma matriz polimérica biodegradável com libertação controlada da brimonidina, foi avaliado num ensaio de fase 2 com 24 meses de duração, demonstrando uma redução de 28% na progressão das lesões de atrofia geográfica no grupo que recebeu a dose mais elevada (264 μ g) comparado ao placebo. No estudo de fase IIb BEACON, a administração intravítrea de 400 μ g de brimonidina a cada três meses resultou numa redução de 7% e 11% do crescimento das lesões de atrofia geográfica aos 24 e 30 meses, respetivamente. Atualmente, encontram-se em curso os ensaios clínicos de fase 3 IMAGINE e ENVISION para avaliação da eficácia do Brimo DDS.(Borchert et al., 2023; Chaudhuri et al., 2023)

A neuroproteção no contexto da DMI está a ser explorada através do agente Luminate (ALG-1001, Risuteganib), um peptídeo modulador de integrinas que protege o EPR contra a disfunção celular. Num ensaio clínico de fase II (NCT03626636), randomizado e controlado, com 45 participantes, 48% dos indivíduos tratados atingiram um ganho de 8 ou mais letras na acuidade visual, em comparação com 7% no grupo placebo. Além disso, observou-se uma tendência favorável na visão cromática. O único efeito adverso reportado foi a presença transitória de moscas volantes vítreas.(Girgis & Lee, 2023; Lad et al., 2022)

A modulação do ciclo visual pela vitamina A oral modificada (ALK-001) representa uma abordagem terapêutica inovadora para a DMI. O ALK-001 é uma forma de vitamina A, deuterada, em que o isótopo de deutério substitui o hidrogénio no carbono-20,

o que reduz a dimerização da vitamina A e, consequentemente a formação de produtos tóxicos (A2E e outros bisretinóides) prejudiciais ao EPR. O ALK-001 está a ser investigado no estudo TEASE (NCT02402660), centrado na doença de Stargardt - que é a forma mais prevalente de degeneração macular juvenil - onde os resultados demonstraram uma desaceleração de 21% na progressão das lesões atróficas em comparação com o grupo controlo. Paralelamente, um ensaio clínico de fase II/III denominado SAGA (NCT03845582) avaliou o ALK-001 no tratamento da atrofia geográfica da DMI, com conclusão em junho de 2024. Este estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo incluiu 300 participantes, tendo examinado a segurança, farmacocinética, tolerância e eficácia do ALK-001. O principal desfecho do estudo foi a taxa de crescimento das lesões de atrofia geográfica durante 24 meses de seguimento.(Girgis & Lee, 2023; Ma et al., 2011)

A elamipretida, um potenciador mitocondrial administrado por via subcutânea, tem sido explorada com o objetivo de restaurar a função mitocondrial e reduzir o stresse oxidativo. No estudo de fase I ReCLAIM (NCT02848313), envolvendo doentes com atrofia geográfica, observou-se uma melhoria de $5,4 \pm 7,9$ letras na acuidade visual em baixa luminosidade e de $4,6 \pm 5,1$ letras na acuidade visual corrigida. O ensaio subsequente de fase II ReCLAIM-2 (NCT03891875), com 176 participantes, avaliou alterações tanto na acuidade visual como na extensão das áreas de atrofia geográfica ao longo de 48 semanas.(Girgis & Lee, 2023)

Simultaneamente, está a ser investigada a inibição da agregação de β -amiloide, responsável pela formação de oligómeros neurotóxicos na retina. O composto GAL-101, um inibidor dessa agregação, demonstrou bom perfil de segurança num ensaio de fase I (NCT01714960) com 70 doentes com glaucoma. Está atualmente planeado um estudo de fase II em doentes com DMI não exsudativa.(Girgis & Lee, 2023)

Outro agente em avaliação é o EG-301 (Evergreen Therapeutics), atualmente em fase II (NCT05170048) num ensaio com 90 doentes com atrofia geográfica não focal associada à DMI. Este estudo compara a eficácia do EG-301 com a suplementação AREDS2 durante 26 semanas, seguido de um período adicional de 4 semanas para avaliação de segurança.(Girgis & Lee, 2023)

7 Terapêutica para a DMI Neovascular

7.1 Tratamentos aprovados

7.1.1 Anti-VEGF

O VEGF desempenha diversas funções tanto no olho quanto em vários outros tecidos do organismo. Os seus recetores estão presentes em células endoteliais vasculares, além de várias outras células, como as epiteliais, fibroblastos, monócitos, macrófagos, células musculares lisas, neurónios motores e axónios de nervos periféricos. O VEGF participa em processos fisiológicos essenciais, incluindo angiogénese, cicatrização de feridas, desenvolvimento folicular ovariano, regulação da função das células epiteliais glomerulares renais e das células endoteliais e epiteliais septais alveolares nos pulmões. Estudos demonstraram que os fármacos anti-VEGF apresentam também propriedades anti-inflamatórias, reduzindo o recrutamento de células imunes, a produção de citocinas pró-inflamatórias e a permeabilidade vascular, que resulta na diminuição da acumulação de células inflamatórias e fluído. No contexto oftálmico, o VEGF encontra-se distribuído na camada de células ganglionares, na camada nuclear interna, nas células de Müller e no EPR. Os recetores do VEGF-A, designadamente o VEGFR1 e VEGFR2, são expressos principalmente nas células de Müller e nos fotorreceptores da retina.(Vofo & Chowers, 2023; Wichrowska et al., 2023)

Inicialmente desenvolvidos para a oncologia - com o bevacizumab aprovado pela FDA em 2004 para o tratamento do carcinoma do cólon – os anti-VEGF tornaram-se centrais no tratamento das doenças vasculares oculares. Atualmente, cinco medicamentos anti-VEGF estão aprovados para o tratamento da DMI neovascular: ranibizumab, aflibercept, brolucizumab e faricimab (aprovados em 2006, 2011, 2019 e 2022 pela FDA, respetivamente), além do bevacizumab, amplamente utilizado como off-label na prática clínica oftalmológica. Adicionalmente, biossimilares de ranibizumab, como o ranibizumab-eqrn (Cimerli; Coherus Biosciences) e ranibizumab-uuna (Byooviz; Samsung Bioepis), recentemente aprovados, expandem o arsenal terapêutico disponível, com a expectativa de aprovação de outros biossimilares num futuro próximo.(Trincão-Marques et al., 2024; Wichrowska et al., 2023)

O pegaptanibe, aprovado em 2004, foi o primeiro agente anti-VEGF aprovado para a DMI, sendo um aptâmero de RNA que atua seletivamente sobre a isoforma VEGF165. Contudo, devido à sua eficácia limitada em comparação com agentes que atuam sobre todas

as isoformas de VEGF-A, como bvacizumab e ranibizumab, o pegaptanib foi gradualmente abandonado na prática clínica.(Boopathiraj et al., 2024; Moon et al., 2023)

O bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante (com um peso molecular de 149 kDa), atua ligando-se ao VEGF-A e bloqueando a sua interação com os recetores Flt-1 e KDR nas células endoteliais, inibindo assim a angiogénese e a permeabilidade vascular. Embora o seu uso em DMI seja off-label, vários ensaios clínicos suportam a sua eficácia.(R. P. Singh et al., 2024) No estudo IVAN, o bevacizumab demonstrou eficácia semelhante ao ranibizumab em termos de acuidade visual e espessura foveal, independentemente do esquema de dosagem.(R. P. Singh et al., 2024) Estudos adicionais como o GEFAL (França), LUCAS (Noruega) e o BRAMD (Países Baixos) corroboraram esses achados, reportando melhorias visuais semelhantes entre os dois fármacos. No estudo BRAMD, observou-se um ganho médio de 5,1 letras com o bevacizumab, comparado a 6,4 letras para o ranibizumab.(R. P. Singh et al., 2024) No estudo NORSE TWO, uma formulação específica de bevacizumab (bevacizumab-vikg) demonstrou que 41,7% dos doentes tratados mensalmente com a nova formulação apresentaram ganhos visuais de ≥ 15 letras na visão. Apesar do seu baixo custo (cerca de 40 vezes inferior ao ranibizumab), o uso intravítreo de bvacizumab exige reembalagem em doses menores para ser aplicado no olho, o que pode implicar riscos de contaminação e variabilidade de potência. Alguns estudos apontam ainda um risco potencialmente superior de eventos sistémicos graves. O Lytenava (ONS-5010), formulação intravítrea de bevacizumabe-vikg, foi desenvolvido com o objetivo de disponibilizar uma formulação aprovada para uso oftálmico. Apesar de resultados promissores em ensaios clínicos, o produto teve a sua aprovação negada pela FDA em agosto de 2023, devido a problemas identificados em inspeções de fabrico e à necessidade de dados clínicos adicionais. Em resposta, foi iniciado o estudo NORSE EIGHT com o objetivo de confirmar a eficácia visual do Lytenava, e incluiu o seu primeiro paciente a 31 de janeiro de 2024.(Moon et al., 2023; R. P. Singh et al., 2024; Yan et al., 2025)

O ranibizumab (peso molecular de 48 kDa) é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado, derivado do bevacizumab, que se liga especificamente ao VEGF-A, bloqueando a sua interação com os recetores nas células endoteliais, o que inibe a proliferação endotelial, a permeabilidade vascular e a neovascularização. O ranibizumab apresenta uma maior afinidade pelo VEGF-A em comparação com o bevacizumab, sendo capaz de ligar duas moléculas a um dímero de VEGF, e o seu tamanho reduzido facilita a

difusão na retina e na coróide, além de permitir uma depuração mais rápida da circulação sistêmica. Aprovado pelo FDA em 2006 e pela EMA em 2007 para o tratamento da DMI neovascular, o ranibizumab atua sobre todas as isoformas de VEGF-A. A dose terapêutica recomendada é de 0,5 mg administrada por via intravítrea. O ranibizumab foi especificamente desenvolvido como um fragmento de ligação ao antígeno (Fab) amadurecido por afinidade, com o objetivo de otimizar a difusão no vítreo e alcançar eficientemente os alvos na retinianos e coroideios.(Moon et al., 2023; Vaidyanathan U, 2023; Wichrowska et al., 2023)

O *Port Delivery System* (PDS) com ranibizumab (Susvimo, Genentech, Inc.) constitui uma abordagem inovadora para administração prolongada do fármaco no olho. Trata-se de implante intraocular contendo ranibizumab (100 mg/mL), constituído por um reservatório, uma flange extraescleral de fixação e um septo autovedante que permite o reabastecimento periódico do medicamento. Após os ensaios clínicos LADDER de fase II (NCT02510794) e ARCHWAY de fase III (NCT03677934), o PDS obteve aprovação pela FDA em 2021 para o tratamento da DMI neovascular em doentes que tenham previamente respondido a, pelo menos, duas injeções intravítreas de anti-VEGF. O sistema garante a libertação contínua do ranibizumab na cavidade vítrea por até seis meses, com recargas programadas a cada 24 semanas, através de um mecanismo de difusão passiva mediado por um componente metálico poroso. Apesar da redução da carga de tratamentos e da manutenção de acuidade visual, o PDS associa-se a riscos de complicações, como hemorragia vítrea e endoftalmite.(Carlà et al., 2024; Fragiotta et al., 2024)

O aflibercept é uma proteína de fusão solúvel desenvolvida com a tecnologia Trap, que incorpora domínios derivados de VEGFR1 (domínio 2) e VEGFR2 (domínio 3), fundidos à região Fc de IgG1, resultando numa molécula de 115 kDa. Esta estrutura confere-lhe elevada afinidade não só pelo VEGF-A, mas também por VEGF-B e galectina-1, atuando simultaneamente em múltiplas vias envolvidas na neovascularização, permeabilidade vascular e inflamação. A ligação altamente estável com o VEGF permite uma inibição sustentada, mesmo em concentrações reduzidas. Aprovado pela FDA em 2011 e pela EMA em 2012 para o tratamento da DMI neovascular, o aflibercept é inicialmente administrado mensalmente, seguido de intervalos bimensais, mantendo eficácia equiparável à administração mensal de ranibizumab. Em 2023, foi ainda aprovada uma formulação de alta dose (8 mg/0,07 mL), permitindo prolongar os intervalos terapêuticos, com base nos resultados do estudo CLEAR-IT 2, que validou a eficácia com protocolos de manutenção

ajustados após o regime de indução.(*Eylea*, sem data; Fragiotta et al., 2024; Hobbs SD, 2024; Moon et al., 2023)

O aflibercept, numa dosagem superior de 8 mg (EYLEA HD), foi aprovado nos EUA em agosto de 2023 para a DMI neovascular. Esta nova formulação permite a ampliação dos intervalos entre administrações, variando entre 8 e 16 semanas, oferecendo uma alternativa ao regime convencional com aflibercept padrão 2 mg, normalmente administrado a cada 4 semanas e, posteriormente, estendido para 8 semanas conforme a resposta clínica. Os dados do estudo PULSAR (NCT04423718), apresentados em outubro de 2023, demonstraram que, após dois anos de seguimento, os doentes tratados com EYLEA HD mantiveram ganhos visuais e anatômicos significativos, com redução da frequência de injeções intravítreas em comparação ao regime tradicional.(Yan et al., 2025)

O brolucizumab é um fragmento de anticorpo de cadeia única (scFv) humanizado, com um peso de 28 kDa, capaz de se ligar a todas as isoformas do VEGFA. Por se tratar da menor subunidade funcional de um anticorpo, apresenta elevada penetração e biodisponibilidade nos tecidos oculares, proporcionando atividade clínica prolongada e controlo eficaz na exsudação retiniana. A dose aprovada para o tratamento da DMI neovascular é de 6 mg, com uma concentração de até 120 mg/mL, administrada por via intravítrea (50 µL). Nesta dosagem, a capacidade de ligação ao VEGF do brolucizumab é estimada em 11 a 22 vezes superior à do aflibercept e do ranibizumab. Aprovado pelo FDA em 2019 e pela EMA em 2020, o brolucizumab permite intervalos de tratamento prolongados de até 12 semanas. Dois estudos multicêntricos randomizados de fase III HAWK (NCT02307682) e HARRIER (NCT02434328) demonstraram que o brolucizumab não é inferior ao aflibercept em termos de ganho de acuidade visual, mas apresenta resultados anatômicos superiores, traduzidos em maior redução de fluido subretiniano e intrarretiniano.(Van Cleemput et al., 2023) Contudo, observou-se uma maior incidência de inflamação intraocular, geralmente de grau leve a moderado e tratável com corticosteroides. Foram ainda relatados casos de vasculite retiniana oclusiva, o que levantou preocupações adicionais em relação ao perfil de segurança do brolucizumab. Num estudo comparativo direto de segurança, o brolucizumab demonstrou uma taxa de inflamação intraocular de 9,3%, em comparação com 4,5% para o aflibercept. Análises de sangue de doentes com eventos adversos inflamatórios revelaram níveis elevados de anticorpos anti-brolucizumab, bem como respostas mediadas por células T, sugerindo um componente imunogénico

associado ao fármaco.(Beovu, se; Dugel et al., 2020; Fragiotta et al., 2024; Moon et al., 2023; Van Cleemput et al., 2023)

Adicionalmente, o estudo BEL(NCT05220085) avaliou o brolucizumab em 17 doentes com resposta insuficiente a terapias anti-VEGF prévias. Análise retrospectiva indicou que o brolucizumab constitui uma alternativa viável em casos refratários, permitindo eficaz redução dos fluídos em diferentes compartimentos da retina, prolongamento dos intervalos de tratamento e manutenção da acuidade visual.(Van Cleemput et al., 2023)

O faricimab é um anticorpo biespecífico com um peso molecular de 150 kDa, desenvolvido atuar simultaneamente em dois alvos terapêuticos: o VEGF-A e a angiopoietina-2 (Ang-2), apresentando uma afinidade de ligação ao VEGF-A semelhante à do ranibizumab. A sua estrutura incorpora uma região Fc modificada com o objetivo de reduzir a imunogenicidade e a meia-vida sistémica, através da prevenção da ligação aos receptores Fc humanos e da eliminação das funções efetoras mediadas por Fc. Esta configuração permite a inibição concomitante do VEGF-A - responsável pela neovascularização e aumento da permeabilidade vascular - e da Ang-2, envolvida na destabilização vascular, no aumento do extravazamento capilar e na amplificação de vias inflamatórias. Estudos pré-clínicos demonstraram que esta dupla inibição resulta numa supressão mais sustentada do extravazamento vascular e dos processos inflamatórios associados.(Fragiotta et al., 2024; Khanani et al., 2024; Moon et al., 2023; Samacá-Samacá et al., 2024)

Aprovado pelo FDA e pela EMA em 2022 para o tratamento da DMI neovascular, o faricimab demonstrou eficácia equivalente à do ranibizumab e do aflibercept, com a vantagem de permitir intervalos de tratamento mais prolongados, alcançando até 16 semanas entre administrações. (Moon et al., 2023) Nos ensaios clínicos de fase III TENAYA (NCT03823287) e LUCERNE (NCT03823300), o faricimab atingiu o objetivo primário de não inferioridade em relação ao aflibercept na melhoria da acuidade visual, com um regime de faricimab intravítreo 6,0 mg até a cada 16 semanas (Q16W), baseado na atividade da doença. Este regime personalizado permitiu reduzir o número de injeções necessárias, sem comprometer os resultados funcionais e anatómicos. Relativamente à segurança, o faricimab apresentou um perfil de eventos adversos oculares graves semelhante ao do aflibercept, sem registo de casos de vasculite retiniana oclusiva, complicação que tem sido observada com alguns outros agentes anti-VEGF.(Khanani et al., 2024) A dose aprovada é de 6 mg, administrada por via intravítrea, com uma meia-vida vítrea estimada de 7,5 dias. De forma

geral, o faricimab representa uma abordagem terapêutica inovadora, ao conjugar a inibição de dois alvos patológicos centrais na fisiopatologia da DMI neovascular, o VEGF-A e a Ang-2, proporcionando eficácia sustentada, intervalos de tratamento prolongados, menor carga de injeções e um perfil de segurança favorável em comparação com as terapias anti-VEGF convencionais (Tabela 5). (Fragiotta et al., 2024; Khanani et al., 2024; Moon et al., 2023; Samacá-Samacá et al., 2024; Vabysmo)

Tabela 5. Tratamentos aprovados para a DMI neovascular.

Medicamento	Aprovação		Formas biológicas
Bevacizumab	"off-label"		Anticorpo monoclonal humanizado recombinante
Pegaptanibe sódico	2004	Macugen, Pfizer, Nova York, NY, EUA	Aptâmero de RNA
Ranibizumab	2006	Lucentis, Genentech, South San Francisco, CA, EUA	Fragmento de anticorpo monoclonal humanizado, derivado do bevacizumab
Aflibercept	2011	Eylea, Regeneron, Nova York, NY, EUA	
Brolucizumab	2019	Beovu, Novartis Pharmaceuticals, Ltd., Londres, Reino Unido	Fragmento de anticorpo de cadeia única humanizado (scFv)
Faricimab	2022	VabysmoTM, Roche, Genentech, South San Francisco, CA, EUA	Anticorpo biespecífico

As injeções intravítreas, embora geralmente seguras, não estão isentas de riscos. As complicações associadas a estas injeções incluem aumento transitório da pressão intraocular, hemorragia subconjuntival, hemorragia vítrea, descolamento de retina e endoftalmite. Além disso, os agentes anti-VEGF administrados intravítreamente não são metabolizados

exclusivamente a nível local, podendo atingir a circulação sistêmica e, teoricamente, aumentar o risco de eventos adversos sistêmicos, como hemorragia subaracnoideia (HSA), enfarte agudo do miocárdio, paragem cardíaca e acidente vascular cerebral.(Maloney et al., 2021) No entanto, uma análise de dados agrupados de 80000 doentes não demonstrou aumento significativo do risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hemorragias major após a administração intravítrea de bevacizumab, ranibizumab ou aflibercept.(Boopathiraj et al., 2024; Wichrowska et al., 2023)

O Yesafil, biossimilar do aflibercept, foi aprovado pela EMA em setembro de 2023, oferecendo uma opção terapêutica mais acessível, mantendo níveis de eficácia, segurança e qualidade comparáveis aos medicamentos de referência. Os biossimilares consistem em moléculas altamente semelhantes ao medicamento de referência, com mecanismos de ação idênticos, mas desenvolvidos com custos e prazos significativamente inferiores. No contexto da DMI neovascular, já foram igualmente aprovados pelo FDA biossimilares do ranibizumab, como o Byooviz (SB-11) e Cimerli (FYB-201). Ensaio clínicos de fase III demonstraram a equivalência clínica: o SB-11 apresentou uma diferença ajustada na acuidade visual de -0,8 letras em relação ao ranibizumab de referência, enquanto o FYB-201 obteve ganhos visuais semelhantes. Estudos adicionais continuam a avaliar o perfil da segurança, eficácia e perfil farmacocinético dos biossimilares de ranibizumab e aflibercept, consolidando o seu papel na expansão do acesso do tratamento da DMI neovascular.(Papaioannou, 2024; Yan et al., 2025)

7.1.2 Terapia Fotodinâmica

A *Photodynamic therapy* (PDT) foi introduzida na década de 1980 como tratamento oncológico tópico, destacando-se pelo perfil favorável de eventos adversos e a reduzida fototoxicidade cutânea. Na década de 1990, a sua aplicação foi expandida para o tratamento da *choroidal neovascularization* (CNV) subfoveal na DMI. A PDT consiste numa abordagem terapêutica direcionada e minimamente invasiva, que utiliza compostos fotoativos para destruir seletivamente tecidos patológicos. Atualmente, é utilizada em várias neoplasias que envolvem pele, cavidade oral, brônquios, esófago, bexiga e região de cabeça e pescoço. Em oftalmologia, a PDT tem sido utilizada no tratamento da DMI neovascular e da coriorretinopatia serosa central. No contexto da DMI, um *photosensitizer* (PS) é administrado por via intravenosa acumulando-se seletivamente nos vasos sanguíneos

anómalos sob a mácula. A ativação subsequente do PS por luz de comprimento de onda específico induz a geração de ROS, que promovem apoptose e oclusão seletiva dos neovasos, reduzindo o extravasamento de fluido e preservando os tecidos retinianos adjacentes. Este mecanismo envolve a interação coordenada entre o PS, luz visível e o oxigénio celular.(Beirão et al., 2025; Garg & Hadziahmetovic, 2024; Sarkar et al., 2021)

A verteporfina (Visudyne®), é, até hoje, o único PS aprovado pela FDA para o tratamento da DMI.(Beirão et al., 2025; Garg & Hadziahmetovic, 2024; Sarkar et al., 2021)

A verteporfina, hidrofóbica por natureza, é formulada em lipossomas para aumentar a sua solubilidade, ligando-se a *Low-density lipoproteins* (LDLs) e acumulando-se em membranas neovasculares coróides contendo elevada densidade de recetores LDL. Após 5 minutos de infusão, a verteporfina é ativada por irradiação com luz de 689 nm, gerando ROS que provocam dano endotelial e morte celular nos vasos anómalos. Este processo desencadeia agregação plaquetária, formação de coágulos de fibrina e vasoconstricção, ocluindo seletivamente os vasos patológicos. A verteporfina possui uma meia-vida de 5–6 horas e é eliminada em 24 horas, reduzindo o risco de fototoxicidade. No entanto, o complexo processo de síntese, que exige a separação dos isómeros ativos e inativos, contribui para o aumento dos custos de produção.(Beirão et al., 2025)

A aprovação inicial da PDT com verteporfina para a DMI basou-se nos resultados do estudo TAP, que envolveu 609 doentes com lesões subfoveais predominantemente clássicas de CNV. predominantemente clássica, constituindo a base para a aprovação de sua indicação clínica. Após 36 meses, 58% dos doentes tratados perderam menos de 15 letras de acuidade visual; aos 60 meses, esse percentual foi de 66,2%, com menor perda de visão moderada ou grave comparativamente ao grupo placebo. A terapia é aprovada nos Estados Unidos para o tratamento de CNV subfoveal relacionada à DMI, miopia patológica e síndrome de histoplasiose, e na Europa é indicada para casos de DMI com CNV subfoveal predominantemente clássica e CNV subfoveal associada à alta miopia. A utilização da PDT para a DMI neovascular tem sido estudada ao longo do tempo, com novas opções de tratamento como a associação com os anti-VEGF (como bevacizumab, ranibizumab ou aflibercept).(Cruess et al., 2009)

No Japão, o estudo JAT observou uma modesta melhoria na acuidade visual média de 50,8 para 53,8 letras após 12 meses, sugerindo uma potencial resposta diferenciada em pontos com polimorfismo vascular coróideia, frequente na população japonesa, o que pode

justificar o melhor desempenho terapêutico da PDT nesse subgrupo.(Cruess et al., 2009; Honda, 2025)

Os principais efeitos colaterais da PDT incluem sintomas oculares locais, dor durante a infusão (a dor dorsal a mais comum), e reações fototóxicas em doentes com doenças cutâneas pré-existentes, como porfiria e lúpus. A complicação mais grave é a perda significativa de visão (≥ 20 letras), resultante de enfarte da coróide, danos retinianos ou hemorragia sub-retiniana. Estudos com eletroretinograma multifocal mostraram correlação entre áreas de não perfusão e lesão estrutural permanente no EPR, fotorreceptores e células ganglionares.(Cruess et al., 2009)

A combinação de PDT com terapias anti-VEGF tem sido estudada, com resultados variados. Alguns estudos sugerem que a associação pode proporcionar melhores resultados anatômicos e reduzir a frequências de injeções intravítreas, enquanto outros demonstraram vantagens claras em relação à monoterapia. Os estudos DENALI e MONT BLANC, por exemplo, não mostraram benefício superior da combinação face ao ranibizumab isolado. Em contrapartida, o estudo EVEREST, realizado em doentes asiáticos com polipatia coroideia vascular, demonstrou taxas superiores de regressão das lesões polipoides com a combinação (77,8% com a combinação vs 28,6% para ranibizumab isolado e PDT isolada (71,4%)). No EVEREST II, a combinação precoce de ranibizumab + PDT resultou em maior melhoria na acuidade visual, maior taxa de regressão completa das lesões e menor necessidade de injeções adicionais (média de injeções de 2,2 com a combinação vs. 4,3 no grupo de ranibizumab isolado), mantendo um perfil de segurança semelhante entre os grupos.(Honda, 2025; Sarkar et al., 2021)

7.1.3 Fotocoagulação a laser

A técnica de fotocoagulação a laser baseia-se na emissão de feixes de luz focados na retina, causando danos térmicos controlados para tratar diversas condições retinianas. Além disso, o laser pode estimular a reabsorção de *drusen* maculares. Com o avanço da tecnologia, surgiram abordagens menos agressivas, como o laser subliminar, que visa reduzir a os danos térmicos diretos ao limitar a exposição ao laser, minimizando a formação de cicatrizes visíveis. A fotocoagulação subliminar micropulsada, por exemplo, utiliza pulsos curtos que são preferencialmente absorvidos pelo EPR, preservando a retina neurosensorial. Essa técnica tem mostrado resultados positivos em condições como o edema macular

diabético e na redução de *drusen*.(Thomas et al., 2021; Virgili et al., 2015; Virgili & Bini, 2007)

A aplicação da fotocoagulação a laser na área macular foi inicialmente observada por Gass em 1973, que verificou a diminuição de grandes *drusen* e a restauração da mácula sem comprometer a acuidade visual em olhos com CNV ou descolamento do EPR. (Gass, 1973) Esses achados sugeriram que o tratamento a laser poderia retardar a progressão para formas avançadas de degeneração macular relacionadas à DMI. Estudos preliminares em pequenos grupos de doentes demonstraram que o uso de laser de onda contínua poderia reduzir os *drusen*, com aplicação de queimaduras diretamente sobre os *drusen* ou em padrões definidos na mácula, com mínima reação visível. Num estudo retrospectivo com 42 olhos tratados, 52% mantiveram estabilidade na visão, indicando um potencial efeito protetor sobre a acuidade visual.(Findlay et al., 2018; Thomas et al., 2021; Virgili et al., 2015; Virgili & Bini, 2007)

A fotocoagulação com laser de argônio, que direciona energia térmica para lesões neovasculares, demonstrou eficácia na redução de CNV extrafoveal, mas foi associada a riscos significativos de escotomas e perda permanente de visão central. Uma revisão sistemática abrangendo 2064 participantes confirmou a eficácia da fotocoagulação CNV extrafoveal, porém com resultados limitados em lesões justafoveais e subfoveais, devido ao maior risco de perda visual, especialmente em casos recorrentes.(Findlay et al., 2018; Thomas et al., 2021; Virgili et al., 2015; Virgili & Bini, 2007)

Apesar dos benefícios observados na redução dos *drusens*, a fotocoagulação a laser tem eficácia limitada quando comparada às terapias farmacológicas mais modernas, como os anti-VEGF, que oferecem melhores resultados visuais e menor risco de complicações.(Findlay et al., 2018; Thomas et al., 2021; Virgili et al., 2015; Virgili & Bini, 2007)

7.1.4 Laser Fototérmico

As terapias fototérmicas, utilizando luz contínua ou modulada, em pulsos superiores a 50 μ s, têm por objetivo promover o aumento controlado da temperatura no EPR e em estruturas adjacentes, preservando a integridade da neurorretina, do próprio EPR e da coróide. A eficácia dessas intervenções depende do controle rigoroso de parâmetros como potência, tempo de exposição e distribuição do feixe. O aumento térmico atua como agente

modulador das respostas celulares, uma vez que múltiplas reações bioquímicas apresentam dependência exponencial da temperatura; no entanto, essas reações também requerem tempos adequados de exposição térmica. O modelo de Arrhenius é amplamente utilizado para estimar o limiar de dano térmico celular, incluindo a desnaturação proteica. Estudos *in vitro* determinaram a temperatura crítica de lesão no EPR de 53 ± 2 °C para exposições de 0,1 a 1 s. Assim, recomenda-se que a irradiância do laser seja ajustada de modo a manter a temperatura entre 41 °C e 51 °C - faixa considerada terapêutica para estimular regeneração celular sem induzir lesões estruturais.(Denton et al., 2011; von der Burchard et al., 2024)

A absorção da luz é mediada principalmente pela melanina, concentrada no EPR e na coróide, atuando como principal cromóforo em comprimentos de onda acima de 500 nm. Outros absorvedores, como hemoglobina, retinal e xantofila, possuem menor contribuição nesse espectro. A distribuição térmica resultante depende da densidade dos cromóforos e das propriedades óticas do sistema laser empregado. Com o objetivo de ampliar a reprodutibilidade e a segurança clínica das terapias fototérmicas regenerativas, foram desenvolvidas distintas modalidades, incluindo a *Micropulse laser therapy* (MPL), a *Thermal stimulation of the retina* (TSR), a *Transpupillary thermotherapy* (TTT), a *Photomicrodisruption therapy* (PMT) e a *Selective retina therapy* (SRT), cada uma com mecanismos próprios e aplicações específicas. (von der Burchard et al., 2024)

A MPL baseia-se na emissão repetida de pulsos curtos, intercalados por períodos de pausa que permitem a dissipação parcial do calor gerado. Essa alternância controlada promove um aumento térmico terapêutico sem ultrapassar os limiares de dano aos tecidos oculares. Devido ao seu baixo ciclo de trabalho, os sistemas MPL operam com potências médias significativamente inferiores às dos lasers de onda contínua, favorecendo intervenções mais seguras e menos agressivas. Tal característica torna a MPL particularmente adequada para tratamentos prolongados de patologias maculares. Dispositivos comerciais operando em 532, 577 e 810 nm encontram-se disponíveis e já foram utilizados em estudos clínicos para diferentes patologias retinianas, incluindo DMI intermediária, edema macular diabético, coriorretinopatia serosa central, oclusão venosa retiniana e retinite pigmentosa.(von der Burchard et al., 2024)

A TTT consiste na aplicação prolongada de radiação laser sobre a retina, induzindo um aumento térmico gradual, geralmente em torno de 10 °C, na região do polo posterior. O procedimento é tipicamente conduzido por aproximadamente um minuto, com o objetivo de induzir respostas celulares benéficas sem desencadear lesão térmica imediata. Inicialmente

proposta no tratamento para tumores intraoculares, a TTT foi posteriormente investigada em doenças degenerativas da retina, como a DMI. Estudos pré-clínicos identificaram alterações celulares promissoras após sua aplicação, e ensaios clínicos piloto relataram benefícios tanto em neoplasias oculares quanto em casos de DMI. Contudo, a eficácia clínica não foi sustentada em estudos confirmatórios. A elevada taxa de recidiva observada em tumores levou à sua descontinuação na oncologia ocular, e os ensaios clínicos em DMI não evidenciaram efeitos terapêuticos significativos, limitando o uso da TTT nesses contextos.(Gustavsson & Agardh, 2005; Lanzetta et al., 2002; von der Burchard et al., 2024)

A PMT visa à destruição seletiva das células do EPR, promovendo subsequente regeneração celular. Essa abordagem explora a absorção térmica seletiva por melanossomos intracelulares, cuja composição permite aquecimento ultrarrápido e altamente localizado. Para garantir a seletividade, são utilizados pulsos de laser com duração inferior ou próxima ao tempo de relaxamento térmico dos melanossomos, estimado em menos de um microssegundo. A seletividade é garantida porque só o EPR contém melanossomas que absorvem o laser de forma eficaz e porque os pulsos ultracurtos impedem propagação de calor para células saudáveis adjacentes. Tecnologias como o SRT e a terapia de rejuvenescimento da retina por nanopulsos (2RT) operam dentro dessa faixa temporal, evitando a dissipação térmica para tecidos vizinhos e, assim, preservando a neuroretina. Sob condições adequadas de energia, os melanossomos atingem temperaturas de 130–150 °C, induzindo a formação de microbolhas, processo denominado microcavitação, que levando à ruptura da membrana celular e à morte seletiva das células do EPR. Quando aplicada dentro de parâmetros terapêuticos seguros, a PMT possibilita a remoção seletiva de células disfuncionais, estimulando a regeneração epitelial sem comprometer a retina neural.(von der Burchard et al., 2024)

Entre as terapias a laser com efeitos regenerativos sobre o EPR destacam-se a SRT e a TSR, que utilizam mecanismos distintos para induzir regeneração sem causar danos estruturais significativos à neuroretina. A SRT emprega pulsos de laser de curta duração (1,4 a 1,7 μ s) a 100 Hz, com comprimentos de onda de 527 ou 532 nm, promovendo a disrupção seletiva das células do EPR. A energia é absorvida pelos melanossomos, gerando microbolhas que causam ruptura da membrana celular, sem dissipação térmica para os tecidos adjacentes. Esse processo induz necrose controlada e inflamação local, promovendo a regeneração do EPR por proliferação e migração celular. Estudos experimentais em modelos animais demonstraram redução da espessura da membrana de Bruch e restauração da

morfológica do EPR após tratamento com SRT. Embora não tenha sido amplamente testada em ensaios clínicos de DMI em humanos, a SRT já mostrou eficácia em condições como coriorretinopatia serosa central e edema macular diabético.(Richert et al., 2021; Tode et al., 2019; von der Burchard et al., 2024)

A TSR, por sua vez, utiliza laser de onda contínua com comprimentos de onda na faixa verde (tipicamente 532 nm) e duração de 50 a 300 ms. A potência é rigorosamente titulada para manter a temperatura subletal (~45 °C), calculada com base nos modelos de Arrhenius, sem induzir alterações ultraestruturais nem morte celular imediata. Apesar de não causar necrose, a TSR também induz regeneração do EPR, com observações de mitose e migração celular alguns dias após a irradiação, sem sinais de inflamação.(Richert et al., 2021) Estudos demonstraram que a TSR reduz a espessura da membrana de Bruch, estabiliza o ambiente angiogénico e atenua processos inflamatórios em modelos murinos de DMI. No entanto, ainda não foi avaliada clinicamente em humanos com DMI. Ambas as técnicas compartilham o benefício de preservar a neuroretina, podendo ser consideradas estratégias terapêuticas regenerativas não invasivas. A TSR integra o grupo das terapias fototérmicas subletais, ao lado de modalidades como o *Subthreshold diode micropulse* (SDM), a *Non-damaging retinal therapy* (NRT) e os lasers micropulsados subliminares, geralmente utilizando comprimentos de onda de 577 nm e ciclos de trabalho entre 5% e 15%. Por fim, destaca-se a 2RT, uma abordagem fotodisruptiva relacionada, que foi avaliada em ensaio clínico para a DMI intermediária. Embora não tenha atingido o objetivo primário, a 2RT apresentou, em subanálises, efeitos benéficos na inibição da progressão da doença, sugerindo potencial terapêutico sob condições específicas.(Richert et al., 2021; Tode et al., 2018; von der Burchard et al., 2024)

7.2 Potenciais tratamentos

Diversas terapias emergentes para a DMI neovascular encontram-se atualmente em fase de investigação, com foco na superação das limitações das abordagens anti-VEGF disponíveis. Essas estratégias exploram novos mecanismos de ação além da via do VEGF, bem como sistemas inovadores de libertação e formulações destinadas a aumentar a eficácia clínica e prolongar os intervalos entre aplicações, reduzindo assim a carga terapêutica para os doentes.

7.2.1 Pré-clínica

Diversas pequenas moléculas com perfil multi-alvo têm demonstrado potencial terapêutico em modelos pré-clínicos de DMI. O brivanib, inibidor de tirosina quinase dos recetores *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) 1/2 e VEGFR1/2/3, reduziu a área de neovascularização e o extravazamento vascular em modelos murinos, tanto por via intravítrea quanto oral. O HR-687, antagonista de integrinas RGD, bloqueou o extravazamento vascular na retina em modelos murinos e primatas, com eficácia comparável à do ranibizumab.(Khachigian et al., 2023)

Um pequeno peptídeo mimético cíclico retro invertido, D(Cys-Leu-Pro-Arg-Cys), que se liga à neuropilina-1 e ao VEGFR1, demonstrou reduzir a CNV em macacos após administração na forma de colírio. Já o composto BT2, uma dibenzoxazepinona, apresentou ações antiangiogénica e anti-inflamatória potentes, suprimindo múltiplos alvos moleculares como VEGF-A, *phosphorylated extracellular signal-regulated kinase* (p-ERK), Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) e IL-6. Em modelos animais, o BT2 demonstrou eficácia semelhante à do aflibercept, porém com menor número de injeções necessárias. Por fim, o oligonucleotídeo catalítico Dz13, ao inibir o fator de transcrição c-Jun/AP-1, reduziu tanto a expressão de VEGF-A quanto a neovascularização retiniana.(Khachigian et al., 2023)

Vários estudos também investigaram o potencial terapêutico dos agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR α), como o fenofibrato e o pema-fibrato, no tratamento da DMI.(Huang et al., 2021; Lee et al., 2025; T. Yuan et al., 2022) O fenofibrato apresentou efeitos antiangiogénicos em modelos murinos, inibindo a neovascularização coroideia induzida por laser, possivelmente via modulação da expressão de VEGF-C, VEGFR-3 e componentes da via *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β). Adicionalmente, demonstrou reduzir a fibrose sub-retiniana, uma das principais causas de perda visual na DMI avançada.(Lee et al., 2025)

O pema-fibrato, por sua vez, exerceu efeito preventivo sobre a CNV, associado à diminuição da ativação microglial e aumento dos níveis de FGF21 - fator com reconhecidos efeitos neuroprotetores e moduladores metabólicos. A ativação de PPAR α por via sistémica com pema-fibrato pode representar um eixo terapêutico promissor; contudo, ainda são necessários estudos adicionais para elucidar os alvos celulares específicos, os genes regulados na retina e as concentrações terapêuticas ideais.(Lee et al., 2025)

Paralelamente, os *Hypoxia-Inducible Factors* (HIFs) têm emergido como alvos críticos no controle da CNV e da fibrose sub-retiniana. A expressão aumentada de HIF-1 α foi correlacionada com a presença de neovasos em amostras humanas com DMI, e a sua inibição (por exemplo, com digoxina, taurina, lactoferrina e extrato de *Garcinia*) mostrou reduzir a progressão da CNV em modelos animais. Estratégias de liberação sustentada de inibidores de HIF, como nanopartículas ou sistemas supracoroidais, demonstraram eficácia prolongada na supressão da CNV.(Lee et al., 2025)

Além disso, alterações mediadas por hipóxia também foram observadas na retina envelhecida e em modelos de DMI não exsudativa, sugerindo um papel duplo dos HIFs na degeneração dos fotorreceptores e na resposta ao stresse oxidativo. Essas evidências apontam para a relevância da modulação de PPAR α e da inibição dos HIFs como abordagens inovadoras e complementares no tratamento da DMI, embora ensaios clínicos robustos ainda sejam imprescindíveis para validação e futura implementação terapêutica.(Lee et al., 2025)

O dazdotuftide é uma nova molécula sintética de baixo peso molecular, composta por um conjugado peptídico de tuftsina e fosforilcolina, que demonstrou propriedades anti-inflamatórias e antiangiogênicas em diversos modelos pré-clínicos. A sua atividade terapêutica decorre da inibição de recetores-chave implicados na patogénese da DMI, incluindo o TLR-4, neuropilina-1 (NRP-1) e enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).(Vofo & Chowders, 2023)

Em modelos animais de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, nefrite lúpica e colite, o dazdotuftide atenuou a inflamação através da supressão da via inflamatória *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), da redução de citocinas pró-inflamatórias, do aumento de citocinas anti-inflamatórias e da expansão de populações de células T e B reguladoras.(Vofo & Chowders, 2023)

No contexto da DMI, a inibição do TLR-4 pelo dazdotuftide pode contribuir para reduzir a perda de células do EPR, preservar a integridade da BHR, atenuar o recrutamento de leucócitos e diminuir a produção de VEGF, interrompendo o ciclo patológico de inflamação crónica e neovascularização.(Vofo & Chowders, 2023)

7.2.2 Ensaios clínicos

O conbercept é uma proteína de fusão recombinante de ação antiangiogénica, desenvolvida na China, composta pelos domínios extracelulares dos recetores VEGFR1 e VEGFR2, além da fração Fc da IgG1 humana. A inclusão do domínio VEGFR2-Ig4, ausente em moléculas semelhantes como o aflibercept, confere-lhe maior afinidade de ligação ao VEGF e uma meia-vida mais prolongada. O conbercept interage com elevada afinidade com os subtipos VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C e *Placental Growth Factor* (PLGF) tendo sido aprovado na China em 2013. Ensaios clínicos conduzidos localmente demonstraram eficácia no tratamento da DMI, com melhorias visuais significativas sustentadas após um regime inicial mensal seguido por aplicações trimestrais.(Xie et al., 2024) O estudo multicêntrico PHOENIX confirmou a eficácia do conbercept com um regime de administração reduzido.(Xie et al., 2024) Um ensaio clínico global de fase III (NCT03577899), iniciado em 2018, comparou diretamente o conbercept ao aflibercept em mais de 300 centros distribuídos por 30 países; contudo, foi interrompido em 2020 devido às limitações impostas pela pandemia de COVID-19, que comprometeram o seguimento clínico da maioria dos participantes.(Moon et al., 2023; Xie et al., 2024)

Em 2024, um estudo realizado na China, avaliou a eficácia do conbercept em 120 doentes com DMI neovascular, estratificados segundo os níveis de inflamação intraocular. Após 12 meses de acompanhamento clínico e tomográfico, os doentes com níveis mais baixos de inflamação ocular apresentaram maior ganho na acuidade visual corrigida e maior redução na espessura macular central. O conbercept foi bem tolerado, com efeitos adversos mínimos e ausência de inflamação intraocular significativa. Estes resultados sugerem que o grau de inflamação ocular pode influenciar a resposta terapêutica, evidenciando a importância de estratégias terapêuticas personalizadas na gestão da DMI neovascular.(X. Zhang et al., 2023)

Os *Tyrosine Kinase Inhibitors* (TKIs), inicialmente desenvolvidos para oncologia, têm emergido como potenciais agentes terapêuticos na DMI devido ao papel central da angiogénese e na sua fisiopatologia. O axitinib, um TKI aprovado para o tratamento do carcinoma de células renais metastático, inibe seletivamente os recetores de VEGF e PDGF.(Yan et al., 2025) Estudos demonstraram que o axitinib suprime a proliferação de células endoteliais microvasculares da retina humana e a atividade de pericitos vasculares do cérebro, além de reduzir a neovascularização em modelos animais de CNV induzida por laser.(Yan et al., 2025) Os resultados mostraram que a inibição simultânea das vias VEGF e

PDGF potencializa o efeito antiangiogénico e pode superar as limitações observadas em terapias anti-VEGF isoladas.(C. S. Tan et al., 2022; Yan et al., 2025)

O vorolanib é outro TKI com propriedades antiangiogénicas, atuando sobre o VEGFR1-3, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha/beta* (PDGFR- α/β) e *Colony Stimulating Factor 1 Receptor* (CSF1R). A formulação intravítrea de liberação sustentada, EYP-1901, utiliza a tecnologia bioerodível Durasert, mantendo o efeito terapêutico por até seis meses.(Patel et al., 2024) No estudo de fase I DAVIO (NCT04747197), doentes previamente tratados com anti-VEGF receberam uma única dose de EYP-1901, com redução significativa na necessidade de retratamento ao longo de 12 meses, sem eventos adversos relacionados. O estudo de fase II DAVIO 2 (NCT05381948) demonstrou que as doses de 2 mg e 3 mg de EYP-1901 foram estatisticamente não inferiores ao aflibercept, reforçando o potencial do EYP-1901 como alternativa terapêutica com menor frequência de administração. Ensaio de fase III LUGANO (NCT06668064) e LUCIA (NCT06683742) estão planeados para validar a sua eficácia e segurança numa amostra maior.(Khachigian et al., 2023; Patel et al., 2024)

O sorafenib é um inibidor oral da TKI que suprime a sinalização do VEGF através da inibição dos recetores VEGFR-1 e VEGFR-2. Num estudo exploratório off-label, dois doentes receberam sorafenib oral (200 mg) em combinação com injeções intraoculares de ranibizumab, apresentando melhoria significativa na acuidade visual. Apesar desses resultados promissores, não existem, até ao momento, estudos subsequentes ou ensaios clínicos adicionais que tenham aprofundado a investigação desta abordagem terapêutica.(Sarkar et al., 2021)

O OTX-TKI (ou AXPAXLI), um implante intravítreo de libertação sustentada de axitinib, foi avaliado num ensaio clínico de fase I (NCT03630315) para a DMI, com escalonamento de dose (200 µg, 400 µg, 600 µg e 400 µg combinados com anti-VEGF). Resultados preliminares (2021) mostraram um perfil de segurança favorável, sem relatos de eventos oculares adversos graves, aumento da pressão intraocular ou necessidade de corticosteroides.(C. S. Tan et al., 2022) Em relação à eficácia, as doses mais elevadas (400 µg e 600 µg) resultaram na redução da espessura central da retina e do fluido intra e sub-retiniano nas primeiras oito semanas. Aos seis meses, mais da metade dos participantes não necessitaram de terapêutica de resgate,(C. S. Tan et al., 2022) sugerindo que o AXPAXLI poderá oferecer um regime de tratamento com menor frequência de administração. Em 2023, a FDA aprovou a condução do ensaio clínico de fase III SOL

(NCT06495918), que prevê a inclusão de aproximadamente 300 doentes virgens de tratamento, randomizados para receber AXPAXLI ou injeções intravítreas de aflibercept. A fase de tratamento teve início em 15 de fevereiro de 2024, com a aplicação das primeiras doses de aflibercept.(C. S. Tan et al., 2022; Yan et al., 2025)

O sunitinib, um TKI multi-alvo com ação sobre VEGFRs, PDGFRs, Fms-Like Tyrosine Kinase 3 (FLT-3), CSF-1R e *Stem Cell Factor Receptor*(c-Kit), tem sido estudado em formulações inovadoras para o tratamento da DMI. Duas estratégias promissoras em desenvolvimento clínico envolvem o D-4517.2 e o GB-102. O D-4517.2 é um análogo do sunitinib conjugado a um dendrímero de hidroxilo, projetado para administração subcutânea com autoinjeter de uso domiciliar. Essa abordagem procura reduzir a necessidade de aplicações intravítreas frequentes, além de oferecer potencial de produção com custo até dez vezes inferior ao das terapias atuais. Estudos de fase I e II com dose única demonstraram perfil de segurança favorável, e um ensaio clínico de fase II em curso (NCT05387837) avalia regimes de dose crônica e a necessidade de intervenções de resgate com anti-VEGF.(Vofo & Chowders, 2023; Yan et al., 2025)

Já o GB-102, é uma formulação intravítrea em suspensão composta por micropartículas biodegradáveis de PLGA/mPEG-PLGA que libertam malato de sunitinib de forma controlada. Nos estudos ADAGIO (NCT04590248) e ALTISSIMO de fase IIB (NCT03953079), a dose de 1 mg mostrou segurança, boa tolerabilidade e redução significativa da carga de injeção: cerca de 48% dos doentes não necessitaram de nova administração por pelo menos seis meses. Após otimizações na formulação, a migração de partículas para a câmara anterior foi consideravelmente reduzida. Embora o estudo ALTISSIMO não tenha sido desenhado para avaliar diferenças significativas em acuidade visual ou espessura retiniana, os dados sugerem que o GB-102 (1 mg) pode oferecer uma opção terapêutica de longa duração para a DMI neovascular.(Eichenbaum et al., 2022; Vofo & Chowders, 2023; Yan et al., 2025)

O OPT-302 (Sozinibercept) representa uma abordagem antiangiogénica inovadora para o tratamento da DMI. Trata-se de uma proteína de fusão recombinante derivada da porção Fc da IgG1 humana, que inibe seletivamente os fatores VEGF-C e VEGF-D – vias não bloqueadas pelos inibidores tradicionais do VEGF-A, como o ranibizumab e o aflibercept. Num estudo clínico de fase IIB (NCT03345082), a combinação de OPT-302 com ranibizumab proporcionou uma melhoria média de 14,2 letras na acuidade visual, comparada a 10,8 letras com o ranibizumab isolado. Além do ganho funcional, observou-se redução

significativa na área de lesão neovascular, da neovascularização de coróide e na acumulação de fluido intra e sub-retiniano. O perfil de segurança foi considerado favorável. Atualmente, os estudos de fase III COAST (NCT04757636) e ShORe (NCT04757610) avaliam a eficácia e segurança da combinação OPT-302 + ranibizumab em doentes virgens de tratamento, com seguimento estendido até dois anos para análise de segurança a longo prazo.(Papaioannou, 2024; Yan et al., 2025)

O efdamrofusp alfa (IBI302) é uma proteína de fusão biespecífica inovadora, concebida para atuar simultaneamente nas vias do VEGF e do sistema do complemento, dois mecanismos centrais na patogénese da DMI neovascular. O IBI302 foi projetado para neutralizar várias isoformas do VEGF e, adicionalmente, ligar-se a C3b/C4b, inibindo a amplificação da cascata do complemento.(Yan et al., 2025) Os ensaios clínicos de fase I demonstraram um perfil de segurança e tolerabilidade favorável, bem como sinais de eficácia. Posteriormente, estudos de fase II (NCT04820452) evidenciaram não inferioridade em relação ao aflibercept na melhoria da acuidade visual após 36 semanas de tratamento, além de potenciais benefícios adicionais na prevenção da progressão de atrofia e fibrose macular. Já em 2024, a Innovent iniciou o ensaio de fase III STAR (NCT05972473), utilizando uma dose de 8 mg. Resultados preliminares indicaram que mais de 80% dos doentes poderiam estender o intervalo entre aplicações para até 12 semanas. Com base nesses dados, um regime estendido de 16 semanas foi incluído no protocolo do estudo STAR, ampliando o potencial de redução de carga terapêutica. O IBI302 surge assim, como uma promissora alternativa terapêutica para o tratamento da DMI neovascular.(Yan et al., 2025)

A inflamação intraocular desempenha um papel relevante na fisiopatologia da DMI, justificando o interesse terapêutico em agentes anti-inflamatórios como os corticosteroides. O acetonido de triancinolona conhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias e angiostáticas, tem sido utilizado no tratamento de forma exsudativas da doença. No entanto, a sua eficácia isolada na melhoria da acuidade visual é limitada. Além disso, o seu uso é frequentemente restringido devido a eventos adversos relevantes, incluindo o aumento da pressão intraocular e aumento do risco de catarata.(Gillies, 2003; Sarkar et al., 2021; Sutter, 2003)

A dexametasona, outro corticosteroide amplamente estudado, tem sido utilizada como adjuvante em terapias antiangiogénicas. Estudos clínicos demonstraram que a administração intravítrea, tanto em formulação solúvel quanto no implante de libertação

controlada (Ozurdex®), pode reduzir o edema e a espessura central da retina, com possíveis benefícios funcionais. Contudo, os resultados quanto à superioridade da combinação de dexametasona com agentes anti-VEGF, como o ranibizumab, permanecem inconclusivos, evidenciando a necessidade de ensaios clínicos adicionais para esclarecer o seu papel na abordagem terapêutica na DMI neovascular.(Sarkar et al., 2021; Vakalis et al., 2015)

8 Terapia génica

Proposta inicialmente pelo Dr. Theodore Friedmann em 1972, a terapia génica surge como uma abordagem promissora para doenças que requerem tratamentos contínuos, como as injeções periódicas de anti-VEGF na DMI neovascular. Esta estratégia terapêutica baseia-se na introdução de material genético modificado em células com funções genéticas ausentes ou disfuncionais, frequentemente por meio de vetores virais, com o objetivo de restaurar ou modificar a expressão de proteínas essenciais. A terapia génica oferece, assim, o potencial de proporcionar benefícios terapêuticos sustentados, reduzindo a necessidade de procedimentos repetidos e melhorando a adesão e qualidade de vida aos doentes.(Yan et al., 2025)

O olho representa um alvo particularmente favorável para a aplicação da terapia génica devido à sua anatomia compacta, compartimentada e imunologicamente privilegiada. A administração de doses reduzidas é suficiente para alcançar doses terapêuticas, enquanto a BHR restringe a disseminação sistémica dos vetores, minimizando o risco de reações imunológicas generalizadas. A transferência de material genético para as células alvo ocorre através do processo de transdução, que pode ser realizado utilizando vetores virais ou não virais. Os vetores virais subdividem-se em vetores integradores - que incorporam o DNA terapêutico no genoma da célula hospedeira – e vetores não integradores, nos quais o material genético permanece como elemento epissómico no citoplasma celular. Ao introduzir um gene funcional numa célula portadora de uma mutação ou deficiência, a célula passa a expressar a proteína correspondente de forma contínua, corrigindo assim a disfunção subjacente e contribuindo para o controlo da doença.(C. S. Tan et al., 2022; Yan et al., 2025)

A maioria das terapias génicas aprovadas pela FDA utiliza vetores virais, sejam naturais ou modificados, devido à sua elevada eficiência na introdução e expressão de material genético nas células-alvo. Estes vetores apresentam vantagens significativas no processo de transferência genética, atendendo a três requisitos fundamentais: garantir segurança e minimizar respostas imunológicas; proteger o material genético da degradação durante o transporte; e permitir a entrega eficaz de um gene terapêutico funcional.(Yan et al., 2025)

Os vetores virais mais utilizados na terapia génica incluem os adenovírus, *Adeno-Associated Virus* (AAV), gama-retrovírus e lentivírus. Dentre esses, o AAV destaca-se como

o vetor de escolha na terapia genética da retina, devido à sua natureza não integradora, baixo potencial imunogénico e elevado perfil de segurança.(Trincão-Marques et al., 2024) O AAV permite uma transdução eficiente das células da retina, com risco mínimo de patogenicidade e mutações genéticas.(Trincão-Marques et al., 2024) Contudo, a sua principal limitação reside na reduzida capacidade de carga genética (até 4,7 kb), o que restringe a sua aplicação em genes de maior dimensão, como o ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 4 (ABCA4), sendo nestes casos necessário recorrer a lentivírus ou a estratégias baseadas em vetores não virais. Os AAVs oferecem elevada segurança e eficiência na transferência de genes, permitindo não apenas a edição genómica, mas também a expressão sustentada do transgene por meio d mecanismos de integração genómica ou episomal. A ampla diversidade de sorotipos de AAV possibilita um direcionamento específico aos tecidos-alvo, otimizando a eficiência de transdução, o tropismo celular e minimizando a imunogenicidade.(Trincão-Marques et al., 2024) Adicionalmente, estes vetores induzem uma resposta imune relativamente modesta, o que contribui para um perfil de segurança favorável e possibilita o uso de doses terapêuticas mais baixas.(M. Singh et al., 2024; C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

Os adenovírus, por sua vez, são classificados em três gerações. A primeira geração apresenta limitação clínica devido à indução de respostas inflamatórias significativas. A segunda geração exibe imunogenicidade reduzida, enquanto a terceira geração – conhecida como “*gutless*” ou “*helper-dependent*” – proporciona maior segurança, uma vez que elimina quase todos os genes virais. Uma das principais vantagens dos vetores adenovirais reside na sua elevada capacidade de inserção de material genético (cerca de 35 kb) e ampla eficiência de transdução, permitindo atingir diversos tipos celulares.(M. Singh et al., 2024; C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

A terapia genética apresenta um enorme potencial tanto no tratamento de doenças genéticas raras como em condições prevalentes, como a DMI. No contexto da DMI neovascular, a abordagem terapêutica consiste na transdução de células da retina para produzir a produção de proteínas anti-VEGF, transformando o próprio olho numa "biofábrica" capaz de sintetizar continuamente o agente terapêutico. Essa estratégia oferece uma alternativa promissora e duradoura, potencialmente eliminando a necessidade de injeções intravítreas repetidas.(C. S. Tan et al., 2022)

Existem várias opções para a administração de terapia genética retiniana, sendo as injeções intravítreas e sub-retinianas as mais comuns, enquanto as supracoroidais são menos

frequentes. As injeções sub-retinianas oferecem algumas vantagens sobre as injeções intravítreas, pois permitem o contacto direto do vetor com as células alvo, como o EPR e os fotorreceptores, ao evitarem a barreira representada pela membrana limitante interna e pela retina neural. Além disso, o espaço sub-retiniano apresenta características de imunoprivilégio, reduzindo o risco de respostas imunes indesejadas. A administração sub-retiniana pode ser realizada por duas vias: transvítrea e transescleral. A abordagem transvítrea, mais comumente utilizada, exige a realização de vitrectomia prévia, enquanto a via transescleral dispensa este procedimento, mas ainda requer ambiente cirúrgico controlado. A via de administração do vetor influencia a sua imunogenicidade e eficácia, sendo a abordagem sub-retiniana especialmente vantajosa em doenças que afetam principalmente as células do EPR e os fotorreceptores. Como muitos distúrbios hereditários da retina envolvem essas células, a via sub-retiniana tem sido amplamente adotada em ensaios clínicos de terapia genética para doenças monogénicas.(Finocchio et al., 2023) Este método envolve a realização de uma retinotomia próxima às arcadas vasculares temporais, permitindo que a bolha de solução contendo o vetor se espalhe lentamente em direção à região foveal. Embora cause um descolamento temporário da retina, os estudos demonstram que o procedimento é geralmente seguro e eficaz para alcançar resultados terapêuticos.(Finocchio et al., 2023; Trincão-Marques et al., 2024)

A proteína RPE65, uma isomerohidrolase retinóide específica do EPR, foi o alvo de uma das primeiras terapias genéticas bem-sucedidas utilizando o vetor AAV, que em 2008 demonstrou melhoria significativa da visão em doentes com amaurose congénita de Leber.(M. Singh et al., 2024) Esse marco levou ao desenvolvimento do Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl), a primeira terapia genética ocular aprovada pela FDA. O Luxturna consiste num vetor recombinante AAV2 contendo o gene humano RPE65, possibilitando que as células do EPR retomem a produção funcional da isomerohidrolase RPE65. Embora o tratamento tenha comprovado eficácia na distrofia retiniana associada a mutações no RPE65, foram reportados casos de atrofia coriorretiniana perifoveal progressiva após administração sub-retiniana. Apesar de a maioria dos doentes apresentar melhorias na função visual, o mecanismo subjacente à atrofia não está completamente elucidado. Investigações adicionais são necessárias para compreender o papel potencial de fatores como toxicidade do vetor, resposta imune, inflamação local e complicações cirúrgicas, bem como suas possíveis implicações em terapias semelhantes para a DMI.(Finocchio et al., 2023; M. Singh et al., 2024)

RetinoStat (Oxford BioMedica) é uma terapia genética que utiliza vetores lentivirais para fornecer genes codificantes de proteínas antiangiogénicas – endostatina e angiotensina – com o objetivo de tratar a DMI. A estratégia terapêutica explora o efeito inibitório da endostatina sobre a neovascularização e considera o potencial envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona nas alterações vasculares e inflamatórias associadas à DMI.(Finocchio et al., 2023) No ensaio clínico de fase I (NCT01301443), RetinoStat foi administrado por via sub-retiniana em doentes com DMI avançada, num esquema de escalonamento de dose. Os resultados preliminares demonstraram perfil de segurança favorável, boa tolerabilidade e sinais de benefício clínico, incluindo estabilização da acuidade visual e redução do extravazamento vascular. No entanto, o uso de vetores lentivirais levanta algumas preocupações, como o risco potencial de mutagénese insercional, transmissão germinativa e maior propensão a respostas inflamatórias em comparação aos vetores AAVs.(Finocchio et al., 2023; Trincão-Marques et al., 2024)

O RGX-314 (Regenxbio Inc, EUA) está a ser desenvolvido para o tratamento de doenças oculares como DMI neovascular, retinopatia diabética e outras patologias mediadas pelo VEGF. Trata-se de uma terapia genética realizada através do vetor AAV8, que contém um fragmento de anticorpo monoclonal semelhante ao ranibizumab, capaz de neutralizar o VEGF-A. A administração pode ser realizada por sub-retiniana ou supracoroidal, permitindo reduzir a frequência de injeções intravítreas repetidas. No estudo de fase I/IIa (NCT03066258), aberto, multinacional, e com escalonamento de dose, cinco concentrações de cópias genómicas foram avaliadas em cinco coortes de doentes previamente tratados para DMI, cada um recebendo uma única injeção sub-retiniana de RGX-314. Entre os 42 participantes, o tratamento foi geralmente bem tolerado, sem ocorrência de inflamação ocular significativa além do esperado no contexto de vitrectomia e sem respostas imunes clinicamente relevantes.(C. S. Tan et al., 2022) No entanto, um evento adverso grave foi observado num participante da dose mais elevada. O RGX-314 demonstrou capacidade de reduzir a necessidade de terapias anti-VEGF adicionais durante 4 anos de seguimento, com maior benefício observado nas doses mais altas. O acompanhamento dos participantes ocorrerá anualmente por um período total de cinco anos.(C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

O estudo de Fase II AAVIATE (NCT04514653), com escalonamento gradual de dose, avaliou a eficácia, segurança e tolerância da administração supracoroidal de RGX-314. O tratamento foi bem tolerado em todas as três doses testadas, sendo que a dose mais alta

apresentou maior redução na necessidade de tratamentos adicionais. Observou-se uma diminuição de aproximadamente 80% na frequência anual de injeções anti-VEGF, com cerca de 50% dos doentes permanecendo totalmente livres de injeção durante o período avaliado. Os eventos adversos relatados foram, em sua maioria, leves a moderados, incluindo hemorragia conjuntival, aumento transitório da pressão intraocular, episclerite e hiperemia conjuntival, com resolução espontânea em poucos dias a semanas. Importante destacar que não foram registrados episódios de inflamação intraocular na coorte de dose mais alta, na qual os doentes receberam corticosteroides tópicos como profilaxia.(C. S. Tan et al., 2022; Yan et al., 2025)

Atualmente, estão em curso os estudos de fase IIb/III (ATMOSPHERE, NCT04704921) e fase III (ASCENT, NCT05407636), ambos com um período de acompanhamento de 5 anos, com RGX-314. Dados preliminares de um estudo comparativo de fase II demonstraram perfis de segurança e eficácia consistentes entre as diferentes formulações, com 60% dos doentes na coorte de alta dose e 73% na de baixa dose permanecendo livres de injeções após 6 meses. Eventos adversos como hemorragia conjuntival e inflamação pós-operatória foram geralmente autolimitados, e algumas alterações pigmentares retinianas leves foram observadas. (C. S. Tan et al., 2022; Yan et al., 2025)

Ixoberogene soroparvovec (ADVM-022) é uma terapia genética de dose única desenvolvida pela Adverum Biotechnologies Inc. (EUA), utilizando o capsídeo vetorial inovador AAV2.7M8. Este vetor carrega o cDNA codificante da proteína anti-VEGF aflibercept, com o objetivo de assegurar a produção sustentada desta proteína pelas células transduzidas. A proposta é permitir a expressão contínua de aflibercept, potencialmente eliminando a necessidade de injeções intravítreas regulares em doentes com DMI neovascular. Devido à elevada eficiência de transdução retiniana do AAV2.7M8, o ADVM-022, pode ser administrado por injeção intravítrea em ambiente ambulatorio, facilitando o acesso ao tratamento. O ensaio de fase I OPTIC (NCT03748784), aberto e multicêntrico, acompanhou os doentes ao longo de dois anos. Foram incluídos indivíduos com resposta prévia confirmada à terapia anti-VEGF, avaliando-se segurança ocular e sistêmica, a acuidade visual, as alterações na espessura do subcampo central e necessidade de retratamento com injeções anti-VEGF. Os participantes foram divididos em quatro coortes, com base na dose administrada (2×10^{11} vs. 6×10^{11} genomas de vetor (vg)) e no regime profilático de corticoesteróides (prednisolona oral vs. difluprednato tópico). Não foram

registados eventos adversos sistêmicos relacionados ao ADVIM-022. Os eventos adversos oculares foram, na maioria, leves (83%) ou moderados (17%), incluindo um único caso de uveíte recorrente moderada na coorte de baixa dose, que respondeu ao tratamento tópico com corticosteroides. Não houve aumento clinicamente significativo da pressão intraocular. A inflamação ocular foi o efeito colateral mais comum, afetando principalmente o segmento anterior nas coortes de dose mais alta, com alguns doentes necessitando de tratamento anti-inflamatório tópico prolongado. A incidência de inflamação ocular foi menor na coorte de baixa dose. Em termos de eficácia, observou-se uma redução de 97% na carga anual de injeções de anti-VEGF no grupo de alta dose e de 83% na coorte de baixa dose, mantendo-se tanto a acuidade visual melhor corrigida quanto a espessura central da retina em níveis estáveis ao longo do seguimento. As concentrações intraoculares de aflibercept mantiveram-se dentro da faixa terapêutica desejada até 104 semanas. Após 2 anos de acompanhamento, a carga de injeções foi reduzida em 80% no grupo de 2×10^{11} vg/olho e em 98% no grupo de 6×10^{11} vg/olho. Estes participantes continuam em acompanhamento por mais três anos.(C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

Atualmente, o ensaio clínico de fase II (LUNA) (NCT05536973) encontra-se em curso, avaliando novas doses (2×10^{11} vg e 6×10^{10} vg) associadas a um regime de corticosteróides aprimorado.(C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

O 4D-150 é uma terapia genética de administração única desenvolvida com o vetor AAV IVT (R100), que transporta dois transgenes: um para codificar o aflibercept e o outro que contém uma sequência de miRNA dirigida ao VEGF-C. Esta abordagem visa inibir simultaneamente as quatro moléculas associadas ao VEGF - VEGF-A, -B, -C e PlGF – proporcionando um bloqueio mais abrangente das vias envolvidas na neovascularização.(Yan et al., 2025) Na fase exploratória de escalonamento de dose (fase I), foram avaliadas a segurança e tolerabilidade de três doses: 3×10^{10} , 1×10^{10} e 6×10^9 vg/olho. Na sequência, a fase II randomizou os participantes para receber 3×10^{10} vg/olho ou 1×10^{10} vg/olho de 4D-150, ou ainda tratamento com aflibercept convencional. O principal objetivo foi avaliar a segurança e a eficácia das doses previamente testadas na fase I, assim como comparar o desempenho do 4D-150 em relação ao padrão terapêutico atual. Os resultados demonstraram um bom perfil de segurança e eficácia clínica consistente em todas as doses testadas, com significativa redução da carga de retratamentos com agentes anti-VEGF. A dose mais alta (3×10^{10} vg/olho) mostrou-se a mais eficaz: aproximadamente

80% dos doentes dessa coorte permaneceram sem necessidade de novas injeções durante 36 semanas após uma única administração intravítrea de 4D-150. Os dados da fase II confirmaram o perfil de segurança favorável, sem registo de novos episódios de inflamação, e confirmaram a manutenção da eficácia, com redução sustentada tanto na necessidade de injeções adicionais de anti-VEGF quanto na espessura do subcampo central.(Yan et al., 2025)

O JNJ-81201887 (também denominado JNJ-1887, HMR59 ou AAVCAGsCD59) é uma terapia genética em desenvolvimento pela Janssen, utilizando o vetor AAV2, cujo objetivo é induzir a expressão da proteína solúvel CD59 (sCD59) – um inibidor natural da via terminal do sistema do complemento. A sCD59 atua bloqueando a inserção do componente C9 no complexo C5b-8, impedindo assim a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), enquanto preserva as funções imunológicas a montante da cascata. Nos doentes com DMI, observa-se uma expressão reduzida de CD59 nas células do EPR, o que contribui para a ativação desregulada da via do complemento e potencial dano celular. Ao restaurar a expressão de CD59 nas células do EPR, o JNJ-81201887 modula essa resposta inflamatória crónica, com potencial para retardar ou prevenir a progressão da atrofia geográfica e da neovascularização macular – ambas características das formas avançadas de DMI.(Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

Administrado por injeção intravítrea, o JNJ-81201887 foi avaliado num ensaio clínico de fase I (NCT03144999), no qual 17 participantes foram randomizados em três coortes de dose. O tratamento foi bem tolerado, sem eventos adversos graves relacionados ao vetor, nem evidência de toxicidade limitante de dose ou progressão para formas neovasculares. Na coorte de alta dose, observou-se uma desaceleração significativa na progressão da atrofia geográfica, com redução contínua da taxa de crescimento das lesões a cada 6 meses ao longo de 24 meses.(Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

Com base nesses resultados promissores, está em curso um estudo de fase IIb, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NCT05811351), com 300 doentes, visando avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo. A conclusão do ensaio está prevista para novembro de 2025.(Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

O GT-005 é uma terapia genética em desenvolvimento pela Gyroscope Therapeutics, uma subsidiária da Novartis, para o tratamento da DMI. O tratamento consiste numa única injeção sub-retiniana administrada após vitrectomia padrão, e utiliza um vetor

viral AAV2 para entregar o gene que codifica CFI - um regulador endógeno que inibe a ativação da via alternativa do sistema do complemento. O objetivo do GT-005 é promover a expressão sustentada de CFI nas células-alvo da retina, modulando negativamente a atividade do sistema complemento, um dos principais mecanismos inflamatórios implicados na patogénese de atrofia geográfica secundária à DMI.(Girgis & Lee, 2023; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

O estudo de fase I/II FOCUS (NCT03846193) avaliou a segurança, tolerância e atividade biológica de GT-005 em 56 doentes. Dados preliminares indicaram boa tolerabilidade geral, ausência de eventos adversos graves relacionados com o vetor e nenhuma inflamação ocular induzida pela terapia. Um único caso de neovascularização coroideia suspeita foi registrado e tratado com sucesso com agentes anti-VEGF. Além disso, doze eventos adversos foram atribuídos ao procedimento cirúrgico, sendo a maioria considerada leve (9) e os demais moderados (3). No que diz respeito à resposta biológica, observou-se aumento sustentado nos níveis de CFI no vítreo em 11 dos 13 doentes avaliados, com expressão mantida até 84 semanas após a injeção. Também foi relatada uma diminuição nos níveis de fragmentos ativados do complemento, como Ba, C3b, iC3b e C3c, sugerindo uma modulação eficaz da via alternativa. Esses resultados preliminares reforçam o potencial do GT-005 como uma abordagem terapêutica modificadora da doença, direcionada à inflamação crónica mediada pelo complemento na DMI.(Girgis & Lee, 2023; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

O GT-005 estava a ser avaliado em dois ensaios clínicos de fase II. O estudo HORIZON (NCT04566445) foi um ensaio randomizado, controlado e multicêntrico, envolvendo 250 doentes com atrofia geográfica secundária e variantes genéticas ao sistema complemento. O estudo EXPLORE (NCT04437368), também randomizado, controlado e multicêntrico, incluiu 75 doentes com atrofia geográfica secundária, portadores de variantes raras no gene CFI e níveis reduzidos de CFI no sangue. No entanto, a Novartis optou por descontinuar o desenvolvimento do GT-005 após a recomendação de um comité independente de monitorização de dados, com base na avaliação global de risco-benefício dos ensaios clínicos em curso. Apesar de não terem sido identificados novos sinais de segurança, os dados de eficácia não demonstraram benefícios clínicos suficientemente robustos para justificar a continuidade do programa de desenvolvimento.(Girgis & Lee, 2023; Trincão-Marques et al., 2024; Yan et al., 2025)

A terapia genética direcionada para a DMI apresenta diversos desafios e limitações. A principal preocupação reside na escassez de dados sobre a sua segurança e eficácia a longo prazo. A entrega eficiente do gene terapêutico às células-alvo na retina é complexa, com o risco adicional de o sistema imunológico reconhecer o vetor viral como um agente estranho, desencadeando respostas imunes.(C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024)

A inflamação ocular induzida pela terapia genética pode variar desde uveíte anterior até inflamação posterior, dependendo da dose administrada e da via de administração. O tipo de vetor viral, bem como o promotor e o transgene utilizados, também influenciam a intensidade da inflamação ocular. Por exemplo, vetores adenovirais tendem a estar associados a respostas inflamatórias mais intensas quando comparados aos vetores AAVs. Nos casos de inflamação ocular após relacionados ao uso intravítreo de AAVs, geralmente houve boa resposta favorável ao tratamento com corticosteróides orais; no entanto, foram relatados episódios de atrofia retiniana associada à administração subretiniana de vetores AAVs. Apesar do seu potencial terapêutico, a terapia genética enfrenta limitações na eficiência de transdução celular, especialmente após injeção intravítrea. Embora a via subretiniana proporcione maior eficácia na transdução celular, está associada a riscos cirúrgicos, incluindo vitrectomia e retinotomia. A avaliação rigorosa da eficácia e segurança a longo prazo permanece necessária, sobretudo considerando que a inibição crônica do VEGF pode levantar preocupações devido ao seu papel neurotrófico. Embora a terapia genética na DMI continue a ser uma área de grande expectativa, a complexidade dos procedimentos, os elevados custos envolvidos, bem como questões éticas relacionadas com o acesso e a equidade no tratamento, levantam dúvidas quanto à sua viabilidade em larga escala.(C. S. Tan et al., 2022; Trincão-Marques et al., 2024)

9 Perspetivas futuras

As investigações atuais apontam para diversas abordagens terapêuticas inovadoras com potencial para alterar significativamente o prognóstico da DMI, tanto na sua forma exsudativa como na forma seca.

No tratamento da DMI exsudativa, a atenção tem-se concentrado no desenvolvimento de terapias de libertação prolongada, como implantes intraoculares com anti-VEGF, e em estratégias de terapia genética que promovam a expressão sustentada de fatores antiangiogénicos. Estas abordagens visam reduzir a frequência das injeções intravítreas, melhorar a adesão ao tratamento e otimizar os resultados a longo prazo.

Entre as opções mais promissoras destaca-se o implante ocular de libertação controlada, como o PDS da Genentech/Roche, um reservatório recarregável implantado cirurgicamente na esclera, que liberta ranibizumab de forma contínua ao longo de vários meses. Outras estratégias em investigação incluem o uso de nanopartículas, micropartículas e hidrogéis que encapsulam agentes anti-VEGF, permitindo a sua libertação gradual no vítreo ou subretina. Estas formulações são projetadas para degradar lentamente e assim manter concentrações estáveis de fármaco e reduzir a necessidade de administrações frequentes.

Apesar do seu potencial, estas soluções enfrentam desafios importantes, como a estabilidade das formulações, a biocompatibilidade dos materiais e o risco de inflamação intraocular, que ainda necessitam de ser cuidadosamente avaliados em estudos clínicos a longo prazo.

A terapia genética representa uma das abordagens terapêuticas emergentes mais promissoras para a DMI. Ensaio clínicos têm explorado o uso de vetores virais, como os AAVs, para promover a expressão sustentada de genes codificantes de fatores anti-VEGF como o aflibercept, com o objetivo de reduzir a necessidade de injeções intravítreas repetidas. Estão também a ser desenvolvidos vetores virais de segunda geração, com maior especificidade tecidual, maior eficiência de transdução, e um perfil de segurança mais favorável, reduzindo o risco de reações inflamatórias e de integração genómica indesejada.

No domínio da terapia celular e regeneração retiniana, a investigação tem-se centrado na utilização de iPSC, a partir das quais se obtêm células do EPR diferenciadas *in vitro*. Estas células têm demonstrado potencial para substituir o tecido retiniano degenerado

em modelos animais de DMI seca, com alguns ensaios clínicos já a confirmarem a segurança e viabilidade desta abordagem. No entanto, são ainda necessários estudos de maior duração para comprovar a eficácia clínica sustentada.

Dado o carácter multifatorial da DMI, várias linhas de investigação têm explorado abordagens terapêuticas combinadas. A monoterapia com anti-VEGF, embora eficaz no controlo da neovascularização na forma exsudativa, não atua sobre mecanismos como a inflamação crónica e o stress oxidativo, que também contribuem para a progressão da doença. Por isso, estão a ser desenvolvidas terapias combinadas, associando anti-VEGF a: i) agentes anti-inflamatórios, como corticosteroides intravítreos ou inibidores específicos da via do complemento; ii) antioxidantes e/ou moduladores da autofagia, com o objetivo de proteger o EPR e reduzir o dano celular induzido pelo stress oxidativo.

Estas abordagens terapêuticas combinadas, ao atuarem de forma sinérgica em múltiplos mecanismos patológicos, apresentam potencial para melhorar os resultados clínicos, retardar a progressão da doença e prolongar a função visual, embora a sua eficácia e segurança ainda necessitem de validação em estudos clínicos robustos.

A atrofia geográfica, forma avançada da DMI seca, continua a representar um desafio clínico considerável, dada a sua progressão irreversível e a escassez de terapias eficazes. Acredita-se que uma das principais vias patogénicas envolvidas na atrofia geográfica é a ativação crónica do sistema complemento, especialmente da via alternativa, que promove a inflamação e a morte celular no EPR e nos fotorreceptores. Nesse contexto, os inibidores da via do complemento têm-se destacado como potenciais estratégias terapêuticas. Dois fármacos, pegcetacoplan e avacincaptad pegol, recentemente aprovados nos EUA, mostraram ser capazes de reduzir a taxa de progressão da atrofia em ensaios clínicos.

A consolidação destas terapias poderá representar uma mudança de paradigma no tratamento da DMI seca, oferecendo finalmente uma intervenção farmacológica para uma condição até então considerada sem opções terapêuticas. No entanto, estas terapias enfrentam limitações clínicas e científicas relevantes principalmente devido aos efeitos secundários. Além disso, embora os ensaios tenham demonstrado uma redução na progressão anatómica da atrofia, os benefícios funcionais em termos de visão central ou qualidade de vida ainda são modestos. O desenvolvimento de formulações de liberação

prolongada ou terapias combinadas poderão ser estratégias importantes para melhorar o impacto clínico destas abordagens terapêuticas.

A prevenção da DMI e a intervenção precoce são áreas de interesse de investigação crescente, sobretudo devido à irreversibilidade das lesões nas fases avançadas. Para além das formulações tradicionais baseadas em vitaminas C e E, zinco e luteína, novos suplementos antioxidantes estão a ser desenvolvidos, tais como os flavonoides. Esses compostos bioativos apresentam propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antibacterianas e antiapoptóticas. Os produtos nutracêuticos, aliados a estratégias inovadoras como a iontoforese escleral, que permite a entrega localizada de fármacos com menor invasividade, têm mostrado potencial promissor para o tratamento da DMI. Apesar dos avanços significativos, persistem desafios como a baixa biodisponibilidade de certos compostos e a necessidade de mais evidência clínica para suportar a sua utilização sistemática. A combinação de intervenções dietéticas, suplementação e tecnologias emergentes pode revolucionar o tratamento da DMI, contribuindo para a preservação da visão e a melhoria da qualidade de vida em doentes em risco.

A prevenção é fundamental e deve considerar a modificação de hábitos como cessação do tabagismo, controlo da pressão arterial e dieta equilibrada. É importante priorizar a passagem de uma abordagem predominantemente reativa para uma estratégia proativa focada na prevenção da doença e preservação da função visual ao longo do envelhecimento.

Em suma, o futuro do tratamento e gestão da DMI está pautado por avanços científicos promissores. Estes desenvolvimentos oferecem a esperança de intervenções mais eficazes, precoces e personalizadas, capazes de retardar a progressão da doença e preservar a visão dos pacientes.

Contudo, a concretização destes benefícios dependerá da superação de desafios como a necessidade de estudos clínicos robustos e de longo prazo, a garantia de acessibilidade e sustentabilidade dos novos tratamentos, e a avaliação ética rigorosa das novas tecnologias terapêuticas. Assim, um esforço multidisciplinar e colaborativo será essencial para transformar as perspetivas futuras em realidades clínicas que possam beneficiar amplamente a população afetada pela DMI.

10 Conclusões

A DMI é uma das principais causas de perda visual irreversível na população idosa, com impacto significativo na autonomia, qualidade de vida e carga socioeconómica dos doentes e seus cuidadores. Apesar dos avanços terapêuticos alcançados, nomeadamente com a introdução dos agentes anti-VEGF para a forma exsudativa, persistem desafios importantes, como a necessidade de múltiplas administrações intravítreas, os custos elevados e a variabilidade na resposta terapêutica.

Neste trabalho, foi feita uma revisão abrangente dos tratamentos atualmente aprovados, bem como das abordagens terapêuticas emergentes, tanto em fase clínica como pré-clínica. Entre estas, destacam-se as terapias génicas com vetores virais, que visam garantir uma expressão sustentada de agentes anti-angiogénicos, e a terapia celular, com potencial enfoque no uso de iPSC para regeneração do EPR. Esta última surge como uma alternativa particularmente promissora para a forma seca da doença, que atualmente carece de terapias eficazes.

As estratégias inovadoras discutidas neste trabalho têm o potencial de transformar o paradigma terapêutico da DMI, oferecendo perspetivas de tratamentos mais duradouros, personalizados e menos invasivos. No entanto, a sua translação para a prática clínica exige ainda a obtenção de evidência robusta quanto à segurança, eficácia e custo-benefício das intervenções.

Em conclusão, embora persistam barreiras científicas, clínicas e logísticas, o futuro do tratamento da DMI apresenta-se promissor, com perspetivas reais para intervenções mais eficazes, sustentáveis e adaptadas ao perfil de cada doente. O contínuo progresso científico e o desenvolvimento de tecnologias biomédicas inovadoras serão fundamentais para melhorar os resultados visuais e a qualidade de vida da população afetada por esta patologia.

11 Referências

- A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. (2001). *Archives of Ophthalmology*, 119(10), 1417. <https://doi.org/10.1001/archopht.119.10.1417>
- Agrahari, V., Mandal, A., Agrahari, V., Trinh, H. M., Joseph, M., Ray, A., Hadji, H., Mitra, R., Pal, D., & Mitra, A. K. (2016). A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Delivery and Translational Research*, 6(6), 735–754. <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0339-2>
- Alves, C. H., Fernandes, R., Santiago, A. R., & Ambrósio, A. F. (2020). Microglia Contribution to the Regulation of the Retinal and Choroidal Vasculature in Age-Related Macular Degeneration. *Cells*, 9(5), 1217. <https://doi.org/10.3390/cells9051217>
- Annamalai, B., Parsons, N., Belhaj, M., Brandon, C., Potts, J., & Rohrer, B. (2018). Encapsulated Cell Technology-Based Delivery of a Complement Inhibitor Reduces Choroidal Neovascularization in a Mouse Model. *Translational Vision Science & Technology*, 7(2), 3. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.2.3>
- Armento, A., Ueffing, M., & Clark, S. J. (2021). The complement system in age-related macular degeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(10), 4487–4505. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03796-9>
- Arrigo, A., Aragona, E., & Bandello, F. (2023). The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration: Updates and Possible Therapeutic Approaches. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 12(2), 158–167. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000570>
- Behar-Cohen, F., Gelizé, E., Jonet, L., & Lassiaz, P. (2020). Anatomie de la rétine. *médecine/sciences*, 36(6–7), 594–599. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020094>
- Beirão, S., Pereira, P. M. R., Fernandes, R., & Tomé, J. P. C. (2025). Photosensitizer formulations in photodynamic therapy of age-related macular degeneration. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 283, 117105. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.117105>
- Beovu. (sem data). Obtido 27 de Junho de 2025, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>

- Blasiak, J., Sobczuk, P., Pawlowska, E., & Kaarniranta, K. (2022). Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ageing Research Reviews*, 81, 101735. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101735>
- Boopathiraj, N., Wagner, I. V., Dorairaj, S. K., Miller, D. D., & Stewart, M. W. (2024). Recent Updates on the Diagnosis and Management of Age-Related Macular Degeneration. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 8(4), 364–374. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2024.05.003>
- Borchert, G. A., Shamsnajafabadi, H., Hu, M. L., De Silva, S. R., Downes, S. M., MacLaren, R. E., Xue, K., & Cehajic-Kapetanovic, J. (2023). The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration—Therapeutic Landscapes in Geographic Atrophy. *Cells*, 12(16), 2092. <https://doi.org/10.3390/cells12162092>
- Borrelli, E., Coco, G., Pellegrini, M., Mura, M., Ciarmatori, N., Scorcio, V., Carnevali, A., Lucisano, A., Borselli, M., Rossi, C., Reibaldi, M., Ricardi, F., Vagge, A., Nicolò, M., Forte, P., Cartabellotta, A., Hasanreisoglu, M., Kesim, C., Demirel, S., ... Giannaccare, G. (2024). Safety, Tolerability, and Short-Term Efficacy of Low-Level Light Therapy for Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology and Therapy*, 13(11), 2855–2868. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-01030-w>
- Carlà, M. M., Savastano, M. C., Boselli, F., Giannuzzi, F., & Rizzo, S. (2024). Ranibizumab Port Delivery System in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Where Do We Stand? Overview of Pharmacokinetics, Clinical Results, and Future Directions. *Pharmaceutics*, 16(3), 314. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030314>
- Chaudhuri, M., Hassan, Y., Bakka Vemana, P. P. S., Bellary Pattanashetty, M. S., Abdin, Z. U., & Siddiqui, H. F. (2023). Age-Related Macular Degeneration: An Exponentially Emerging Imminent Threat of Visual Impairment and Irreversible Blindness. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.39624>
- Choi, E.-J., Choi, G.-W., Kim, J. H., Jang, H.-W., Lee, J.-H., Bae, H. J., Kim, Y. G., Lee, Y.-B., & Cho, H.-Y. (2020). A Novel Eye Drop Candidate for Age-Related Macular Degeneration Treatment: Studies on its Pharmacokinetics and Distribution in Rats and Rabbits. *Molecules*, 25(3), 663. <https://doi.org/10.3390/molecules25030663>
- Chu, L., Bi, C., Wang, C., & Zhou, H. (2024). The Relationship between Complements and Age-Related Macular Degeneration and Its Pathogenesis. *Journal of Ophthalmology*, 2024, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2024/6416773>

- Crass, R. L., Prem, K., Gaudreault, F., Lusk, E., Ribeiro, R., Chapel, S., & Bauman, C. R. (2025). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of geographic atrophy lesion area in patients receiving pegcetacoplan treatment or sham. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 14(2), 257–267. <https://doi.org/10.1002/psp4.13264>
- Cruess, A. F., Zlateva, G., Pleil, A. M., & Wirostko, B. (2009). Photodynamic therapy with verteporfin in age-related macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties. *Acta Ophthalmologica*, 87(2), 118–132. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01218.x>
- Cruz-Pimentel, M., & Wu, L. (2023). Complement Inhibitors for Advanced Dry Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy): Some Light at the End of the Tunnel? *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5131. <https://doi.org/10.3390/jcm12155131>
- Csaky, K. G., Miller, J. M. L., Martin, D. F., & Johnson, M. W. (2024). Drug Approval for the Treatment of Geographic Atrophy: How We Got Here and Where We Need to Go. *American Journal of Ophthalmology*, 263, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2024.02.021>
- Datta, S., Cano, M., Ebrahimi, K., Wang, L., & Handa, J. T. (2017). The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Progress in Retinal and Eye Research*, 60, 201–218. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.03.002>
- Dehghan, S., Mirshahi, R., Shoaie-Hassani, A., & Naseripour, M. (2022). Human-induced pluripotent stem cells-derived retinal pigmented epithelium, a new horizon for cells-based therapies for age-related macular degeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 217. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02894-0>
- Deng, Y., Qiao, L., Du, M., Qu, C., Wan, L., Li, J., & Huang, L. (2022). Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & Diseases*, 9(1), 62–79. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.009>
- Denton, M. L., Noojin, G. D., Foltz, M. S., Clark, C. D., Estlack, L. E., Rockwell, B. A., & Thomas, R. J. (2011). Spatially correlated microthermography maps threshold temperature in laser-induced damage. *Journal of Biomedical Optics*, 16(3), 036003. <https://doi.org/10.1117/1.3548881>
- Dugel, P. U., Koh, A., Ogura, Y., Jaffe, G. J., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D. M., Gomes, A. V., Warburton, J., Weichselberger, A., & Holz, F. G. (2020). HAWK and

- HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 127(1), 72–84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
- Eichenbaum, D. A., Ahmed, A., & Hiya, F. (2022). Ranibizumab port delivery system: a clinical perspective. *BMJ Open Ophthalmology*, 7(1), e001104. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001104>
- EMA. (2025). *Syfovre*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/syfovre>
- Eylea*. (sem data). Obtido 27 de Junho de 2025, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>
- Fan, W., Huang, W., Chen, J., Li, N., Mao, L., & Hou, S. (2022). Retinal microglia: Functions and diseases. *Immunology*, 166(3), 268–286. <https://doi.org/10.1111/imm.13479>
- Fantaguzzi, F., Tombolini, B., Servillo, A., Zucchiatti, I., Sacconi, R., Bandello, F., & Querques, G. (2023). Shedding Light on Photobiomodulation Therapy for Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *Ophthalmology and Therapy*, 12(6), 2903–2915. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00812-y>
- Fehér, J., Élő, Á., István, L., Nagy, Z. Z., Radák, Z., Scuderi, G., Artico, M., & Kovács, I. (2022). Microbiota mitochondria disorders as hubs for early age-related macular degeneration. *GeroScience*, 44(6), 2623–2653. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00620-5>
- Findlay, Q., Jobling, A. I., Vessey, K. A., Greferath, U., Phipps, J. A., Guymer, R. H., & Fletcher, E. L. (2018). Prophylactic laser in age-related macular degeneration: the past, the present and the future. *Eye*, 32(5), 972–980. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0035-1>
- Finocchio, L., Zeppieri, M., Gabai, A., Toneatto, G., Spadea, L., & Salati, C. (2023). Recent Developments in Gene Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Biomedicines*, 11(12), 3221. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123221>
- Fragiotta, S., Bassis, L., Abdolrahimzadeh, B., Marino, A., Sepe, M., & Abdolrahimzadeh, S. (2024). Exploring Current Molecular Targets in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration toward the Perspective of Long-Term Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4433. <https://doi.org/10.3390/ijms25084433>

- Garcia-Garcia, J., Usategui-Martin, R., Sanabria, M. R., Fernandez-Perez, E., Telleria, J. J., & Coco-Martin, R. M. (2022). Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration: Implications for Treatment. *Ophthalmic Research*, 65(6), 615–636. <https://doi.org/10.1159/000524942>
- Garg, S., & Hadziahmetovic, M. (2024). Verteporfin Photodynamic Therapy for the Treatment of Chorioretinal Conditions: A Narrative Review. *Clinical Ophthalmology*, Volume 18, 1701–1716. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S464371>
- Gass, J. D. M. (1973). Drusen and Disciform Macular Detachment and Degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 90(3), 206–217. <https://doi.org/10.1001/archopht.1973.01000050208006>
- Gillies, M. C. (2003). A Randomized Clinical Trial of a Single Dose of Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 121(5), 667. <https://doi.org/10.1001/archopht.121.5.667>
- Girgis, S., & Lee, L. R. (2023). Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 51(8), 835–852. <https://doi.org/10.1111/ceo.14294>
- Glenn J Jaffe, J. S. S. F. R. S. G. E. S. M. M. (2020). Development of IONIS-FB-LRx to Treat Geographic Atrophy Associated with AMD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2768483>
- Gregory S. Hageman, K. G. L. V. J. and D. A. (sem data). *Age-Related Macular Degeneration (AMD)*. <https://webvision.med.utah.edu/book/part-xii-cell-biology-of-retinal-degenerations/age-related-macular-degeneration-amd/>.
- Gustavsson, C., & Agardh, E. (2005). Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization: a 1-year, prospective randomized pilot study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 83(2), 148–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00427.x>
- Hadziahmetovic, M., & Malek, G. (2021). Age-Related Macular Degeneration Revisited: From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.612812>
- Hammadi, S., Tzoumas, N., Ferrara, M., Meschede, I. P., Lo, K., Harris, C., Lako, M., & Steel, D. H. (2023). Bruch's Membrane: A Key Consideration with Complement-Based Therapies for Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8), 2870. <https://doi.org/10.3390/jcm12082870>

- Heier, J. S., Pieramici, D., Chakravarthy, U., Patel, S. S., Gupta, S., Lotery, A., Lad, E. M., Silverman, D., Henry, E. C., Anderesi, M., Tschosik, E. A., Gray, S., Ferrara, D., & Guymer, R. (2020). Visual Function Decline Resulting from Geographic Atrophy. *Ophthalmology Retina*, 4(7), 673–688. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.01.019>
- Hobbs SD, T. K. P. K. (2024). *Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD)*.
- Honda, S. (2025). The Past, Present, and Future Perspective of Photodynamic Therapy for Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Clinical Medicine*, 14(4), 1240. <https://doi.org/10.3390/jcm14041240>
- Huang, L., Liang, W., Zhou, K., Wassel, R., Ridge, Z., Ma, J.-X., & Wang, B. (2021). Therapeutic Effects of Fenofibrate Nano-Emulsion Eye Drops on Retinal Vascular Leakage and Neovascularization. *Biology*, 10(12), 1328. <https://doi.org/10.3390/biology10121328>
- Jaffe, G. J., Westby, K., Csaky, K. G., Monés, J., Pearlman, J. A., Patel, S. S., Joondeph, B. C., Randolph, J., Masonson, H., & Rezaei, K. A. (2021a). C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 128(4), 576–586. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.027>
- Jaffe, G. J., Westby, K., Csaky, K. G., Monés, J., Pearlman, J. A., Patel, S. S., Joondeph, B. C., Randolph, J., Masonson, H., & Rezaei, K. A. (2021b). C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 128(4), 576–586. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.027>
- Khachigian, L. M., Liew, G., Teo, K. Y. C., Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2023). Emerging therapeutic strategies for unmet need in neovascular age-related macular degeneration. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03937-7>
- Khanani, A. M., Kotecha, A., Chang, A., Chen, S.-J., Chen, Y., Guymer, R., Heier, J. S., Holz, F. G., Iida, T., Ives, J. A., Lim, J. I., Lin, H., Michels, S., Quezada Ruiz, C., Schmidt-Erfurth, U., Silverman, D., Singh, R., Swaminathan, B., Willis, J. R., ... Zeolite, C. (2024). TENAYA and LUCERNE. *Ophthalmology*, 131(8), 914–926. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.02.014>
- Kim, U. S., Mahroo, O. A., Mollon, J. D., & Yu-Wai-Man, P. (2021). Retinal Ganglion Cells—Diversity of Cell Types and Clinical Relevance. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.661938>

- Kolb H, F. E. J. B. et al. , editors. (1995). Glial cells of the Retina by Helga Kolb. Em *The Organization of the Retina and Visual System*. 1995.
- Kolb H, F. E. J. B. et al. , editors. (2011). The Retinal Pigment Epithelium. Em *The Organization of the Retina and Visual System*. 2011.
- Lad, E. M., Boyer, D. S., Heier, J. S., Kornfield, J. A., Kuppermann, B. D., Quiroz-Mercado, H., Aubel, J. M., Karageozian, L. S., Karageozian, H. L., Sarayba, M. A., Karageozian, V. H., & Kaiser, P. K. (2022). Color Vision and Microperimetry Changes in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration After Risuteganib Treatment: Exploratory Endpoints in a Multicenter Phase 2a Double-Masked, Randomized, Sham-Controlled, Crossover Clinical Trial. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 53(8), 430–438. <https://doi.org/10.3928/23258160-20220725-02>
- Lanzetta, P., Michieletto, P., Pirracchio, A., & Bandello, F. (2002). Early vascular changes induced by transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 109(6), 1098–1104. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01034-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01034-5)
- Lee, D., Kim, S. J., & Lee, J. (2025). Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration. *Vision*, 9(2), 35. <https://doi.org/10.3390/vision9020035>
- Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschwitz, M. M., Holz, F. G., & Finger, R. P. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 104(8), 1077–1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Lombardo, M., Serrao, S., & Lombardo, G. (2022). Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.887104>
- Lucentis. (sem data). Obtido 27 de Junho de 2025, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>
- Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. (2013). *JAMA*, 309(19), 2005. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4997>
- Ma, L., Kaufman, Y., Zhang, J., & Washington, I. (2011). C20-D3-vitamin A Slows Lipofuscin Accumulation and Electrophysiological Retinal Degeneration in a Mouse Model of Stargardt Disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286(10), 7966–7974. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.178657>
- Mahabadi N, A. K. Y. (2023). *Neuroanatomy, Retina*. 2023.

- Maloney, M. H., Payne, S. R., Herrin, J., Sangaralingham, L. R., Shah, N. D., & Barkmeier, A. J. (2021). Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice. *Ophthalmology*, 128(3), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2020.07.062>
- Manikandan, S., Logan, A., Cerrada-Gimenez, M., Fitzhenry, L., Coffey, L., Kaja, S., & Rani, S. (2023). Immune System, Inflammation and Autoantigens in Wet Age-Related Macular Degeneration: Pathological Significance and Therapeutic Importance. *Life*, 13(12), 2236. <https://doi.org/10.3390/life13122236>
- Markowitz, S. N., Devenyi, R. G., Munk, M. R., Croissant, C. L., Tedford, S. E., Rückert, R., Walker, M. G., Patino, B. E., Chen, L., Nido, M., & Tedford, C. E. (2020). A DOUBLE-MASKED, RANDOMIZED, SHAM-CONTROLLED, SINGLE-CENTER STUDY WITH PHOTOBIOMODULATION FOR THE TREATMENT OF DRY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*, 40(8), 1471–1482. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002632>
- Martins, B., Pires, M., Ambrósio, A. F., Girão, H., & Fernandes, R. (2024). Contribution of extracellular vesicles for the pathogenesis of retinal diseases: shedding light on blood-retinal barrier dysfunction. *Journal of Biomedical Science*, 31(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01036-3>
- Mathis, T., & Kodjikian, L. (2022). Age-Related Macular Degeneration: New Insights in Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Journal of Clinical Medicine*, 11(4), 1064. <https://doi.org/10.3390/jcm11041064>
- Moeller, S. M. (2006). Associations Between Intermediate Age-Related Macular Degeneration and Lutein and Zeaxanthin in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). *Archives of Ophthalmology*, 124(8), 1151. <https://doi.org/10.1001/archopht.124.8.1151>
- Moon, B.-H., Kim, Y., & Kim, S.-Y. (2023). Twenty Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapeutics in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 13004. <https://doi.org/10.3390/ijms241613004>
- Nadeem, A., Malik, I. A., Shariq, F., Afridi, E. K., Taha, M., Raufi, N., Naveed, A. K., Iqbal, J., & Habte, A. (2023). Advancements in the treatment of geographic atrophy: focus on pegcetacoplan in age-related macular degeneration. *Annals of Medicine & Surgery*, 85(12), 6067–6077. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001466>

- Navneet, S., Wilson, K., & Rohrer, B. (2024). Müller Glial Cells in the Macula: Their Activation and Cell-Cell Interactions in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 65(2), 42. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.2.42>
- O’Leary, F., & Campbell, M. (2023). The blood–retina barrier in health and disease. *The FEBS Journal*, 290(4), 878–891. <https://doi.org/10.1111/febs.16330>
- Pameijer, E. M., Heus, P., Damen, J. A. A., Spijker, R., Hooft, L., Ringens, P. J., Imhof, S. M., & van Leeuwen, R. (2022). What did we learn in 35 years of research on nutrition and supplements for age-related macular degeneration: a systematic review. *Acta Ophthalmologica*, 100(8). <https://doi.org/10.1111/aos.15191>
- Papaioannou, C. (2024). Advancements in the treatment of age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Postgraduate Medical Journal*, 100(1185), 445–450. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgae016>
- Patel, S., Storey, P. P., Barakat, M. R., Hershberger, V., Bridges, W. Z., Eichenbaum, D. A., Lally, D. R., Boyer, D. S., Bakri, S. J., Roy, M., & Paggiarino, D. A. (2024). Phase I DAVIO Trial: EYP-1901 Bioerodible, Sustained-Delivery Vorolanib Insert in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Science*, 4(5), 100527. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2024.100527>
- Piri, N., & Kaplan, H. J. (2023). Role of Complement in the Onset of Age-Related Macular Degeneration. *Biomolecules*, 13(5), 832. <https://doi.org/10.3390/biom13050832>
- Purves D, A. G. F. D. et al. , editors. (2001a). *Anatomy of the Eye: Vol. Neuroscience* (2nd edition). 2001.
- Purves D, A. G. F. D. et al. , editors. (2001b). *The Retina: Vol. Neuroscience* (2nd edition). 2001.
- Rathi, S., Hasan, R., Ueffing, M., & Clark, S. J. (2023). Therapeutic targeting of the complement system in ocular disease. *Drug Discovery Today*, 28(11), 103757. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103757>
- Richert, E., Papenkort, J., von der Burchard, C., Klettner, A., Arnold, P., Lucius, R., Brinkmann, R., Framme, C., Roeder, J., & Tode, J. (2021). Selective retina therapy and thermal stimulation of the retina: different regenerative properties - implications for AMD therapy. *BMC Ophthalmology*, 21(1), 412. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02188-8>

- Samacá-Samacá, D., Hernández-Castillo, C., Prieto-Pinto, L., Rodríguez, F., Sardi, C., Ocampo, H., Kock, J., & Hernández, F. (2024). Efficacy and safety of faricimab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmology*, 9(1), e001702. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2024-001702>
- Sarkar, A., Junnuthula, V., & Dyawanapelly, S. (2021). Ocular Therapeutics and Molecular Delivery Strategies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10594. <https://doi.org/10.3390/ijms221910594>
- Schubart, A., Anderson, K., Mainolfi, N., Sellner, H., Ehara, T., Adams, C. M., Mac Sweeney, A., Liao, S.-M., Crowley, M., Littlewood-Evans, A., Sarret, S., Wieczorek, G., Perrot, L., Dubost, V., Flandre, T., Zhang, Y., Smith, R. J. H., Risitano, A. M., Karki, R. G., ... Eder, J. (2019). Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(16), 7926–7931. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820892116>
- Servillo, A., Sacconi, R., Oldoni, G., Barlocchi, E., Tombolini, B., Battista, M., Fantaguzzi, F., Rissotto, F., Mularoni, C., Parravano, M., Zucchiatti, I., Querques, L., Bandello, F., & Querques, G. (2024). Advancements in Imaging and Therapeutic Options for Dry Age-Related Macular Degeneration and Geographic Atrophy. *Ophthalmology and Therapy*, 13(8), 2067–2082. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-00970-7>
- Singh, M., Negi, R., Alka, Vinayagam, R., Kang, S. G., & Shukla, P. (2024). Age-Related Macular Degeneration (AMD): Pathophysiology, Drug Targeting Approaches, and Recent Developments in Nanotherapeutics. *Medicina*, 60(10), 1647. <https://doi.org/10.3390/medicina60101647>
- Singh, R. P., Avery, R. L., Barakat, M. R., Kim, J. E., & Kiss, S. (2024). Evidence-Based Use of Bevacizumab in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 55(3), 156–162. <https://doi.org/10.3928/23258160-20240108-01>
- Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. (2023, Outubro 4). *Sociedade Portuguesa de Oftalmologia relembra: Degenerescência macular da idade e retinopatia diabética são as principais causas de perda grave de visão e de cegueira em Portugal*. <https://www.netfarma.pt/sociedade-portuguesa-de-oftalmologia-relembra->

degenerescencia-macular-da-idade-e-retinopatia-diabetica-sao-as-principais-causas-de-perda-grave-de-visao-e-de-cegueira-em-portugal/.

- Śpiewak, D., Drzyzga, Ł., Dorecka, M., & Wyględowska-Promieńska, D. (2024). Summary of the Therapeutic Options for Patients with Dry and Neovascular AMD. *Journal of Clinical Medicine*, 13(14), 4227. <https://doi.org/10.3390/jcm13144227>
- Stahl, A. (2020). The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>
- Sun, M., Yu, T., Zhao, J., Zhu, X., Xin, W., Zhang, F., & Zhang, L. (2023). Role of flavonoids in age-related macular degeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 159, 114259. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114259>
- Sutter, F. K. P. (2003). Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *British Journal of Ophthalmology*, 87(8), 972–974. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.8.972>
- Tan, C. S., Ngo, W. K., Chay, I. W., Ting, D. S., & Sadda, S. R. (2022). Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD): A Review of Emerging Treatment Options. *Clinical Ophthalmology*, Volume 16, 917–933. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S231913>
- Tan, J. S. L., Wang, J. J., Flood, V., Rochtchina, E., Smith, W., & Mitchell, P. (2008). Dietary Antioxidants and the Long-term Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 115(2), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.083>
- Tang, S., Yang, J., Xiao, B., Wang, Y., Lei, Y., Lai, D., & Qiu, Q. (2024). Aberrant Lipid Metabolism and Complement Activation in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 65(12), 20. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.12.20>
- Thomas, C. J., Mirza, R. G., & Gill, M. K. (2021). Age-Related Macular Degeneration. *Medical Clinics of North America*, 105(3), 473–491. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.003>
- Tisi, A., Feligioni, M., Passacantando, M., Ciancaglini, M., & Maccarone, R. (2021). The Impact of Oxidative Stress on Blood-Retinal Barrier Physiology in Age-Related Macular Degeneration. *Cells*, 10(1), 64. <https://doi.org/10.3390/cells10010064>
- Tode, J., Richert, E., Koinzer, S., Klettner, A., Burchard, C. von der, Brinkmann, R., Lucius, R., & Roider, J. (2018). Thermal Stimulation of the Retina Reduces Bruch's Membrane

- Thickness in Age Related Macular Degeneration Mouse Models. *Translational Vision Science & Technology*, 7(3), 2. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.3.2>
- Tode, J., Richert, E., Koinzer, S., Klettner, A., von der Burchard, C., Brinkmann, R., Lucius, R., & Roider, J. (2019). Selective Retina Therapy Reduces Bruch's Membrane Thickness and Retinal Pigment Epithelium Pathology in Age-Related Macular Degeneration Mouse Models. *Translational Vision Science & Technology*, 8(6), 11. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.6.11>
- Tonade, D., & Kern, T. S. (2021). Photoreceptor cells and RPE contribute to the development of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 83, 100919. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100919>
- Trincão-Marques, J., Ayton, L. N., Hickey, D. G., Marques-Neves, C., Guymer, R. H., Edwards, T. L., & Sousa, D. C. (2024). Gene and cell therapy for age-related macular degeneration: A review. *Survey of Ophthalmology*, 69(5), 665–676. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.05.002>
- Vabysmo. Obtido 27 de Junho de 2025, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vabysmo>
- Vaidyanathan U, M. M. (2023). *Ranibizumab*. 2023.
- Vakalis, N., Echiadis, G., Pervena, A., Deligiannis, I., Kavalarakis, E., Giannikakis, S., & Papaefthymiou, I. (2015). Intravitreal Combination of Dexamethasone Sodium Phosphate and Bevacizumab in The Treatment of Exudative AMD. *Scientific Reports*, 5(1), 8627. <https://doi.org/10.1038/srep08627>
- Van Cleemput, L., Peeters, F., & Jacob, J. (2023). Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (BEL Study). *Clinical Ophthalmology, Volume 17*, 1077–1085. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S402090>
- Vecino, E., Rodriguez, F. D., Ruzafa, N., Pereiro, X., & Sharma, S. C. (2016). Glia–neuron interactions in the mammalian retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 51, 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.003>
- Virgili, G., & Bini, A. (2007). Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004763.pub2>
- Virgili, G., Michelessi, M., Parodi, M. B., Bacherini, D., & Evans, J. R. (2015). Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular

- degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006537.pub3>
- Vofo, B. N., & Chowders, I. (2023). Suppressing Inflammation for the Treatment of Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration: Dazdotuftide as a Potential New Multitarget Therapeutic Candidate. *Biomedicines*, 11(6), 1562. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061562>
- von der Burchard, C., Miura, Y., Stanzel, B., Chhablani, J., Roider, J., Framme, C., Brinkmann, R., & Tode, J. (2024). Regenerative Retinal Laser and Light Therapies (RELITE): Proposal of a New Nomenclature, Categorization, and Trial Reporting Standard. *Lasers in Surgery and Medicine*, 56(8), 693–708. <https://doi.org/10.1002/lsm.23833>
- Vujosevic, S., Lupidi, M., Donati, S., Astarita, C., Gallinaro, V., & Pilotto, E. (2024). Role of inflammation in diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 69(6), 870–881. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.07.006>
- Wichrowska, M., Goździewska, E., & Kocięcki, J. (2023). The Safety of Anti-VEGF Treatment, in the Context of the Retinal Nerve Fibre Layer, in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 28(9). <https://doi.org/10.31083/j.fbl2809222>
- Wykoff, C. C., Hershberger, V., Eichenbaum, D., Henry, E., Younis, H. S., Chandra, P., Yuan, N., Solloway, M., & DePaoli, A. (2022). Inhibition of Complement Factor 3 in Geographic Atrophy with NGM621: Phase 1 Dose-Escalation Study Results. *American Journal of Ophthalmology*, 235, 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.08.018>
- Xie, H., Ju, H., Lu, J., Wang, X., & Peng, H. (2024). Comparative study on the efficacy of Conbercept and Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Scientific Reports*, 14(1), 11997. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62536-8>
- Yan, A., Hasan, N., & Chhablani, J. (2025). Dry and neovascular “wet” age-related macular degeneration: Upcoming therapies. *Indian Journal of Ophthalmology*, 73(Suppl 1), S55–S65. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1120_24
- Yuan, T., Dong, L., Pearsall, E. A., Zhou, K., Cheng, R., & Ma, J.-X. (2022). The Protective Role of Microglial PPAR α in Diabetic Retinal Neurodegeneration and Neurovascular Dysfunction. *Cells*, 11(23), 3869. <https://doi.org/10.3390/cells11233869>

- Yuan, X., Gavriilaki, E., Thanassi, J. A., Yang, G., Baines, A. C., Podos, S. D., Huang, Y., Huang, M., & Brodsky, R. A. (2017). Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*, 102(3), 466–475. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.153312>
- Zhang, W., Kaser-Eichberger, A., Fan, W., Platzl, C., Schrödl, F., & Heindl, L. M. (2024). The structure and function of the human choroid. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 254, 152239. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2024.152239>
- Zhang, X., Zhuang, X., Dong, J., Fu, B., Zhang, G., & Xu, L. (2023). Clinical efficacy of conbercept injection on neovascular age-related macular degeneration under different levels of inflammation. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 33(4), 335–342. <https://doi.org/10.17219/acem/168808>