



ASPECTOS RELACIONADOS À DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E TRANSTORNOS MENTAIS: BREVE REVISÃO DA LITERATURA

ASPECTS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND MENTAL DISORDERS: A BRIEF LITERATURE REVIEW

Autores

Clara Brito de Souza
Marcela Mulina Soares da Silva
Gustavo Albino Alves Vieira
Marina Manzano Modesto Pinheiro
Victoria Lemos de Almeida Saad

Resumo

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma condição retinal progressiva que afeta a mácula, a região central da retina responsável pela visão nítida. A DMRI é uma das principais causas de perda de visão em pessoas com mais de 55 anos, levando a déficits significativos na acuidade visual e comprometendo atividades diárias, como leitura e reconhecimento de rostos. A progressão da DMRI pode resultar em atrofia geográfica e neovascularização, ambas associadas a deterioração visual severa. A depressão é uma comorbidade comum entre os pacientes com DMRI, impactando negativamente a qualidade de vida. A perda de visão e a limitação nas atividades diárias frequentemente levam a sentimentos de inadequação, perda de independência e isolamento social, fatores que são preditores significativos de depressão. Estudos mostram que as taxas de depressão entre pacientes com DMRI são alarmantemente altas, superando as taxas encontradas em outras condições crônicas. O manejo eficaz da depressão é crucial, pois pode amplificar a incapacidade funcional associada à perda de visão. Intervenções que integrem o tratamento da depressão na reabilitação para baixa visão podem melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DMRI, sublinhando a necessidade de uma abordagem holística no tratamento dessa condição.

Palavras Chave: Degeneração Macular, Depressão, Saúde Mental.

Filiação

Médicos pela Universidade de Uberaba,
Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Abstract

Age-Related Macular Degeneration (AMD) is a progressive retinal condition that affects the macula, the central region of the retina responsible for sharp vision. AMD is one of the leading causes of vision loss in individuals over 55 years old, leading to significant deficits in visual acuity and impairing daily activities such as reading and face recognition. The progression of AMD can result in geographic atrophy and neovascularization, both associated with severe visual deterioration. Depression is a common comorbidity among AMD patients, negatively impacting quality of life. Vision loss and limitations in daily activities often lead to feelings of inadequacy, loss of independence, and social isolation, which are significant predictors of depression. Studies show that depression rates among AMD patients are alarmingly high, exceeding those found in other chronic conditions. Effective management of depression is crucial, as it can amplify the functional disability associated with vision loss. Interventions that integrate depression treatment into low vision rehabilitation can significantly improve the quality of life for AMD patients, highlighting the need for a holistic approach in managing this condition.

Key word: Macular Degeneration, Depression, Mental Health

Autor Correspondente

Clara Brito de Souza
Clbsouza07@gmail.com

INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é um distúrbio da retina progressivo que afeta a mácula, a porção central da retina responsável pela visão nítida. Embora os estágios iniciais e intermediários da DMRI possam não causar sintomas, a DMRI em estágio avançado pode levar a uma grave deficiência visual, prejudicando a acuidade visual em atividades como leitura e reconhecimento de rostos (Bressler; Bressler; Fine, 1988). A DMRI é uma das principais causas de perda de visão em indivíduos com mais de 55 anos em países de diferentes níveis de renda e corresponde a 6% a 9% da cegueira legal global. O número de indivíduos afetados está projetado para aumentar de 196 milhões em 2020 para 288 milhões em 2040 em todo o mundo. Nos EUA, aproximadamente 20 milhões de pessoas viviam com DMRI em 2019, e cerca de 1,5 milhão dessas tinham DMRI em estágio avançado (Wong et al., 2014; Rudnicka et al., 2015; Jonas et al., 2017; Fleckenstein et al., 2021; Rein et al., 2022).

A prevalência global de qualquer forma de DMRI é aproximadamente 9% entre pessoas de 45 a 85 anos, com uma prevalência de 12% em indivíduos de origem europeia, 10% em pessoas de origem hispânica, 7,5% em pessoas de origem africana e 7,4% em pessoas de origem asiática (Wong et al., 2014; Jonas et al., 2017; Rein et al., 2022).

A incidência anual de DMRI em estágio avançado entre pessoas brancas nos EUA foi de 3,5 por 1.000 indivíduos com 50 anos ou mais em um estudo de 2015. Um estudo de coorte prospectivo com 3.811 participantes de 46 a 86 anos residentes nos EUA relatou uma incidência de DMRI em estágio avançado de 0,4% para pessoas negras, 2,2% para pessoas chinesas, 0,8% para pessoas hispânicas e 4,1% para pessoas brancas ao longo de 8 anos (Wong et al., 2014; Jonas et al., 2017; Rein et al., 2022).

FISIOPATOLOGIA DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE

Na DMRI, camadas neurais, estruturais e vasculares importantes sofrem alterações degenerativas que levam à morte celular. Estas incluem os fotorreceptores, que são neurônios especializados na conversão da luz em sinais elétricos processados no córtex visual para formar imagens; o epitélio pigmentado da retina, uma camada celular adjacente aos fotorreceptores; a membrana de Bruch, uma camada colagenosa que apoia e separa o epitélio pigmentado da retina da coróide; e a coriocapilar, uma fina rede de capilares localizada no aspecto mais interno da coróide (Fleckenstein; Schmitz-Valckenberg; Chakravarthy, 2024).

A DMRI é uma doença multifatorial relacionada ao envelhecimento, susceptibilidade genética e fatores de risco ambientais, como o tabagismo; desenvolve-se como uma consequência da interrupção dos mecanismos homeostáticos normais da retina. As alterações relacionadas à idade causam aumento da resistência dos vasos sanguíneos e redução da densidade da coriocapilar, depósito de lipídios e lipoproteínas na membrana de Bruch, e redução da densidade dos fotorreceptores. Essas alterações relacionadas à idade, combinadas com inflamação crônica, alteração no depósito de lipídios e lipoproteínas, aumento do estresse oxidativo e manutenção prejudicada da matriz extracelular, levam a depósitos extracelulares na retina neurosensorial, epitélio pigmentado da retina e membrana de Bruch (Fleckenstein et al. 2021). Esse modelo de patogênese da DMRI foi desenvolvido com base em descobertas de amostras postmortem humanas e grandes estudos de associação genômica que identificaram associações da DMRI com genes relacionados à inflamação e imunidade, metabolismo

e transporte de lipídios, estresse e toxicidade celular, e matriz extracelular.

Os depósitos extracelulares, coletivamente conhecidos como drusas, são compostos por materiais como lipídios, minerais e proteínas e estão implicados no desenvolvimento e progressão da DMRI. A progressão do estágio inicial para o intermediário é caracterizada pelo aumento do tamanho das drusas e pelo surgimento de alterações pigmentares na retina. Essas alterações refletem a migração das células do epitélio pigmentado da retina de sua fixação original na membrana de Bruch para camadas mais internas da retina. Nos estágios avançados da DMRI, emergem duas manifestações distintas. Uma é o desenvolvimento de áreas confluentes de atrofia envolvendo fotorreceptores e epitélio pigmentado da retina, conhecido como atrofia geográfica. A outra é o crescimento de vasos sanguíneos anormais na região macular, referido como DMRI neovascular. A neovascularização é considerada induzida pelo aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), que é liberado em resposta a estímulos como estresse oxidativo e ativação do complemento. O VEGF promove a angiogênese ligando-se ao seu receptor VEGFR2 e ativando vias downstream que promovem a proliferação das células endoteliais. A DMRI neovascular causa alterações visuais quando esses novos vasos sanguíneos vazam, o que pode levar ao acúmulo de fluidos subretinianos e intrarretinianos, hemorragias e fibrose. Esta condição é conhecida como DMRI neovascular exsudativa (Kauppinen et al., 2016; Al Gwairi et al., 2016; Berber et al., 2017; von der Emde et al., 2021; Pivovar; Oellers, 2021).

ASPECTOS RELACIONADOS À DEPRESSÃO

O diagnóstico de depressão maior baseia-se em um conjunto específico de critérios, segundo o qual um humor deprimido ou uma incapacidade de experimentar prazer (anedonia), além de pelo menos outros quatro sintomas (por exemplo, distúrbios do sono ou do apetite, dificuldade de concentração e sentimentos de culpa e desesperança), devem estar presentes por pelo menos duas semanas, conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). A depressão subclínica é caracterizada por sintomas depressivos clinicamente significativos que não atendem aos critérios do DSM-IV para um transtorno depressivo. Ambos os tipos de depressão são comuns na DMRI. As taxas de depressão entre pessoas com DMRI são alarmantemente altas. Dois estudos relataram que quase um terço dos pacientes com DMRI apresentava depressão (Brody et al., 2001; Brody et al., 2002). Em um estudo epidemiológico com quase 10.000 idosos, encontraram que, em comparação com pessoas sem déficits sensoriais, aquelas com visão prejudicada tinham o dobro de chance de relatar depressão (Crews; Campbell, 2004). Segundo reporta Augustin e Cols (2007), a prevalência de depressão aumentava à medida que a deficiência visual se tornava mais grave. As taxas variaram de 14,3% para aqueles com perda mínima de visão a 25% para aqueles com perda severa de visão. A prevalência de depressão também era alta entre os idosos que procuravam serviços de reabilitação para baixa visão.

CAPACIDADE VISUAL E DEPRESSÃO

A perda de visão resultante da DMRI e seu impacto concomitante na função diária reduzem consideravelmente a qualidade de vida de uma pessoa. Alguns estudos sugerem que a qualidade de vida das pessoas com DMRI é pior do que a das pessoas com outras doenças crônicas, como doença pulmonar obstrutiva e AIDS. Em comparação com idosos que têm visão

normal, aqueles com DMRI têm muito mais probabilidade de enfrentar dificuldades com atividades instrumentais da vida diária e com o funcionamento diário (Horowitz et al., 2005; Hayman et al., 2007; Casten; Rovner, 2013; Dawson et al., 2014; van der Aa et al., 2015).

As perdas funcionais resultantes da deficiência visual podem provocar perda de independência e sentimentos de falta de controle sobre a própria vida, inadequação e impotência. O isolamento social pode surgir de restrições na mobilidade (como dificuldade para dirigir e caminhadas limitadas devido ao medo de cair), constrangimento em relação à perda de visão e dificuldades no processamento de estímulos visuais (como ler sinais não verbais faciais). Além disso, a deficiência visual pode levar à diminuição ou cessação de atividades e passatempos que dão sentido e riqueza à vida (Horowitz et al., 2005; Hayman et al., 2007; Casten; Rovner, 2013; Dawson et al., 2014; van der Aa et al., 2015).

A depressão (tanto maior quanto subclínica) na DMRI é um problema sério porque complica significativamente a incapacidade resultante da perda de visão além do que é causado pela DMRI. O processo de incapacidade oferece uma estrutura útil para ilustrar o impacto da depressão na DMRI. Segundo esse modelo, a doença (DMRI) leva à incapacidade (perda de visão), que causa limitações funcionais (como dificuldade para ler), que, por sua vez, resultam em incapacidade (a incapacidade de gerenciar finanças, por exemplo). A incapacidade, embora certamente afetada pela deficiência, também é influenciada por fatores psicológicos, como a depressão. Sob essa perspectiva, então, pacientes com DMRI e comorbidade de depressão têm duas fontes de incapacidade trabalhando em sinergia para amplificar os efeitos debilitantes de cada uma (Horowitz et al., 2005; Hayman et al., 2007; Casten; Rovner, 2013; Dawson et al., 2014; van der Aa et al., 2015).

Vale ressaltar que a depressão subclínica, que afeta cerca de 27% das pessoas com DMR, também tem um efeito profundo sobre a funcionalidade. Horowitz et al. (2005) compararam avaliações de deficiência funcional entre três grupos de pacientes idosos que buscaram serviços de reabilitação para baixa visão: (1) aqueles com depressão maior, (2) aqueles com depressão subclínica e (3) aqueles sem depressão. Aqueles com depressão subclínica tinham níveis de deficiência comparáveis aos de pessoas com depressão maior; ambos os grupos deprimidos apresentavam uma deficiência significativamente maior do que aqueles sem depressão. Resultados semelhantes foram relatados por Rovner, Casten, Hegel e Tasman (2006), que examinaram as relações entre deficiência e sintomas depressivos subclínicos em 206 pessoas não deprimidas com DMRI. Aqueles com depressão subclínica tinham uma função visual significativamente pior do que aqueles sem depressão, mesmo quando a acuidade visual foi controlada. Essa constatação foi evidente tanto para a função visual autorrelatada quanto para avaliações da função visual baseadas em observações do desempenho de tarefas (como escrever cheques e despejar líquidos).

Considerando que a depressão (tanto maior quanto subclínica) entre idosos com deficiência visual pode ter consequências graves (incluindo suicídio e comprometimento funcional), há uma necessidade de diretrizes sobre como lidar com a depressão em pessoas com DMRI. A depressão no contexto da DMRI precisa ser considerada em dois níveis: tratamento dos episódios agudos e prevenção de casos futuros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DMRI é um sério problema de saúde pública, privando os pacientes da independência e destruindo a qualidade de suas vidas. À medida que a população envelhece, um número maior de

americanos será afetado por essa condição e pela depressão subsequente. Assim, abordar a depressão, um grande fator contribuinte para a incapacidade relacionada à visão, é uma estratégia para manter a independência e melhorar a qualidade de vida. Além disso, como a depressão e a função estão tão intimamente interligadas na DMRI, desenvolver intervenções que integrem o manejo da depressão na reabilitação pode ser o melhor caminho a seguir.

É importante que o progresso feito nos últimos anos em intervenções psicológicas não seja ofuscado pelo entusiasmo com novos tratamentos médicos, como os compostos antivasculares endotelial de crescimento Lu-centis e Avastin. Embora esses tratamentos ajudem algumas pessoas com DMRI, muitas continuam a ter perda substancial de visão, incapacidade funcional e necessidades reabilitativas. Se há algo a aprender, são as recentes intervenções médicas para DMRI que apontam para a necessidade de novos dados descritivos para que o ajuste psicológico à perda de visão possa ser observado no contexto de novos tratamentos oculares.

REFERÊNCIAS

Al Gwairi O, Thach L, Zheng W, Osman N, Little PJ: Cellular and molecular pathology of age-related macular degeneration: potential role for proteoglycans. *J Ophthalmol.* 2016; 2016:2913612.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Vol. 4th ed. Author; Washington, DC: 1994.

Augustin A, Sabel JA, Bandello F, Dardennes R, Maurel F, Negrini C, Hieke K, Berdeauz G, the MICMAC Study Group. Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2007;48:1498–1503.

Berber P, Grassmann F, Kiel C, Weber BH: An eye on age-related macular degeneration: the role of microRNAs in disease pathology. *Mol Diagn Ther.* 2017, 21:31-43.

Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(6):375–413.

Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:1893–1901.

Brody BL, Roch-Levecq AC, Gamst AC, Maclean K, Kaplan RM, Brown SI. Self-management of age-related macular degeneration and quality of life: A randomized controlled trial. *Archives of Ophthalmology* 2002;120:1477–1483.

Casten RJ, Rovner BW. Update on depression and age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(3):239–243.

Crews JE, Campbell VA. Vision impairment and hearing loss among community-dwelling older Americans: Implications for health and functioning. *American Journal of Public Health* 2004;94:823–829.

Dawson SR, Mallen CD, Gouldstone MB, Yarham R, Mansell G. The prevalence of anxiety and depression in people with age-

related macular degeneration: a systematic review of observational study data. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:78.

Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):31.

Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA.* 2024 Jan 9;331(2):147-157.

Hayman KJ, Kerse NM, La Grow SJ, Wouldes T, Robertson MC, Campbell AJ. Depression in older people: visual impairment and subjective ratings of health. *Optom Vis Sci.* 2007;84(11):1024–1030.

Horowitz A, Reinhardt JP, Kennedy GJ. Major and subthreshold depression among older adults seeking vision rehabilitation services. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(3):180–187.

Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6 (6):493-497.

Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K: Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016, 73:1765-86.

Pivovar A, Oellers P: Peripheral manifestations in age related macular degeneration: a review of imaging and findings. *J Clin Med.* 2021, 10.

Rein DB, Wittenborn JS, Burke-Conte Z, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US in 2019. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(12):1202-1208.

Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Tasman WS. Minimal depression and vision function in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1743–1747.

Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American Whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160(1):85-93.e3.

van der Aa HP, Comijs HC, Penninx BW, van Rens GH, van Nispen RM. Major depressive and anxiety disorders in visually impaired older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):849–854.

von der Emde L, Pfau M, Holz FG, et al.: AI-based structure-function correlation in age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2021, 35:2110-8.

Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106-e116.