

# Índice

Resumo .....	1
Abstract.....	2
Introdução.....	3
Materiais e métodos .....	5
Resultados.....	6
1. Classificação .....	6
2. Clínica .....	8
3. Epidemiologia, impacto na saúde e na economia .....	8
4. Factores de risco modificáveis.....	10
4.1 Tabagismo .....	11
4.2 Luz visível e radiação ultravioleta .....	12
4.3 Aterosclerose.....	15
4.4 Hipercolesterolemia .....	16
4.5 Diabetes Mellitus.....	17
4.6 Obesidade e parâmetros antropométricos.....	18
4.7 Hipertensão arterial.....	20
4.8 Doença cardio e cerebrovascular .....	21
4.9 Álcool.....	22
5. Importância da dieta .....	23
5.1 Carotenóides .....	24
5.1.1 Xantofilas maculares.....	24
5.1.2 Beta-caroteno .....	26
5.2 Lípidos .....	27
5.3 Vitaminas B e ácido fólico.....	31
5.4 Vitamina C .....	32
5.5 Vitamina D.....	34
5.6 Vitamina E .....	35
5.7 Zinco .....	37
5.8 Fórmulas/suplementos multivitamínicos/antioxidantes .....	41
5.8.1 Fórmula AREDS .....	41
5.8.2 Outras fórmulas/suplementações multivitamínicas/dietas enriquecidas.....	43
5.8.3 AREDS2 .....	44

Discussão e conclusão .....	45
Referências.....	48

# Lista de abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AG – Atrofia Geográfica

ALA – Ácido Alfa-linoleico

Anti-VEGF – *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor*

AREDS – *Age-Related Eye Disease Study*

AREDS2 – *Age-Related Eye Disease Study 2*

ARIC – *The Atherosclerosis Risk in Communities (Study)*

ATBC – *Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BDES – *Beaver Dam Eye Study*

BLSA – *Baltimore Longitudinal Study of Aging*

BMES – *Blue Mountains Eye Study*

CAREDS – *Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study*

CARET – *Beta-Carotene And Retinol Efficacy Trial*

DHA – Ácido Docosahexanóico

DMRI – Degenerescência Macular Relacionada com a Idade

DPA – Ácido Docosapentanóico

EDCCS - *Eye Disease Case-Control Study*

EPA – Ácido Eicosapentanoico

EPR – Epitélio Pigmentado da Retina

EUA – Estados Unidos de América

FDA – *Food and Drug Administration*

HAS – Hipertensão Arterial Sistémica

HDL - *High-density Lipoprotein*

IDR – Ingestão Diária Recomendada

IMC – Índice de Massa Corporal

LCPUFA – Ácidos Gordos Poli-insaturados de Cadeia Longa

LDL – *Low-density Lipoprotein*

MCCS – *Melbourne Collaborative Cohort Study*

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*

NHS+HPFUS – *Nurses' Health Study + Health Professionals Follow-Up Study*

NO – Óxido Nítrico

NVC – Neovascularização Coroideia

PHS – *Physicians' Health Study*

PIB – Produto Interno Bruto

POLA – *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*

POLANUT - *Pathologies Oculaires Liées à l'Age and Nutrition*

PUFA – Ácidos Gordos Poli-insaturados

USTS – *US Twin Study (of Age-Related Macular Degeneration)*

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

VECAT – *Vitamin E intervention in Cataract and Age-related Maculopathy Study*

WHS – *Women's Health Study*

# Resumo

A Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI) é a principal causa de cegueira irreversível nos países desenvolvidos, cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar com o envelhecimento da população. Como não existe cura para a DMRI e os tratamentos existentes para impedir a sua progressão têm sucesso limitado, a identificação dos factores de risco modificáveis adquire grande interesse no sentido de prevenir ou atrasar a progressão da doença.

Até à data, o tabagismo tem sido o factor de risco modificável da DMRI relatado de forma mais consistente. A exposição prolongada à luz solar parece ser também um factor de risco, embora exista grande heterogeneidade entre os estudos epidemiológicos sobre esta associação. Outros factores de risco modificáveis em estudo são a aterosclerose, a hipercolesterolemia, a *Diabetes Mellitus*, a obesidade, a hipertensão arterial, a doença cardio e cerebrovascular e o álcool, mas estes estudos têm produzido resultados inconsistentes.

A maioria dos estudos sugere fortemente que o consumo elevado de ácidos gordos ómega-3 e peixe, bem como de carotenóides maculares (luteína e zeaxantina), reduz o risco de DMRI. O consumo de zinco parece prevenir a progressão para DMRI avançada, sobretudo quando utilizado em combinação com antioxidantes. O valor das combinações antioxidantes parece ser promissor, merecendo estudo adicional. São abordados ainda os consumos de ácido fólico, vitaminas B6, B12, C, D e E, cujos dados epidemiológicos são controversos.

Apesar de se poder inferir acerca do efeito de vários destes factores de risco, são necessários estudos adicionais para avaliar essas associações e poder recomendar estratégias de prevenção definitivas.

## Palavras-Chave

Degenerescência Macular Relacionada com a Idade, factores de risco modificáveis, dieta, nutrição, prevenção.

# Abstract

Age-related Macular Degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible blindness in developed countries, whose incidence and prevalence are increasing with the aging of the population. As there is no cure for AMD and the existing treatments to stop its progression have limited success, the identification of modifiable risk factors is of great interest in order to prevent or delay disease progression.

To date, smoking has been the most consistently reported modifiable risk factor for AMD. Prolonged exposure to sunlight also seems to be a risk factor, although there is great heterogeneity among the epidemiological studies on this association. Other modifiable risk factors under study are atherosclerosis, hypercholesterolemia, *Diabetes Mellitus*, obesity, hypertension, cardiovascular and cerebrovascular diseases and alcohol, although these studies have produced inconsistent results.

Most studies strongly suggest that high consumption of omega-3 fatty acids and fish as well as macular carotenoids (lutein and zeaxanthin) reduces the risk of AMD. Zinc consumption appears to prevent progression to advanced AMD, especially when used in combination with antioxidants. The value of antioxidant combinations seems to be promising and deserves further study. Folic acid, vitamins B6, B12, C, D and E are also covered, whose epidemiological data is controversial.

While one could infer about the effect of several of these risk factors, additional studies are required to evaluate these associations and to recommend definitive prevention strategies.

## Keywords

Age-related Macular Degeneration, modifiable risk factors, diet, nutrition, prevention.

# Introdução

A Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI) é a principal causa de perda de acuidade visual irreversível na população com mais de 50 anos, nos países desenvolvidos. É a terceira causa principal de cegueira, seguindo-se à catarata e ao glaucoma, causando 8.7% dos casos de cegueira legal no mundo<sup>1</sup>. A sua incidência e prevalência têm vindo a aumentar, não só devido ao envelhecimento da população como também ao aumento das situações envolvidas no seu aparecimento e à melhoria dos diagnósticos<sup>2</sup>. Apesar disso, as opções terapêuticas permanecem limitadas, visto que a etiologia e a fisiopatologia da DMRI não se encontram completamente definidas. Recentemente, têm sido feitos progressos na descoberta de genes e mecanismos fisiopatológicos que indicam que a DMRI envolve a interação de vários factores genéticos e ambientais<sup>3</sup>.

A DMRI consiste numa anomalia do epitélio pigmentado da retina (EPR) que leva à degenerescência crónica e progressiva dos fotorreceptores ao nível da mácula, a área central da retina que é responsável pela visão de alta resolução<sup>3</sup>.

Até ao final do século XX, a DMRI era praticamente intratável. Nos últimos anos, têm surgido tratamentos como a fotocoagulação a laser, a terapêutica fotodinâmica e a administração intravítrea de fármacos antiangiogénicos, como o “anti-Vascular Endothelial Growth Factor” (anti-VEGF). No entanto, estes tratamentos estão apenas indicados para alguns casos de doentes com DMRI neovascular, já com alguma perda de acuidade visual, não existindo meios farmacológicos eficazes para as formas atrófica, como a atrofia geográfica (AG) ou para prevenir a progressão da DMRI para as fases tardias<sup>4</sup>. Neste sentido, os objectivos deste trabalho de revisão prendem-se com o reconhecimento dos factores de risco modificáveis da DMRI que, tendo o poder de induzir, agravar ou prevenir esta patologia<sup>5</sup>, adquirem grande relevância. Para além disso, pretende-se analisar as intervenções preventivas através da modulação de um destes factores, a dieta, que aparentam ser estratégias



atraentes, uma vez que vários estudos sugerem o benefício de micro e macronutrientes na prevenção da DMRI e outras patologias relacionadas com a idade, com poucos ou nenhuns efeitos adversos<sup>4</sup>.

## **Materiais e métodos**

Para elaborar este artigo de revisão, foi realizada uma pesquisa na qual foi utilizado um repositório *online* de referência de artigos ligados à área da saúde, a PubMed. Foram seleccionados artigos científicos e artigos de revisão entre o ano de 2000 e o ano de 2013, à excepção de dois artigos, anteriores a 2000, que pela sua relevância foram incluídos neste trabalho.

Para direccionar a pesquisa, as palavras-chave utilizadas em combinação foram as seguintes: “age-related macular degeneration”, “AMD”, “elderly”, “risk factors”, “environmental”, “diet”, “nutrition”, “smoking”, “sunlight”, “ultraviolet”, “zinc”, “AREDS”, “AREDS2”. Dos resultados desta pesquisa, os artigos pertinentes foram seleccionados e organizados por temas e ordem de relevância. Para complementar esta pesquisa foi ainda utilizada informação proveniente de cinco *e-books*, um livro e de dois *websites*.

# Resultados

## 1. Classificação

As manifestações clínicas da DMRI podem apresentar-se sob formas precoces ou tardias. As formas mais precoces caracterizam-se pela presença de depósitos extracelulares de lípidos, proteínas, lipoproteínas e detritos celulares, conhecidos por *drusen*, que se acumulam entre o EPR e a membrana de Bruch ou no interior desta e pela hiper ou hipopigmentação do EPR<sup>3,6</sup>.

A DMRI precoce pode progredir para as formas tardias ou avançadas da doença, que se podem classificar em duas categorias: a AG, conhecida como DMRI “seca” ou não exsudativa, e a DMRI neovascular, conhecida como DMRI exsudativa. O risco de progressão anual de evolução das formas precoces da doença para as formas tardias aumenta com a idade e a gravidade das lesões predisponentes, sendo de cerca de 5% para os indivíduos com doença precoce significativa<sup>7</sup>.

A AG caracteriza-se pela morte do EPR e dos fotorreceptores, com uma área bem delimitada de atrofia do primeiro medindo pelo menos 175 µm numa dimensão, incluindo vasos coroideus visíveis<sup>3,6</sup>. A DMRI neovascular caracteriza-se pelo crescimento de neovasos (vasos anormais) provenientes da coróide subjacente, sob o EPR, resultando em neovascularização coroideia (NVC) e consequente disfunção ou morte da retina neurosensorial suprajacente. Pode envolver alguns ou todos os seguintes achados: membranas neovasculares subretinianas, fluido subretiniano, exsudatos, hemorragias, descolamento do EPR e cicatrização sub ou intra-retiniana<sup>3,6</sup>. A DMRI neovascular progride muito mais rapidamente que a DMRI precoce e leva a uma maior perda da visão central<sup>6</sup>. A AG representa cerca de 80-90% dos casos de doença avançada, embora mais de 90% dos doentes com DMRI com perda grave de visão central manifestem NVC<sup>3</sup>.

Foram desenvolvidos vários esquemas de classificação da DMRI, alguns dos quais têm sido úteis tanto para a investigação como para a prática clínica<sup>8</sup>. O *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) classificou a DMRI em quatro categorias, segundo a gravidade dos sinais<sup>9</sup>.

A categoria 1 contém os doentes essencialmente livres de alterações maculares relacionadas com a idade, com uma área total de *drusen* inferior a cinco *drusen* pequenos (63 µm) e acuidade visual de 20/32 ou superior em ambos os olhos.

Os doentes da categoria 2 têm alterações maculares relacionadas com a idade leves ou *borderline* [vários *drusen* pequenos e/ou *drusen* intermédios (63-124 µm) únicos ou não extensos e/ou anomalias do EPR] em um ou ambos os olhos e uma acuidade visual de 20/32 ou superior em ambos os olhos<sup>9,10</sup>.

Os doentes da categoria 3 requerem a ausência de DMRI avançada em ambos os olhos e pelo menos um olho com acuidade visual de 20/32 ou superior com pelo menos um *drusen* grande (125 µm), *drusen* intermédio extenso (como medido pela área dos *drusen*) e/ou AG que não envolve o centro da mácula (fóvea)<sup>9,10</sup>.

Os doentes da categoria 4 têm acuidade visual de 20/32 ou superior e ausência de DMRI avançada num olho, com lesões de DMRI avançada ou acuidade visual inferior a 20/32 com anomalias de DMRI suficientes para explicar a acuidade visual reduzida determinada pelo estudo das fotografias no outro olho. A DMRI avançada define-se como AG envolvendo o centro da mácula ou características de neovascularização coroideia<sup>9,10</sup>.

No AREDS, o risco de desenvolver DMRI avançada em 5 anos em pelo menos um olho nos participantes controlo foi de 1.3% na categoria 2, 18.3% na categoria 3 e 43.9% na categoria 4<sup>9</sup>.

## 2. Clínica

Os doentes com a forma precoce da DMRI são habitualmente assintomáticos, apresentando clinicamente *drusen*, que podem ser vistos sob o EPR, com áreas mosqueadas de hiper e hipopigmentação do mesmo<sup>8</sup>.

Quando ocorre DMRI neovascular, os doentes desenvolvem normalmente uma perda rápida de visão, descrevendo deterioração subida da visão central com distorção de linhas rectas (metamorfopsia), ou a presença de uma mancha escura na sua visão central (escotoma), ou ambas<sup>8</sup>. No caso da atrofia geográfica, a perda de visão é mais lenta e progressiva, ao longo de vários anos. Clinicamente, pode-se observar uma área de despigmentação bem demarcada, mostrando atrofia do EPR. A DMRI neovascular caracteriza-se pela presença de fluido sub ou intraretiniano e hemorragia, podendo observar-se neovascularização coroideia e outros achados já referidos na classificação.<sup>8</sup>.

## 3. Epidemiologia, impacto na saúde e na economia

A prevalência das formas tardias da doença varia entre 0.2 % a 1.6% na população caucasiana dos Estados Unidos da América (EUA), sendo que, em estudos europeus, a prevalência da mesma se situa entre 1.65% e 3.5%<sup>11</sup>. Em termos étnicos, verifica-se que a prevalência das formas tardias da DMRI é mais elevada nos caucasianos, seguidos pelos asiáticos e hispânicos e a prevalência de ambas as formas precoce e tardias é mais baixa nos africanos<sup>12</sup>. Numa meta-análise realizada em 2004, Friedman et al comparou as prevalências idade-específicas, concluindo que estas não diferiam entre a população caucasiana de países industrializados, incluindo os EUA, Austrália e Holanda<sup>11,13</sup>. Na mesma meta-análise, verificou-se que as prevalências aumentaram acentuadamente com a idade, de valores inferiores a 0.5% em indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 60 anos, a 12% e 16% em homens e mulheres com idade igual ou superior a 85 anos, respectivamente<sup>11,13</sup>.

Quanto à prevalência da DMRI precoce, devido ao facto de não existir consenso na sua definição precisa, torna-se difícil a sua avaliação e comparação. Na meta-análise de Friedman et al, a prevalência de *drusen* medindo mais de 125 µm, uma das marcas da DMRI precoce, aumentou cerca de 1.5% em caucasianos com idades compreendidas entre os 40 e os 59 anos para mais de 25% em indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos<sup>11,13</sup>.

Não existem dados publicados quanto à prevalência da DMRI em Portugal<sup>11</sup>, mas se forem aplicadas as prevalências idade e género-específicas da meta-análise de Friedman et al, obtém-se uma estimativa de cerca de 84000 casos de formas tardias de DMRI<sup>11</sup>. Indivíduos africanos ou de outras origens étnicas representam pequenas minorias em Portugal, pelo que o facto de não existirem estudos sobre a prevalência da DMRI destes subgrupos étnicos em populações europeias apenas afecta marginalmente a prevalência global<sup>11</sup>. Os dados sobre a incidência da DMRI provêm de um grupo pequeno de estudos populacionais, que confirmam as observações já referidas sobre a prevalência, com um aumento exponencial da incidência das formas tardias da DMRI com a idade e incidências semelhantes nas populações caucasianas dos EUA, Austrália e Europa<sup>11</sup>. Juntamente com a população crescente de idosos, projecta-se que a prevalência de DMRI aumente nos próximos 20-30 anos, com mais de cinco milhões de indivíduos afectados em 2050<sup>14</sup>.

Globalmente, os custos associados à DMRI ultrapassam os \$340 USD<sup>15</sup>. Têm sido feitos grandes investimentos em pesquisas e ensaios clínicos com o objectivo de tentar atenuar a perda de visão provocada pela DMRI apesar de, na maioria dos casos, o máximo que se consegue é protelar a perda de visão central<sup>5</sup>.

## 4. Factores de risco modificáveis

A DMRI é uma doença complexa, de etiologia multifactorial, sendo o seu desenvolvimento determinado por factores de risco ambientais e genéticos. Contribuem para a sua patogénese vários factores como o envelhecimento corporal, juntamente com uma série de alterações patológicas importantes como o *stress* oxidativo, processos inflamatórios, alterações da matriz extra-celular e da actividade biológica do EPR<sup>16</sup>.

Desde há vários anos que existe uma evidência forte das influências genéticas no desenvolvimento da DMRI. Alguns estudos epidemiológicos têm sugerido que a DMRI é uma doença hereditária devido ao facto de os membros da família terem risco aumentado de desenvolver a doença<sup>17</sup>. Estudos baseados em gémeos e estudos familiares têm demonstrado um forte componente genético no desenvolvimento da DMRI<sup>17</sup>. Seddon et al. demonstrou que a prevalência desta patologia entre os parentes era significativamente superior quando comparada à prevalência do grupo controlo e um trabalho semelhante realizado por Klaver et al. mostrou que os *odds ratios* para irmãos e filhos de doentes com DMRI eram superiores comparativamente a parentes de controlos<sup>17</sup>. Estes dois estudos de grandes dimensões indicam que o factor essencial que determina esta doença é a herança genética, mas os factores ambientais também desempenham um papel importante. Os genes que influenciam várias vias biológicas estão relacionados com o início, progressão e envolvimento bilateral das formas precoce, intermédia e tardias da DMRI, destacando-se genes relacionados com o sistema complemento, processos imunes, colesterol-*High-density Lipoprotein* (HDL) e mecanismos que envolvem colagénio, matriz extracelular e vias de angiogénese<sup>8</sup>.

A idade é o factor de risco mais forte para a DMRI, sendo que numa meta-análise realizada por Chakravarty et al. e publicada em 2010, todos os estudos encontraram uma associação forte<sup>18</sup>, sendo que mais de 10% das pessoas com idade superior a 80 anos têm

formas tardias de DMRI<sup>6</sup>. O sexo feminino também tem sido reportado com factor de risco, embora de forma inconsistente<sup>19</sup>.

De seguida apresentam-se alguns factores de risco potencialmente modificáveis.

#### **4.1 Tabagismo**

O tabagismo tem sido o factor de risco modificável da DMRI relatado de forma mais consistente<sup>20</sup>. No entanto, as associações encontradas podem reflectir outros hábitos de vida não saudáveis, mais comuns em fumadores, não sendo muitas vezes ajustadas para estes aspectos<sup>21</sup>.

O papel do tabagismo no desenvolvimento da DMRI ainda não se encontra totalmente esclarecido, tendo sido associado ao aumento do *stress* oxidativo, agregação plaquetária, níveis elevados de fibrinogénio e níveis plasmáticos reduzidos de HDL e antioxidantes (como a vitamina C e os carotenóides), comprometendo deste modo a circulação coróideia, induzindo hipoxia, micro-enfartes e aumentando a lesão oxidativa a nível macular<sup>20,22</sup>. Para além destes mecanismos, o fumo de tabaco tem um papel comprovado na sobre-regulação de mediadores inflamatórios, influencia a via alternativa de activação do complemento e induz angiogénese, promovendo a NVC e progressão para a DMRI neovascular<sup>6</sup>. Tem sido demonstrado experimentalmente que a nicotina, um dos principais componentes do cigarro, aumenta a produção de espécies reactivas de oxigénio, promove respostas pro-inflamatórias e, pela sua acção directa nos receptores nicotínicos e ao nível das células musculares endoteliais, promove angiogénese, aumentando a dimensão e a gravidade da CNV<sup>6</sup>. Fumadores portadores de polimorfismos de risco nos genes CFG ou LOC387715 têm também um risco particularmente elevado de desenvolver DMRI<sup>11</sup>.

Os estudos populacionais realizados até ao momento geram um conflito entre os vários autores, já que alguns afirmam que o tempo total de tabagismo é o factor mais significativo



para o desenvolvimento de DMRI, enquanto outros defendem a carga tabágica (calculada em unidades maço/ano) como sendo o factor mais importante. Parece, no entanto, haver um consenso quanto à associação entre o tabagismo e as formas avançadas de DMRI, com riscos semelhantes para ambas as formas, estando pouco ou nada relacionado com a sua forma precoce<sup>5</sup>. Na maioria dos estudos, o risco de desenvolver DMRI avançada é de cerca de 2.5 a 4.5 vezes superior nos fumadores actuais<sup>11</sup>. Alguns estudos demonstraram ainda a importância do tabagismo passivo no desenvolvimento da doença, relatando aumento do risco para DMRI em indivíduos que vivem com fumadores<sup>6,11</sup>.

O risco de desenvolver DMRI parece diminuir de forma marcada e não linear com o tempo desde a cessação tabágica independentemente da intensidade do tabagismo, conforme sugerido pelos estudos *Blue Mountains Eye Study* (BMES), *Beaver Dam Eye Study* (BDES) e de análises conjuntas<sup>6,20</sup>, sendo que, no BDES, o risco dos indivíduos que não fumaram durante mais de vinte anos era comparável aos dos não fumadores no segundo estudo mencionado<sup>6</sup>. Este potencial de reversibilidade pode constituir uma importante mensagem de saúde pública.

Desta forma, a força da associação, a consistência da mesma em diferentes populações, a constatação de uma relação de dose-resposta em vários estudos e a diminuição do risco com a cessação tabágica apoiam fortemente a evidência de um papel causal do tabagismo na etiologia das formas tardias da DMRI. No entanto, parece existir uma falta de consciência sobre os riscos de desenvolver doença oftalmológica pelo tabagismo tanto em profissionais de saúde como no público geral<sup>20</sup>.

#### **4.2 Luz visível e radiação ultravioleta**

A exposição à luz solar pode ter efeitos deletérios no olho, sobretudo através da produção de espécies reactivas de oxigénio<sup>11</sup>. Com o envelhecimento, o número de células do

EPR diminui, sobretudo a nível da fóvea, assim como a densidade de melanossomas contidos no seu interior, que desempenham um papel importante na remoção de radicais livres e absorção da radiação luminosa<sup>5</sup>. Observa-se também um aumento contínuo da lipofuscina no interior do EPR, a qual tem sido associada à geração fotoindutível de espécies reactivas de oxigénio, que podem provocar dano celular através de vários mecanismos, tornando a retina mais sensível aos raios luminosos<sup>6,11</sup>. A lipofuscina pode comprometer a função celular da retina ao causar a perda da integridade dos lisossomas, podendo-se observar atrofia do EPR e consequente desenvolvimento de DMRI nas áreas da retina com elevada concentração deste pigmento<sup>5</sup>.

Os fotões de alta energia, do espectro da luz violeta, azul e radiação ultravioleta A (UVA), têm a capacidade de danificar a estrutura e função dos fotorreceptores e células do EPR, através da geração de espécies reactivas de oxigénio. As radiações ultravioletas são absorvidas pelas estruturas anteriores do olho (córnea e cristalino), não atingindo a retina. Deste modo, apenas a luz violeta e a luz azul atingem a retina, apresentando toxicidade retiniana importante. Apesar disso, a luz violeta tem pouco efeito na visão escotópica, ao contrário do que se passa com a luz azul, que desempenha funções biológicas retinianas importantes<sup>5</sup>. Tem sido demonstrado experimentalmente que a exposição intensa à luz azul induz lesão oxidante nos segmentos externos dos cones e bastonetes e aumenta o número de moléculas de rodopsina<sup>5</sup>, enquanto que o pigmento macular, através da sua capacidade de absorver a luz azul e pelas suas propriedades antioxidantes directas, protege a mácula contra o dano fototóxico<sup>6,11</sup>.

Em estudos experimentais, é possível demonstrar-se os efeitos nocivos causados pela radiação luminosa com relativa facilidade, o que não acontece com estudos epidemiológicos, já que, para além do facto de a DMRI ser uma doença de etiologia multifactorial, é difícil determinar a exposição luminosa cumulativa em cada indivíduo retrospectivamente<sup>5</sup>. Assim,

apesar de a evidência experimental ter parecido suficiente, os resultados dos estudos epidemiológicos têm sido inconsistentes. Numa meta-análise<sup>23</sup> publicada em 2013, a primeira a rever os estudos epidemiológicos que exploram as relações entre a exposição à luz solar e a DMRI publicados até à data, identificaram-se catorze estudos. Doze destes estudos identificaram um risco crescente de DMRI com maior exposição à luz solar, seis dos quais relataram riscos significativos. Observou-se grande heterogeneidade nos catorze estudos, dado que utilizaram métodos para avaliar a exposição solar e critérios de agrupamento diferentes. Por este motivo e devido ao facto de os estudos ignorarem o tempo de lazer ao ar livre e as medidas protectoras tomadas pelos grupos expostos, o facto de apenas cinco dos catorze estudos terem sido realizados em países em vias de desenvolvimento e o de todos os catorze estudos terem sido realizados em latitudes temperadas, os autores acreditam que o risco de DMRI devido à exposição solar é subestimado<sup>23</sup>. Apesar disso, pode ser concluído que a literatura epidemiológica publicada até à data indica que indivíduos com níveis mais elevados de exposição à luz solar têm um risco significativamente superior de desenvolver DMRI<sup>23</sup>. A análise dos subgrupos sugeriu ainda que a latitude pode constituir uma covariante correlacionada negativamente com a força da associação (quanto mais baixa for a latitude da região em estudo, maior a exposição à luz solar a que a população geral está sujeita), apesar de a meta-regressão ter proporcionado evidência incompleta para apoiar esta hipótese<sup>23</sup>. A meta-regressão demonstrou ainda que o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* se correlacionada inversamente com a *odds ratio* combinada, o que pode ser explicado pelos sistemas de saúde de melhor qualidade, melhores padrões de cuidados médicos, periodicidade regular de realização de exame físico, melhor educação e consciência dos benefícios da protecção ocular ao ar livre<sup>23</sup>.

Preventivamente, foram realizados estudos que sugerem o uso de chapéus e/ou óculos de sol desde uma idade precoce, podendo ter um efeito minimamente protector, mas outros

não mostram efeito estatisticamente significativo<sup>6,24</sup>. Existe também uma associação entre a cirurgia de catarata e a progressão da DMRI, ainda não provada estatisticamente<sup>24</sup>. O cristalino, com o envelhecimento, vai opacificando - catarata, tornando-se progressivamente mais amarelo, passando a absorver adicionalmente parte da luz azul e, desta maneira, após cirurgia de extracção de catarata, a exposição à luz azul torna-se maior do que em qualquer altura da vida, podendo ser útil neste caso a introdução de lentes intra-oculares amarelas profilácticas ou o uso de óculos de sol no exterior<sup>11,24</sup>. Um estudo recente evidencia ainda uma associação do risco para DMRI com a exposição à luz azul apenas nos indivíduos com baixos níveis plasmáticos de antioxidantes e zeaxantina<sup>25</sup>, sugerindo que a luz azul pode aumentar o risco apenas quando as defesas contra as espécies reactivas de oxigénio não são apropriadas e que a nutrição apropriada com antioxidantes e carotenóides pode constituir uma medida importante de prevenção em indivíduos com grande exposição à luz solar.

### **4.3 Aterosclerose**

Num estudo coorte prospectivo realizado dentro do *Rotterdam Study*, não foi demonstrada associação entre aterosclerose periférica, determinada pelo índice tornozelo-braço, e risco de DMRI<sup>26</sup>. No entanto, neste mesmo estudo, verificou-se que, ao avaliar a presença de placas ateroscleróticas a nível central, o espessamento da íntima-média da artéria carótida comum estava relacionado a um aumento significativo do risco de DMRI<sup>26</sup>. Estes dados sugerem a hipótese de que, para além de poderem existir vias semelhantes no processo da doença, esta pode influenciar directamente a patogénese ao alterar o fluxo sanguíneo ocular<sup>5,26</sup>. Neste último caso, a hipótese seria de que a estenose de vasos centrais diminui o aporte sanguíneo para a artéria oftálmica e, conseqüentemente, diminui o fluxo sanguíneo da circulação coroideia e retiniana<sup>5,26</sup>. Os autores concluíram ainda que a presença de aterosclerose subclínica promove o desenvolvimento de *drusen* e outros sinais de DMRI

precoce<sup>26</sup>. Noutro estudo realizado dentro do *Rotterdam Study*, em indivíduos com menos de 85 anos de idade, a presença de placas ateroscleróticas na bifurcação carotídea e na artéria carótida comum estava associada a um risco 4.7 e 2.5 vezes superior de desenvolver DMRI, respectivamente<sup>27</sup>. Outros grandes estudos observacionais não encontraram associações<sup>7</sup>.

#### **4.4 Hipercolesterolemia**

A dislipidemia, sendo um factor de risco estabelecido para a aterosclerose, pode também ser um factor de risco para a DMRI. Neste contexto, já foi observado que a elevação dos níveis de colesterol sérico provoca a acumulação de lípidos na esclera, o que aumenta a resistência pós-capilar da rede vascular da coróide<sup>5</sup>. Este aumento da resistência, aliado à diminuição do fluxo sanguíneo da coróide, tendem a elevar a pressão hidrostática coriocapilar, levando ao extravasamento e deposição de lípidos e proteínas extracelulares, o que culmina na formação de depósitos basais na membrana de Bruch e formação de *drusen*<sup>5</sup>.

Os autores de um estudo populacional que avaliou se a elevação dos níveis séricos de colesterol seria um factor de risco para a DMRI, doseando também as apolipoproteínas apoB [a principal representante das *Low-density Lipoprotein (LDL)*] e apoA-I (a principal representante das HDL), não encontraram significância estatística nas relações entre as apolipoproteínas e o estadio da DMRI<sup>5</sup>. Apesar desta ausência de significância, os valores encontrados mostraram que os níveis elevados de colesterol sérico estão associados a DMRI avançada e que os níveis mais elevados de apoA-I estão relacionados com os sinais iniciais da doença ou à ausência da mesma, o que sugere o efeito protector das HDL. Já os níveis de colesterol total encontravam-se mais elevados nos grupos com doença precoce, o que pode indicar a sua importância no desenvolvimento inicial da DMRI, nomeadamente na formação de *drusen*.

Na meta-análise de Chakravarty et al., com base em estudos sobre a influência do colesterol total sérico e do colesterol-HDL sérico como factores de risco para DMRI, não foi encontrada significância estatística para nenhuma das medições<sup>18</sup>.

Com base na teoria de que a DMRI pode estar associada à doença cardiovascular, partilhando factores de risco, poderá colocar-se a hipótese de que o tratamento da doença cardiovascular poderá ter algum impacto na DMRI. De facto, foram realizados alguns estudos que avaliam os possíveis benefícios das estatinas na DMRI, com resultados contraditórios<sup>7</sup>. Um estudo caso-controlo por Smeeth et al. concluiu não existir diferença estatística entre a utilização de estatinas e DMRI quando administradas por um período de tempo inferior a cinco anos mas que para um período de tempo superior, a sua utilização diminuiu o risco de DMRI, sobretudo a forma neovascular<sup>5</sup>. Apesar deste resultado, como os estudos realizados têm sido transversais ou coortes, não tendo sido publicado nenhum ensaio clínico randomizado sobre o assunto, não é claro se as estatinas têm realmente um efeito protector na DMRI<sup>7</sup>.

#### **4.5 Diabetes Mellitus**

A *Diabetes Mellitus* pode ser, teoricamente, um factor de risco para a DMRI, dado que influencia o fluxo sanguíneo coroídeo e existe uma elevação dos níveis de fibrinogénio plasmático que pode estar independentemente associada com a DMRI<sup>6</sup>.

Na meta-análise de Chakravarty et al., baseada em estimativas de quatro estudos coorte prospectivos e dois estudos transversais, a presença de *Diabetes Mellitus* foi associada com um risco aumentado de formas tardias de DMRI, com base nos dados dos estudos coorte prospectivos, dado que, nas estimativas que utilizaram os dados dos dois estudos transversais, as associações foram não significantes<sup>18</sup>. Alguns estudos já demonstraram associações entre a

*Diabetes Mellitus* e a DMRI exsudativa, existindo pouca evidência de associação com a DMRI não exsudativa<sup>6</sup>.

A evidência aponta, então, para uma associação fraca entre a *Diabetes Mellitus* e a DMRI.

#### **4.6 Obesidade e parâmetros antropométricos**

A relação entre a obesidade e a DMRI é inconsistente. As consequências médicas da obesidade são numerosas, incluindo doença coronária, *Diabetes Mellitus* de tipo II, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral (AVC), dislipidemia, osteoartrite e apneia de sono. A obesidade pode aumentar o *stress* oxidativo sistêmico secundariamente à hiperlipidemia e ter um papel importante na gênese da DMRI<sup>28</sup>.

A maioria dos estudos examinou as associações da DMRI com parâmetros de peso definidos pelo Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é uma medida utilizada para avaliar o grau de obesidade, que se calcula dividindo o peso, em quilogramas, pela altura, em metros ao quadrado.

Sete estudos coorte prospectivos e seis estudos transversais contribuíram para a meta-análise de Chakravarty et al.<sup>18</sup>. A análise dos estudos prospectivos demonstrou efeito adverso de ter excesso de peso ou obesidade e o risco de formas tardias de DMRI, tendo os resultados dos estudos transversais apontado na mesma direção embora não tenham atingido significância estatística.

Outros estudos avaliaram a relação do IMC e DMRI. No AREDS, foi demonstrado que o aumento do IMC estava associado com a presença de DMRI neovascular<sup>29</sup>. Um estudo prospectivo por Seddon et al.<sup>30</sup> demonstrou que valores elevados de IMC aumentam o risco de progressão da DMRI, sendo que o risco relativo era mais elevado para IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> do que para IMC entre 25 e 29 kg/m<sup>2</sup>. Já valores de IMC inferiores a 25 kg/m<sup>2</sup> não

apresentaram associação com a DMRI<sup>30</sup>. Num outro relatório, que combinou três estudos de populações de diferentes continentes não foi observada qualquer associação do IMC com a mesma<sup>19</sup>.

Apesar de o IMC ser uma medida fácil de obter e ter uma boa correlação com a massa gorda, não estima com precisão o grau de gordura. O tecido adiposo distribui-se essencialmente pelo compartimento subcutâneo e pelo visceral, cujas proporções não são constantes. A distribuição do tecido adiposo está sujeita a controlo genético e hormonal e as suas propriedades metabólicas variam nas suas diferentes localizações. Neste sentido, o perímetro abdominal surge como um marcador alternativo da gordura visceral, estabelecendo diferenças prognósticas mais importantes que o IMC para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Seddon et al. demonstrou que valores elevados de perímetro abdominal, ou seja, obesidade visceral, duplicaram o risco de progressão da DMRI precoce ou intermédia para as formas tardias, quando comparado com os controlos<sup>30</sup>. O mesmo estudo demonstrou também que valores elevados de índice perímetro abdominal/perímetro bitrocantariano, que também avalia o tipo de distribuição de gordura, estão associados ao aumento do risco de progressão da DMRI precoce e intermédia para as formas tardias<sup>30</sup>.

Estas descobertas apoiam o papel do excesso de peso/obesidade na patogénese da DMRI, possivelmente através de mudanças no perfil de lipoproteínas ou aumento do *stress* oxidativo e inflamação mediado, para além de outros, por uma dieta com baixo consumo de antioxidantes e ácidos gordos polinsaturados ou mesmo um estilo de vida geral não saudável<sup>12</sup>. Parece, no entanto, que a associação ainda não se encontra estabelecida universalmente. O papel da perda de peso na prevenção ou atraso da progressão da DMRI ainda não foi determinado e, com as taxas de obesidade a aumentar nos países desenvolvidos, são necessários estudos para aferir o seu benefício em doentes de risco de desenvolver DMRI<sup>24,28</sup>.



#### 4.7 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistémica (HAS), definida como níveis elevados de pressão arterial ou tratamento actual com medicação anti-hipertensiva, sendo um dos factores envolvidos na doença cardiovascular, influencia a circulação coroideia, havendo estudos que demonstram que o seu controlo pode diminuir o risco de ocorrência de DMRI<sup>5</sup>. A diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica, conhecida como pressão de pulso, pode predispor a ocorrência de alterações do colagénio e elastina ao nível da membrana de Bruch<sup>5</sup>.

Os resultados dos estudos observacionais que visam a procura de associações entre a DMRI e a HAS têm sido controversos. Num estudo de caso-controlo do BDES, verificou-se que valores elevados de pressão arterial aumentavam o risco de desenvolver DMRI exsudativa em 1.5 vezes<sup>5</sup>. Para além disso, foram encontradas, em estudos populacionais de caso-controlo, associações entre níveis de pressão arterial diastólica acima de 95 mmHg e DMRI neovascular, bem como entre a sua diminuição e a redução de DMRI precoce<sup>5</sup>. Quando à pressão arterial sistólica, estudos demonstraram que o seu aumento, bem como o aumento da pressão de pulso, levam a um aumento do risco de desenvolver *drusen* e outros sinais de DMRI precoce e exsudativa<sup>5</sup>. Na meta-análise de Chakravarty et al., as estimativas provenientes dos estudos de caso-controlo identificaram uma associação significativa entre a presença de HAS e formas tardias de DMRI, ao passo que as análises dos estudos coorte prospectivos e transversais não mostraram associações estatisticamente significativas<sup>18</sup>. O facto de alguns estudos não terem sido capazes de detectar uma relação estatisticamente significativa pode reflectir factores não controlados como o tratamento ou a duração da hipertensão arterial.

#### 4.8 Doença cardio e cerebrovascular

Apesar de vários factores de risco de doença cardiovascular terem sido associados com a DMRI em alguns estudos e de a possibilidade de que as vias causais desta e da DMRI possam partilhar factores de risco semelhantes, existem poucos estudos que tenham pesquisado a doença cardiovascular como um factor de risco por si só<sup>6</sup>.

Num estudo de caso-controlo prospectivo do AREDS, não se verificou aumento da DMRI incidente com história de angina como medida de doença cardiovascular<sup>31</sup>. O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, um estudo populacional de grandes dimensões, demonstrou que a DMRI não exsudativa estava associada a enfarte agudo do miocárdio em indivíduos caucasianos não hispânicos<sup>32</sup>. Um estudo retrospectivo de uma amostra aleatória de 5% dos inscritos na Medicare investigou a relação entre DMRI e enfarte agudo do miocárdio, *Diabetes Mellitus* e hipertensão, concluindo que todas as três estavam associadas à DMRI, sobretudo à sua forma exsudativa, o que sugere a possibilidade de antecedentes comuns partilhados entre o enfarte agudo do miocárdio e a DMRI<sup>6</sup>. Na meta-análise de Chakravarty et al. não foi encontrada nenhuma associação significativa nos estudos coorte prospectivos nem nos transversais, mas observou-se uma associação significativa nos estudos caso-controlo, com um aumento do risco de DMRI tardia em indivíduos com doença cardiovascular de cerca do dobro<sup>18</sup>.

Quanto à associação da DMRI e doenças cerebrovasculares, na meta-análise já referida, com base em três estudos coorte prospectivos e seis estudos transversais, não foram encontradas associações significativas entre história de doenças cerebrovasculares e DMRI tardia<sup>18</sup>. No *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, a DMRI precoce previu AVC incidente em indivíduos de meia-idade, descoberta apoiada pelo BMES, onde a DMRI precoce incidente foi prevista pela ocorrência de AVC<sup>6</sup>. Até agora, ainda não foi estabelecida uma associação entre DMRI tardia e AVC<sup>6</sup>.

#### 4.9 Álcool

Os dados epidemiológicos sobre a associação da DMRI com o consumo de álcool são inconsistentes. Numa revisão da literatura publicada em 2008, foi demonstrado que o consumo excessivo de álcool, definido como o consumo de mais de três bebidas padrão, estava associado com um risco aumentado de DMRI precoce, pelo que estes doentes devem ser alertados para evitar o consumo excessivo de álcool<sup>33</sup>. A associação entre o consumo excessivo de álcool e as formas tardias de DMRI foi inconclusiva e não foi possível avaliar a hipótese de uma associação de dose-resposta ou a associação entre o consumo moderado de álcool e a DMRI, por falta de dados suficientes<sup>33</sup>. No estudo NHANES I, observou-se que o consumo de vinho era protector, levando a uma redução do risco relativo até 34%, tendo os autores especulado que os compostos fenólicos antioxidantes que existem em altas concentrações no vinho tinto podiam explicar esta descoberta<sup>6</sup>. Contudo, como também foi demonstrado que o consumo de álcool pode aumentar o *stress* oxidativo ou modificar os mecanismos que protegem deste, coloca-se a hipótese de que o álcool pode ter um efeito tipo J no risco da DMRI, sendo protector quando consumido em quantidades moderadas e associado a um risco aumentado quando consumido de forma excessiva<sup>6</sup>.

É necessário realizar mais estudos para poder fazer uma recomendação, apesar de os resultados serem dificultados pela falta de uma definição de consumo moderado ou excessivo de álcool amplamente aceite. As recomendações de baixo risco variam entre o consumo inferior a 10 e 60 g/dia em países desenvolvidos<sup>33</sup>.

## 5. Importância da dieta

A patogénese da degenerescência macular é multifactorial, com componentes genéticos, ambientais e fisiológicos. A retina é particularmente susceptível ao dano oxidativo, dada a sua intensa actividade metabólica e exposição diária à luz. Para além disso, a presença de um grande número de lípidos com ligações duplas torna-a um alvo ideal para as espécies reactivas de oxigénio.

O aumento da incidência da degenerescência macular com o avançar da idade pode estar relacionado com a disfunção e degeneração gradual dos tecidos retinianos à medida que o dano oxidativo se aumenta<sup>8</sup>. Apesar da emergência de novos tratamentos, estes são apenas aplicáveis para uma pequena proporção de indivíduos com DMRI neovascular. Não estão disponíveis tratamentos para a forma seca da doença e há pouco para oferecer para a prevenção primária de DMRI em pessoas mais velhas. Dado o resultado ominoso e a dificuldade na gestão activa da DMRI neovascular pelas terapias fotodinâmicas ou intervenções farmacológicas através da inibição da angiogénese, a investigação tem-se focado na procura da prevenção ou atraso total da progressão da DMRI<sup>28</sup>.

Mais recentemente, os estudos epidemiológicos têm-se focado na associação potencial da DMRI com factores nutricionais. Têm sido investigados sobretudo três tipos de factores nutricionais pela sua protecção potencial contra o envelhecimento ocular: antioxidantes (sobretudo vitaminas C e E e zinco), os carotenóides luteína e zeaxantina e compostos com propriedades anti-inflamatórias, como os ácidos gordos poli-insaturados (PUFA) ómega-3<sup>11,34</sup>.

Os dados em relação ao impacto dos factores de risco modificáveis e micronutrientes na degeneração macular provêm tanto de estudos observacionais de grande dimensão como de um pequeno número de ensaios controlados randomizados<sup>12</sup>.

## 5.1 Carotenóides

### 5.1.1 Xantofilas maculares

Os carotenóides da retina, a luteína e a zeaxantina, encontram-se selectivamente concentrados na mácula (onde são conhecidos como pigmento macular), sendo responsáveis pela sua aparência amarela<sup>11,12</sup>. Derivam integralmente da dieta, visto que os humanos não conseguem sintetizá-los *de novo*<sup>12</sup>. A luteína deriva sobretudo dos vegetais de folhas verdes como o espinafre, a couve e o repolho, enquanto que a zeaxantina se encontra principalmente no milho, pimento laranja e frutos citrinos<sup>12,34</sup>. Não existe Ingestão Diária Recomendada (IDR) para a luteína e zeaxantina, embora a dieta ocidental média contenha entre 1.3 a 3 mg/dia de luteína e zeaxantina combinadas, com a luteína a representar a maioria do consumo<sup>12,34</sup>.

Têm sido propostos vários mecanismos biológicos sobre o potencial efeito protector dos carotenóides maculares na prevenção da DMRI. Dada a sua concentração única na mácula, estes poderão exercer os seus efeitos na protecção da mácula da perda de função visual e doença macular associadas à idade<sup>35</sup>. Tanto a luteína como a zeaxantina, devido ao seu elevado número de ligações duplas não conjugadas, são capazes de destruir espécies reactivas de oxigénio, limitando o *stress* oxidativo e aumentando a estabilidade membranar, o que as torna antioxidantes muito eficazes<sup>12,35</sup>. Para além disso, os pigmentos maculares têm um papel importante na absorção e atenuação da luz azul nociva antes de esta chegar aos fotorreceptores, limitando o foto-*stress* retiniano<sup>12,35</sup>. Sabe-se ainda que o tabagismo e a obesidade diminuem a biodisponibilidade dos carotenóides, podendo estes indivíduos, com consumo dietético normal de luteína e zeaxantina, ter um risco superior de DMRI devido à biodisponibilidade diminuída, associada a baixas concentrações plasmáticas destes componentes<sup>35</sup>.

Alguns estudos têm examinado a associação entre o risco de degenerescência macular e a suplementação com xantofilas maculares. Uma análise transversal do AREDS indicou que os indivíduos situados no terceiro quartil de consumo de luteína/zeaxantina tinham 20% menos risco de desenvolver *drusen* e também um risco reduzido de desenvolver DMRI tardia, quando comparados com os indivíduos do primeiro quartil de consumo<sup>36</sup>. No entanto, estas associações tornaram-se não significativas nos indivíduos com os consumos mais elevados<sup>36</sup>. Outros estudos demonstraram eficácia do consumo de luteína/zeaxantina na redução do risco de DMRI: no BMES, os indivíduos do tercil superior de consumo de luteína/zeaxantina tiveram um risco reduzido de DMRI neovascular incidente; o *Carotenoids in Age-related Eye Disease Study* (CAREDS) concluiu que as dietas ricas em luteína e zeaxantina podem proteger contra DMRI intermédia em doentes do sexo feminino com menos de 75 anos; o estudo *Pathologies Oculaires Liées à l'Age* (POLA) descobriu um forte efeito protector das xantofilas, sobretudo da zeaxantina, contra a DMRI e catarata quando comparados os indivíduos do quintil superior com os do mais baixo; o Eye Disease Case-Control Study (EDCCS) demonstrou um risco reduzido em 43% de DMRI entre doentes com o consumo de carotenóides no quintil mais elevado comparado com os do menor quintil<sup>12</sup>.

A maioria dos dados sugere um papel protector dos carotenóides maculares na degenerescência macular. Contudo, em 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) procedeu a uma revisão da literatura em relação à suplementação de luteína/zeaxantina e negou uma associação entre os carotenóides e a protecção da DMRI, concluindo que os dados actuais ainda não são suficientes para apoiar recomendações de tratamento com estas substâncias<sup>5,12</sup>. Uma meta-análise sobre o consumo de luteína/zeaxantina e o risco de DMRI publicada em 2011 concluiu que a luteína e a zeaxantina da dieta não estão significativamente associadas com um risco reduzido de DMRI precoce, ao passo que o aumento do consumo destes carotenóides pode ser protector contra a DMRI tardia, com uma associação inversa

estatisticamente significativa entre o seu consumo e o risco de DMRI neovascular<sup>35</sup>. São necessários estudos adicionais para confirmar estas relações, sobretudo estudos prospectivos de maiores dimensões que incluam medições dietéticas e plasmáticas<sup>12,35</sup>.

O único efeito secundário documentado da suplementação com estes carotenóides é a descoloração amarela da pele, verificada para a luteína em estudos pontuais, caracterizada por níveis dermatológicos elevados de carotenóides, condição transitória e benigna<sup>10</sup>.

### 5.1.2 Beta-caroteno

O beta-caroteno é um pigmento laranja que não se encontra em altas concentrações na mácula, sendo a principal fonte dietética de provitamina A entre os carotenóides<sup>12,34</sup>. As principais fontes alimentares de beta-caroteno incluem o melão cantalupo, frutos citrinos, cenouras e brócolos<sup>12,34</sup>. Não existe IDR para o beta-caroteno, sendo o seu consumo médio na dieta para homens e mulheres idades superiores a 50 anos, nos EUA, de 2.6 e 2.7 mg/dia, respectivamente<sup>34</sup>.

O beta-caroteno foi o principal carotenóide utilizado no ensaio AREDS devido à sua disponibilidade em suplemento e a presença de vários ensaios em curso a investigar o impacto da suplementação com beta-caroteno no cancro e doenças cardiovasculares<sup>12,34,37</sup>. Os resultados deste estudo mostraram que a suplementação com uma combinação de dose alta de zinco, 15 mg de beta-caroteno, vitaminas C e E e cobre foi associada com uma redução do risco de DMRI avançada entre doentes com DMRI de categorias 3 ou 4<sup>37</sup>.

Os dados observacionais subsequentes têm sido controversos acerca do papel do beta-caroteno: no BMES, o beta-caroteno foi um factor de risco para o desenvolvimento de DMRI neovascular incidente; no *Rotterdam Study*, quando combinado com a vitamina E e zinco, mostrou um efeito protector na DMRI incidente mas, isoladamente, não demonstrou um efeito significativo no desenvolvimento de DMRI<sup>12</sup>.

Enquanto que se considera que o consumo muito elevado de beta-caroteno não tem efeitos adversos na saúde, deve haver precaução na suplementação com níveis muito superiores aos que se conseguem através de fontes dietéticas para os indivíduos em risco de cancro do pulmão<sup>34</sup>. O efeito da suplementação de beta-caroteno no risco de desenvolver cancro do pulmão foi examinado em dois ensaios randomizados de grandes dimensões, controlados por placebo. No *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) e no *Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene* (ATBC), o beta-caroteno foi associado com mortalidade e risco aumentados de cancro do pulmão entre fumadores activos (38% para 30 mg/dia e 16% para 20 mg/dia, respectivamente)<sup>10,34</sup>. Dois outros ensaios de grandes dimensões, o *Women's Health Study* (WHS) e o *Physicians' Health Study* (PHS), não encontraram um excesso de risco de cancro do pulmão entre os fumadores que utilizaram beta-caroteno mas uma meta-análise combinando estes quatro estudos determinou que o risco global de cancro do pulmão entre fumadores tratados com beta-caroteno estava significativamente elevado<sup>10</sup>. Não se observou aumento da incidência de cancro do pulmão entre ex-fumadores e não fumadores nestes estudos<sup>10</sup>. Pensa-se que as razões para o aumento do risco de cancro do pulmão sejam devidas aos efeitos pro-oxidantes de doses elevadas de beta-caroteno num ambiente altamente oxidado como é o pulmão de um fumador<sup>34</sup>.

Estes dados sugerem que ainda há muito para aprender acerca do papel do beta-caroteno no tratamento da DMRI. Não é claro se o beta-caroteno tem um efeito benéfico quando não é utilizado em combinação com antioxidantes e zinco no tratamento da degenerescência macular, mas é claramente contra-indicado em indivíduos fumadores.

## **5.2 Lípidos**

Os PUFA ómega-3 e ómega-6, ao contrário dos ácidos gordos saturados, mono-insaturados e alguns outros poli-insaturados, não podem ser produzidos pelos humanos, visto



que estes não possuem a enzima necessária<sup>11,38</sup>. Por este motivo, o ácido alfa-linoleico (ALA), um precursor de ácidos gordos ómega-3, bem como o ácido linoleico, um precursor de ácidos gordos ómega-6, têm de estar presentes na dieta, considerando-se, por isso, ácidos gordos essenciais<sup>11,38</sup>. Contudo, os humanos possuem enzimas que são capazes de adicionar ligações duplas no terminal carboxilo e alongar a cadeia, permitindo a síntese de ácido eicosapentanóico (EPA), um precursor do ácido docosapentanóico (DPA) e este do ácido docosohexanóico (DHA), a partir do ALA<sup>38</sup>. O DHA, excepcionalmente, é considerado um ácido gordo essencial porque a taxa de conversão do ALA em humanos (sobretudo em crianças e idosos) é baixa<sup>38</sup>. O EPA e o DHA são muitas vezes agrupados sob o nome de ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFA) ómega-3. As principais fontes da dieta de ALA são alimentos baseados em plantas como linhaça e óleo de linhaça, noz e óleo de noz, soja e óleo de soja, sementes de abóbora, óleo de colza e azeite. As fontes alimentares principais de EPA e DHA são peixes oleosos como o atum, sardinha, salmão, cavala, arenque e truta<sup>12</sup>. Não existe IDR para o EPA/DHA e os consumos actuais de EPA/DHA entre homens e mulheres com idades superiores a 50 anos são de 121 e 13 mg/dia, respectivamente<sup>34</sup>.

As concentrações mais elevadas de DHA no corpo encontram-se nos fosfolípidos do segmento externo dos fotorreceptores retinianos, representando 30% do conteúdo total de ácidos gordos na retina<sup>11,38</sup>. Encontra-se também em concentrações significativas no tecido vascular da retina e glia<sup>38</sup>. O EPA encontra-se presente no sangue, mas integra-se pobremente nos tecidos devido ao seu rápido metabolismo que resulta na biossíntese de DHA ou eicosanóides<sup>38</sup>.

De um modo geral, os ácidos gordos ómega-3 induzem uma série de efeitos benéficos por todo o corpo, incluindo a retina, opondo-se à maioria dos fenómenos fisiopatológicos observados durante as doenças degenerativas deste tecido. Esta acção envolve a competição exercida entre o ómega-3 e o ómega-6 pelas enzimas que catalisam a formação de

eicosanóides e mediadores inflamatórios, tendo um efeito directo na expressão de certos genes ou na inibição de determinadas enzimas que intervêm em processos inflamatórios e angiogénicos<sup>11,38</sup>. Os derivados de EPA e DHA têm propriedades anti-inflamatórias, ao passo que o ácido araquidónico (ómega-6) e seus derivados têm propriedades pro-inflamatórias<sup>38</sup>.

O DHA permite alterações conformacionais e regeneração da rodopsina em resposta à absorção de luz, actua com um factor trófico no desenvolvimento dos fotorreceptores, bem como na sua diferenciação e crescimento, prolongando a sua sobrevivência. O EPA tem ainda propriedades antiangiogénicas<sup>38</sup>.

A dieta ocidental contém muito mais PUFA ómega-6 do que ómega-3, pelo que as membranas celulares são muito mais ricas em ácido araquidónico, sendo este o substrato principal para a produção de eicosanóides<sup>38</sup>. O *ratio* ómega-6/ómega-3 da dieta afecta, deste modo, a produção tecidual e a distribuição dos compostos finais, pelo que o desequilíbrio da dieta a favor de ómega-6 põe em perigo a biossíntese endógena de LCPUFA ómega-3. Nestas condições, a incorporação tecidual de EPA e DHA é mais eficiente quando são ingeridos num estado pré-formado<sup>38</sup>.

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que o aumento do consumo de ácidos gordos ómega-3 está associado com o risco reduzido de DMRI: o EDCCS mostrou um risco reduzido de DMRI neovascular com o consumo aumentado de LCPUFAs ómega-3 e peixe; uma análise secundária do *US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration* (USTS) demonstrou que o consumo de peixe e ácidos gordos ómega-3 reduz o risco de DMRI; no BMES observou-se uma redução na DMRI precoce incidente com o consumo de pelo menos um prato de peixe por semana<sup>12</sup>. No AREDS, os consumos mais elevados de DHA e EPA foram associados a um menor risco de progressão para DMRI avançada, independentemente da fórmula de suplementação AREDS, com metade do risco de ter DMRI neovascular e menor probabilidade de progredir de *drusen* bilaterais para AG em 6 anos<sup>12</sup>. Num coorte do

AREDS, os doentes com risco moderado a elevado de DMRI avançada e que tinham o maior consumo de ácidos gordos ómega-3 demonstraram uma redução de 30% de DMRI avançada incidente<sup>12,39</sup>. Numa meta-análise publicada em 2007, observou-se que uma dieta com consumo elevado de ácidos gordos ómega-3 estava associada a uma redução em 38% do risco de DMRI tardia e que o consumo de peixe pelo menos duas vezes por semana estava associado com um risco reduzido tanto de DMRI precoce como de DMRI tardia<sup>40</sup>.

No que toca aos **ácidos gordos ómega-6**, com excepção do EDCCS e do *Nurses' Health Study + Health Professionals Follow-Up Study* (NHS+HPFUS), a maioria dos estudos retrospectivos, transversais e prospectivos não encontrou qualquer relação entre o consumo de ácidos gordos ómega-6 (independente de ácidos gordos ómega-3) e DMRI<sup>41</sup>. O EDCCS indicou que consumo elevado de ácido linoleico parece aumentar o risco de DMRI neovascular e, para além disso, o NHS+HPFUS também descobriu que o consumo elevado de ALA aumentou o risco para DMRI de qualquer estadio<sup>41</sup>.

Sobre as **gorduras mono-insaturadas**, vários estudos, incluindo o EDCCS, BDES, CAREDS, *Melbourne Collaborative Cohort Study* (MCCS) e o *Pathologies Oculaires Liées à l'Age and Nutrition* (POLANUT) não encontraram uma associação significativa entre o consumo de ácidos gordos mono-insaturados, como o ácido oleico, e o risco de DMRI de qualquer estadio, embora uma análise transversal do BMES e outra do AREDS descobriam uma tendência ligeiramente prejudicial no aumento do consumo de ácidos gordos mono-insaturados e o aumento do risco para DMRI precoce e neovascular<sup>41</sup>.

Nenhum estudo demonstrou benefícios para a retina através do consumo de **ácidos gordos saturados**<sup>41</sup>. Pelo contrário, análises do BDES e do AREDS mostraram uma associação entre o consumo elevado de gordura saturada e aumento do risco para DMRI<sup>41</sup>.

Globalmente, os estudos epidemiológicos disponíveis sugerem fortemente a existência de um risco reduzido em indivíduos com consumo elevado de LCPUFA ómega-3 e peixe,

embora a relação entre o peixe e a DMRI não seja tão forte como os seus componentes DHA e EPA individualmente, o que sugere que os benefícios dos ácidos gordos ómega-3 possam ser atenuados devido às interações com outros componentes do peixe, como os ácidos gordos ómega-6<sup>41</sup>. Os autores da meta-análise referida<sup>40</sup> referem que, apesar desta aparente associação, não existe evidência suficiente na literatura actual que apoie o consumo destas substâncias por rotina para prevenção da DMRI, com poucos estudos prospectivos e sem ensaios clínicos randomizados. O impacto do consumo da gordura mono-insaturada e saturada no risco de DMRI permanece obscuro, podendo até constituir factores de risco para o seu desenvolvimento.

### **5.3 Vitaminas B e ácido fólico**

O ácido fólico e as vitaminas B12 e B6 são vitaminas hidrossolúveis. O ácido fólico desempenha um papel importante no metabolismo da homocisteína e na divisão celular, sobretudo ao nível da produção de eritrócitos. Encontra-se sobretudo em vegetais de folhas verdes, frutos citrinos, feijões e ervilhas<sup>12</sup>. A vitamina B12 (cianocobalamina) é importante na formação dos eritrócitos, síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN), função neurológica e metabolismo da homocisteína. As suas fontes principais da dieta são o peixe, carne, aves domésticas, ovos e produtos lácteos<sup>12</sup>. A vitamina B6 (piridoxina) também actua ao nível do metabolismo dos eritrócitos, função neurológica e imune e na capacidade de oxigénio da hemoglobina, encontrando-se sobretudo em cereais fortificados, feijão, carne, aves domésticas, peixe fruta e vegetais<sup>12</sup>.

A homocisteína é um aminoácido intermediário formado durante o metabolismo da metionina, um aminoácido essencial<sup>12,28</sup>. Trata-se de um composto altamente reactivo que necessita de níveis adequados de ácido fólico e vitaminas B6 e B12 para a sua trans-sulfuração e remetilação adequadas<sup>12,28</sup>. Pensa-se que a hiperhomocisteinémia induz

disfunção vascular endotelial, a qual está implicada na DMRI neovascular, através da libertação de radicais livres, promoção da proliferação de músculo liso e hipercoaguabilidade<sup>12,28</sup>. Tem sido demonstrado que os níveis de homocisteína aumentam com a idade e são mais elevados nos homens e que a hiperhomocisteinémia se trata de um factor de risco independente para doença cardiovascular, doença vascular periférica, aterosclerose e trombose<sup>12,28</sup>.

No estudo Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular verificou-se que, aqueles que receberam suplementação com ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12, tinham um risco de desenvolver DMRI diminuído em 35-40%, evidente pela primeira vez após 2 anos de suplementação<sup>12</sup>. O BMES demonstrou que níveis de homocisteína superiores a 15 µmol/L em doentes com menos de 75 anos estavam associados a uma probabilidade aumentada de DMRI e que a hiperhomocisteinémia era um factor de risco mais significativo quando os níveis de vitamina B12 se encontravam diminuídos<sup>12</sup>.

Alguns estudos demonstraram que o tratamento com o folato, vitaminas B6 e B12 reduzem os níveis plasmáticos de homocisteína e que, para além do seu papel no metabolismo deste aminoácido, o ácido fólico e as vitaminas B podem também exercer protecção independente contra a DMRI, possivelmente através dos seus efeitos antioxidantes e capacidade de ajudar a restaurar o óxido nítrico (NO) endotelial para a vasculatura, melhorando assim a reactividade vascular e reduzindo a aterogenicidade do endotélio<sup>28</sup>. No entanto, são necessários estudos adicionais que validem estes dados antes de se poder fazer uma recomendação universal de tratamento.

#### **5.4 Vitamina C**

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é uma molécula hidrossolúvel derivada da glicose que desempenha um papel importante na síntese de

colagénio, um importante componente estrutural dos vasos sanguíneos, tendões, ligamentos e osso, bem como de catecolaminas e neuro-hormonas<sup>12,34</sup>. Para além disso, a vitamina C é um potente antioxidante, protegendo moléculas essenciais do corpo do dano provocado por radicais livres e espécies reactivas de oxigénio que podem ser geradas durante o metabolismo normal e através da exposição a toxinas e poluentes como o fumo do cigarro<sup>12,34</sup>. A vitamina C actua ainda na função imune e absorção de ferro<sup>12</sup>.

Dada a taxa metabólica particularmente elevada do olho, este tem uma necessidade adicional de protecção antioxidante. No olho, a vitamina C encontra-se nos segmentos externos dos bastonetes e células de Müller, protegendo e permitindo a regeneração da vitamina E, um importante componente da membrana retiniana, da oxidação induzida pela radiação ultravioleta (UV)<sup>12</sup>.

As concentrações plasmáticas de vitamina C, indicadoras do consumo, estão relacionadas com os níveis no tecido ocular<sup>34</sup>. Como não é produzida endogenamente, o seu consumo na dieta é necessário, encontrando-se principalmente nos citrinos, tomate, pimentos vermelhos e verdes, brócolos, kiwi e morangos<sup>5,34</sup>. A IDR da vitamina C é 75 mg/dia para mulheres e 90 mg/dia para homens (com idade igual ou superior a 19 anos), sendo que o consumo médio de vitamina C proveniente da comida nos EUA para homens e mulheres com mais de 50 anos de idade é de 93 e 88 mg/dia, respectivamente<sup>34</sup>.

Dado o papel etiológico do *stress* oxidativo na DMRI e as potentes propriedades antioxidantes da vitamina C, poder-se-ia antecipar que o *status* de vitamina C pode estar relacionado com o risco de desenvolver DMRI. No entanto, as análises de estudos caso-controlo, observacionais e prospectivos não sugerem que a vitamina C tenha um papel importante na modulação do risco de desenvolver DMRI<sup>41</sup>.

Duas análises transversais diferentes dos dados de base do AREDS, que estudaram os efeitos de um único nutriente ou grupos de nutrientes no risco de DMRI, indicaram que, após

ajuste multivariado, o consumo de vitamina C não se encontrava associado, por si só, com a formação de *drusen*, DMRI tardia, AG ou DMRI neovascular<sup>36,42</sup>. As análises transversais do BDES mostraram que o consumo passado de vitamina C (com ou sem suplementos) não tinha um efeito significativo no risco quer de DMRI precoce quer tardia<sup>41</sup>. As análises prospectivas de alguns estudos, incluindo o PHS, *Rotterdam Study*, *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (BLSA), BMES, BDES e NHS+HPFUS também indicam que o consumo ou níveis sanguíneos de vitamina C não se encontram associados com risco para DMRI<sup>41</sup>.

Para além destes estudos, alguns sugerem que o consumo elevado de vitamina C pode até aumentar o risco de desenvolver DMRI. Os dados recolhidos de quatro exames diferentes do BDES descobriram que o uso de suplementos de vitamina C estava associado com risco aumentado de DMRI tardia<sup>41</sup>, o que corroborou os dados do BMES indicaram que os indivíduos com os consumos mais elevados de vitamina C tinham risco acrescido de desenvolver DMRI precoce após 5 anos<sup>41</sup>.

A maioria dos estudos que investigaram as relações entre a vitamina C e a saúde retiniana indicam que o seu consumo, por si só, não está relacionado com o atraso do início ou com a progressão da DMRI, sendo necessária mais investigação. Este facto poder-se-á dever ao ambiente altamente lipofílico que é a retina, particularmente a nível dos fotorreceptores, o principal local das lesões<sup>4</sup>.

## **5.5 Vitamina D**

A vitamina D constitui um grupo de vitaminas lipossolúveis responsáveis pelo aumento da absorção intestinal de cálcio e fosfato, podendo ter um papel patogénico na DMRI dadas as suas propriedades imunomoduladoras e antiangiogénicas<sup>43,44</sup>. O leite e o peixe são duas das fontes mais comuns de vitamina D na dieta<sup>41</sup>.

Os estudos observacionais acerca do papel da vitamina D na diminuição do risco de DMRI têm sido escassos<sup>41</sup>. Uma análise transversal do NHANES III realizada em 2007 relatou uma diferença significativa em 36% no risco de DMRI precoce entre indivíduos com os níveis mais elevados e mais baixos de vitamina D, não existindo associação com a DMRI avançada<sup>44</sup>. Uma análise subsequente de um estudo observacional, o CAREDS, não sugeriu uma relação geral entre a DMRI precoce e a vitamina D, embora se tenha verificado risco inferior de DMRI precoce com consumos mais elevados de vitamina D em mulheres pós-menopáusicas com idades inferior a 75 anos<sup>45</sup>.

Apesar de estes dados sugerirem um efeito protector da vitamina D no risco da forma mais precoce de DMRI, num estudo que examinou a possível associação de défice de vitamina D e a subsequente incidência do primeiro diagnóstico de DMRI neovascular e não-neovascular num coorte de beneficiários do Medicare não se verificou qualquer associação entre os níveis de vitamina D e DMRI<sup>43</sup>. Ao contrário dos estudos já referidos, que não permitem avaliar se a deficiência de vitamina D é anterior ao desenvolvimento de DMRI, este estudo, sendo retrospectivo, observou os casos incidentes de DMRI em que essa deficiência, de facto, ocorreu primeiro.

## **5.6 Vitamina E**

O termo vitamina E descreve uma família de oito antioxidantes lipossolúveis: quatro tocoferóis (alfa, beta, gama e delta) e quatro tocotrienóis (alfa, beta, gama, delta). O alfa-tocoferol é a forma da vitamina E que se encontra activamente mantida no corpo humano e também a forma principal no sangue e tecidos e é também a forma química que cumpre a IDR<sup>34</sup>. O alfa-tocoferol é um potente antioxidante, neutralizando os radicais livres para prevenir uma reacção em cadeia de oxidação lipídica, o que adquire importância na retina, dada a grande concentração de ácidos gordos. Quando uma molécula de alfa-tocoferol



neutraliza um radical livre, é alterada de tal maneira que a sua capacidade antioxidante é perdida. No entanto, outros antioxidantes, como a vitamina C, são capazes de regenerar a capacidade antioxidante do alfa-tocoferol<sup>34</sup>. Outras funções do alfa-tocoferol que podem beneficiar a saúde ocular incluem os efeitos na expressão e actividade de moléculas e enzimas nas células imunes e inflamatórias e ainda a inibição da agregação plaquetária e melhoria da vasodilatação<sup>34</sup>.

As fontes dietéticas de vitamina E incluem os grãos integrais, cereais fortificados e nozes<sup>12</sup>. A IDR para a vitamina E é de 15 mg/dia de alfa-tocoferol tanto para mulheres como para homens (com idade igual ou superior a 19 anos), sendo que o consumo médio de vitamina E da dieta nos EUA para homens e mulheres com mais de 50 anos de idade é de 8.6 e 7.3 mg/dia, respectivamente<sup>34</sup>.

Os dados relativos ao consumo de vitamina E e o risco de DMRI têm sido confusos. No estudo francês POLA observou-se um risco diminuído de DMRI tardia em cerca de 80% nos indivíduos com níveis plasmáticos de vitamina E mais elevados em comparação com aqueles com menores concentrações, um efeito muito mais forte que os 25% de redução de risco observado no AREDS<sup>11</sup>. Para além disso, observou-se uma redução do risco em 25% de DMRI precoce, enquanto que o AREDS não mostrou benefício de suplementos antioxidantes para a DMRI precoce. De forma semelhante, o *Rotterdam Study* mostrou um risco diminuído para DMRI precoce em indivíduos com consumos dietéticos mais elevados de vitamina E ou zinco, em comparação com os de menor consumo<sup>12</sup>. No PHS, foi demonstrado que o consumo elevado de vitamina E reduziu o risco de DMRI, apesar de esta descoberta não ter sido estatisticamente significativa<sup>11</sup>.

O *Vitamin E intervention in Cataract and Age-Related Maculopathy Study* (VECAT) foi um ensaio randomizado prospectivo controlado por placebo que examinou o efeito de 400 UI de vitamina E na incidência de DMRI numa população australiana. Não demonstrou efeito

na incidência de DMRI precoce ou tardia, tendo-se verificado uma pequena redução na hipopigmentação em doentes com DMRI precoce<sup>46</sup>. Da mesma forma, a vitamina E não teve efeito na incidência de DMRI no EDCCS<sup>12</sup>.

Pelo contrário, os participantes nos tercís mais elevados de consumo de vitamina E no BMES tinham um risco mais elevado de DMRI tardia do que aqueles no tercil mais baixo, apesar de esta tendência não ter sido significativa<sup>12</sup>. Para além disso, uma meta-análise de grandes dimensões sobre os ensaios que examinaram o impacto da vitamina E na mortalidade mostrou um risco minimamente aumentado de mortalidade com a suplementação isolada de vitamina E ou em combinação com beta-caroteno e vitamina A<sup>47</sup>. O consumo de altas doses de vitamina E (superior a 400 UI/dia) tem sido ainda associado a aumento do risco de cancro da próstata em 13-17% e a um aumento de 13-50% do risco de insuficiência cardíaca congestiva naqueles com factores de risco de doença cardiovascular como disfunção ventricular esquerda, *Diabetes Mellitus*, enfarte agudo do miocárdio recente ou insuficiência renal em alguns estudos<sup>10</sup>.

Existe bastante evidência que permite afirmar que existe uma relação inversa entre o consumo de vitamina E e o risco de DMRI. Porém, também existe uma quantidade substancial de evidência que refere que não existe qualquer relação e até uma relação directa com certos estádios de DMRI, o que permite concluir que, de forma geral, os dados até à data são inconsistentes, sugerindo que o consumo isolado de vitamina E não é um forte protector para a DMRI<sup>34</sup>.

## **5.7 Zinco**

Nos indivíduos adultos, o zinco encontra-se armazenado sobretudo no músculo, osso, pele, cabelo e fígado<sup>12</sup>. Está presente em ostras, carne vermelha, aves domésticas, feijões, nozes, grãos integrais, caranguejo, lagosta e lacticínios, sendo que a biodisponibilidade do

grão e plantas é menor do que a de fontes animais<sup>12</sup>. A IDR do zinco é de 11 mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres (com idade igual ou superior a 19 anos), sendo que o consumo médio na dieta de zinco nos EUA para homens e mulheres com mais de 50 anos de idade está dentro desta necessidade, com médias de 13.5 e 9.8 mg/dia, respectivamente<sup>34</sup>.

O zinco desempenha um papel importante em vários processos fisiológicos, incluindo a imunidade, reprodução e desenvolvimento neuronal<sup>4</sup>. Para além destes, tem importância no ciclo visual e sobrevivência dos fotorreceptores, juntamente com outros metais, como o cobre, sendo necessário para o metabolismo óptimo do olho<sup>12,34</sup>. Encontra-se primariamente nas estruturas oculares ricas em pigmento (retina, coróide, EPR), é cofactor e constituinte essencial de várias enzimas importantes (anidrase carbónica, álcool desidrogenase, Cu Zn-superóxido dismutase) e tem um papel activo na síntese de rodopsina (através de interacções com a vitamina A), estabilização de proteínas, modificação das membranas plasmáticas dos fotorreceptores, modulação de transmissão sináptica e protecção contra as vias celulares sinalizadoras de *stress*<sup>12</sup>. Foi ainda demonstrado que, em doentes do sexo masculino, o zinco diminui com a idade na retina neural e aumenta com a idade na coróide, não tendo sido demonstrada nenhuma mudança no EPR relacionada com a idade<sup>12</sup>. Dada a aparente importância do zinco na manutenção da saúde da retina, tem sido proposto que este tenha um papel na prevenção da DMRI. Contudo, os estudos sobre o papel do zinco na DMRI têm sido controversos.

Não foram realizadas investigações de caso-controlo sobre o zinco e o risco de DMRI<sup>4</sup>. Foi realizada uma meta-análise, publicada em 2013, cujo objectivo foi examinar a evidência entre o zinco da dieta e/ou suplementos na prevenção primária da DMRI, bem como a eficácia da suplementação com zinco no tratamento da DMRI precoce e tardia<sup>48</sup>. Esta foi a primeira revisão sistemática que se focou nos efeitos independentes do zinco para a prevenção e tratamento da DMRI, dado que as revisões anteriores avaliaram o seu efeito em combinação

com outros nutrientes antioxidantes<sup>40,49</sup>. Foram incluídos 10 estudos nesta meta-análise, 4 ensaios clínicos randomizados, 4 estudos coorte prospectivos e 2 estudos coorte retrospectivos. O AREDS demonstrou que o tratamento com o zinco reduz significativamente o risco de progressão para DMRI avançada, sendo que o risco de perda de acuidade visual foi de magnitude semelhante mas não estatisticamente significativo. Dois ensaios clínicos randomizados reportaram aumento estatisticamente significativo da acuidade visual em doentes com DMRI precoce e um não mostrou efeito do tratamento com zinco na acuidade visual em doentes com DMRI avançada. Os resultados dos 6 estudos coorte nas associações entre o consumo de zinco e a incidência de DMRI foram inconsistentes.

Mais pormenorizadamente, no que toca ao **consumo de zinco e risco de qualquer DMRI** (incidências de DMRI precoce e/ou tardia combinadas), 3 estudos coorte prospectivos relataram associações. No estudo coorte Rotterdam, o consumo de zinco proveniente apenas da dieta (consumo médio de 9.67 mg/dia) foi associado inversamente com a incidência de qualquer DMRI, sendo que a maioria dos casos de DMRI neste estudo era de estadio precoce<sup>48</sup>. No estudo coorte BMES, os indivíduos no decil superior de consumo total de zinco (> 15.8 mg/dia) tinham menor probabilidade desenvolver qualquer DMRI<sup>48</sup>. Um estudo dos coortes NHS e HPFS não relatou qualquer associação<sup>48</sup>. O AREDS desenvolveu um ensaio clínico duplamente cego em doentes com DMRI precoce, intermédia e avançada (categorias AREDS 2, 3 e 4, respectivamente), em que estes foram divididos em quatro grupos de tratamento: antioxidantes com carotenóides, apenas zinco, antioxidantes com carotenóides e zinco ou placebo<sup>37,48</sup>. Foi demonstrado que, entre estes indivíduos, o tratamento com zinco não reduziu significativamente o risco de perda de acuidade visual comparado com o placebo, mas foi observada uma redução significativa no risco de perda de acuidade visual quando o zinco foi administrado com suplementos antioxidantes<sup>37,48</sup>. Neste grupo de indivíduos do

AREDS, o tratamento com zinco demonstrou reduzir o risco de progressão ou progressão adicional para DMRI avançada<sup>37,48</sup>.

Quanto ao **consumo de zinco e o risco de DMRI precoce**, 4 estudos coorte (3 prospectivos e 1 retrospectivo) investigaram estas associações. Dois destes estudos não relataram qualquer associação. No coorte BMES, os indivíduos no decil superior de consumo total de zinco (>15.8 mg/dia) tinham menor probabilidade de desenvolver DMRI precoce, embora o zinco proveniente apenas da dieta não tenha tido o mesmo efeito<sup>48</sup>. No coorte NHS-Boston, que investigou apenas os resultados relacionados com DMRI precoce, o consumo total de zinco foi associado a uma maior incidência de anomalias pigmentares no ano que representava a dieta anterior ao início da DMRI, mas não a *drusen* relacionados com DMRI<sup>48</sup>. O AREDS não avaliou a progressão da DMRI em indivíduos com DMRI precoce devido à ocorrência de muito poucos eventos de DMRI avançada<sup>48</sup> [5].

No que toca ao **consumo de zinco e o risco de DMRI tardia**, 2 estudos coorte (1 prospectivo e 1 retrospectivo) não encontraram associações significativas. O AREDS demonstrou que, entre os indivíduos com DMRI intermédia e avançada (categorias AREDS 3 e 4), o tratamento com zinco baixou significativamente o risco de progressão para DMRI avançada, sendo que as estimativas de risco relativo sugerem um risco reduzido de 21% se o zinco é tomado sozinho e 17% para os antioxidantes, sendo o risco reduzido para 25% se ambos forem tomados<sup>6,37,48</sup>. Contudo, não diminuiu significativamente o risco de perda de acuidade visual, nem o risco de desenvolvimento de AG na mácula central, apesar de ter sido na direcção de um efeito benéfico<sup>37,48</sup>. Neste grupo de indivíduos do AREDS também se observou que o tratamento com zinco foi sugestivo de um efeito benéfico no desenvolvimento de DMRI neovascular<sup>37,48</sup>.

Foram relatados alguns efeitos adversos em ensaios clínicos randomizados, que podem ou não estar associados com a suplementação com zinco, nomeadamente o aumento das

hospitalizações por patologia genitourinária (infecções inespecíficas do tracto urinário, hiperplasia prostática nos homens e incontinência de esforço nas mulheres), excesso de anemia auto-referida (embora com hematócrito normal) no grupo tratado com zinco do AREDS<sup>37</sup> e alguns casos pontuais de efeitos adversos gastrointestinais.

A evidência até agora sobre o consumo de zinco na prevenção da DMRI é insuficiente para tirar quaisquer conclusões gerais, sendo necessárias investigações adicionais. Com base na força do AREDS (um ensaio clínico multicêntrico de grandes dimensões), podemos concluir que o tratamento com zinco pode ser eficiente na prevenção da progressão para DMRI avançada (provavelmente por aumento do conteúdo de zinco no EPR<sup>48</sup>), o que é importante na prevenção da perda completa de visão em doentes com DMRI precoce, intermédia e avançada. Por outro lado, a suplementação apenas com zinco pode não ser suficiente para produzir mudanças clinicamente significativas na acuidade visual. O zinco em combinação com antioxidantes, em vez da suplementação apenas com zinco, pode ser utilizado para atingir melhorias clínica e estatisticamente significativas na acuidade visual dos doentes com DMRI<sup>4,48</sup>.

## **5.8 Fórmulas/suplementos multivitamínicos/antioxidantes**

Os nutrientes actuam muitas vezes de forma sinérgica para afectar o metabolismo. Dadas estas interacções, é razoável colocar a hipótese de que grupos de vários nutrientes podem ser mais eficazes do que nutrientes individuais na modulação da progressão da doença. Vários estudos examinaram as relações entre o risco de DMRI e certas fórmulas/suplementos.

### **5.8.1 Fórmula AREDS**

O AREDS foi desenhado para investigar se o tratamento activo através de suplementos com vitaminas e minerais pode reduzir o risco de DMRI avançada, tendo sido o primeiro

ensaio clínico randomizado de grandes dimensões a demonstrar o benefício das suplementações com vitaminas e minerais na prevenção da progressão para DMRI avançada<sup>22,28</sup>.

Os principais componentes da fórmula eram a beta-caroteno (5000 UI), vitamina C (500 mg), vitamina E (400 mg), zinco (80 g) e cobre (2 mg; adicionado às fórmulas contendo zinco para prevenir a anemia por deficiência de cobre, associada ao consumo de níveis elevados de zinco<sup>28</sup>). Estes níveis de antioxidantes e zinco são consideravelmente superiores à IDR e à quantidade de qualquer multivitamínico, sendo difíceis de atingir através da dieta, isoladamente<sup>22,28</sup>.

Os indivíduos foram divididos inicialmente em categorias de acordo com a classificação AREDS. Aleatoriamente, um grupo tomou antioxidantes (vitamina C, vitamina E e beta-caroteno), outro tomou zinco isolado (com cobre), outro tomou antioxidantes e zinco e, finalmente, um grupo tomou placebo<sup>37</sup>. Os resultados mostraram uma redução do risco de progressão para DMRI avançada em 25% para o grupo dos antioxidantes e zinco<sup>37</sup>. Contudo, isto só se verificou nos doentes de categorias 3 ou 4, provavelmente devido ao maior risco natural de progressão para DMRI avançada<sup>22</sup>. Os resultados não foram significativos para as categorias 2 e 1, isto é, aqueles com apenas *drusen* pequenos (o risco de progressão em 5 anos para DMRI avançada na categoria 2 foi de apenas 1.3% e na categoria 1 <1%)<sup>22,37</sup>.

Nos EUA, 80% das pessoas com idade superior a 70 anos encontram-se nas categorias 1 ou 2 e, por isso, a maioria das pessoas provavelmente não beneficiaria da fórmula AREDS<sup>22,37</sup>. Por este motivo, é apenas recomendada a doentes de alto risco (categoria 3 ou 4), sendo que, para doentes de baixo risco (categoria 1 e 2), a recomendação foi adiada até haver indicação<sup>22,37</sup>.

Os riscos potenciais da fórmula AREDS incluem cálculos renais no caso da vitamina C; fadiga, fraqueza muscular, função tiroideia diminuída e aumento do risco de AVC

hemorrágico no caso da vitamina E; aumento do risco de cancro do pulmão em fumadores e descoloração amarela da pele no caso do beta-caroteno; anemia, colesterol-HDL sérico diminuído e mal-estar gástrico no caso do zinco<sup>22,37</sup>. Apesar de numerosos efeitos secundários potenciais, os únicos efeitos documentados estatisticamente significativos foram o aumento dos sintomas a nível genitourinário, o aumento da anemia auto-referida (sem alteração significativa do hematócrito). Apesar disso, os poucos efeitos secundários foram *minor* e a fórmula foi considerada segura. Em todo o caso, os doentes devem ser sempre avisados sobre os riscos e, quando existem contra-indicações significativas (tabagismo, doenças vasculares, hiperlipidémia, risco de hemorragia, entre outras), estes devem ser desencorajados de tomar a fórmula<sup>22,37</sup>.

#### 5.8.2 Outras fórmulas/suplementações multivitamínicas/dietas enriquecidas

O *Rotterdam Study* indicou que os indivíduos que consumiram uma dieta enriquecida em beta-caroteno, vitamina C, vitamina E e zinco, com doses acima da mediana tinham risco reduzido de DMRI em 35% e vários estudos de pequenas dimensões também encontraram benefício das combinações antioxidantes<sup>41</sup>. Por outro lado, o estudo de caso-controlo EDCCS não descobriu qualquer efeito de suplementação multivitamínica no risco de DMRI neovascular, tendo-se, porém, verificado uma associação entre o índice antioxidante e DMRI tardia; uma análise transversal e outra prospectiva do BDES mostraram que os antioxidantes da dieta e a suplementação multivitamínica, respectivamente, não tinham efeito na DMRI precoce ou tardia; uma análise transversal do BMES descobriu que os suplementos vitamínicos não tinham efeito no risco de DMRI precoce<sup>41</sup>.



### 5.8.3 AREDS2

O AREDS2 é um ensaio multicêntrico randomizado controlado por placebo com o objectivo principal de avaliar se a suplementação com altas doses de LCPUFAs ómega-3 e/ou luteína e zeaxantina serão úteis como tratamentos da DMRI<sup>12,50</sup>. Para além disso, numa segunda randomização, o AREDS2 iria ajudar a determinar se a eliminação do beta-caroteno da fórmula (devido ao risco de cancro do pulmão em fumadores) e a redução da dose do zinco da formulação AREDS terá algum efeito na eficácia do tratamento<sup>12,50</sup>. Visto que tem surgido uma quantidade significativa de evidência sobre o potencial papel modificador de doença dos ácidos gordos ómega-3 e das xantofilas maculares luteína e zeaxantina na DMRI desde o primeiro AREDS, o AREDS2 iria ajudar a delinear o papel destes micronutrientes na prevenção da progressão da DMRI avançada em doentes com risco intermédio ou elevado de progressão (os únicos incluídos no estudo, em oposição ao primeiro AREDS)<sup>12,50</sup>.

Os doentes receberam um dos quatro seguintes ramos de tratamento: placebo; luteína (10 mg)/zeaxantina (2 mg); LCPUFA ómega-3 DHA (350 mg) e EPA (650 mg), combinação de LCPUFA ómega-3 e luteína/zeaxantina<sup>50</sup>. A adição de luteína e zeaxantina, DHA e EPA ou ambos à fórmula original do AREDS não mostrou efeito estatisticamente significativo na redução do risco de progressão para DMRI avançada ou mudanças na acuidade visual<sup>51</sup>. A comparação entre a suplementação de zinco em dose baixa e a suplementação com dose alta não demonstrou evidência de efeito estatisticamente significativo, não existindo evidência para providenciar uma recomendação clínica<sup>51</sup>. O AREDS2 também demonstrou um número superior de cancros do pulmão no grupo com beta-caroteno em comparação com o grupo sem beta-caroteno, sobretudo em ex-fumadores, pelo que a suplementação com luteína e zeaxantina poderá ser um substituto apropriado de carotenóides, visto que não se verificou aumento do risco de desenvolvimento de cancro do pulmão com esta suplementação<sup>51</sup>.

## Discussão e conclusão

A DMRI representa um enorme fardo para a sociedade, tanto em termos de qualidade de vida individual, como em termos financeiros e sociais, sendo a terceira maior causa de cegueira em todo o mundo<sup>1,6</sup>.

A DMRI pode manifestar-se sob formas precoces (depósitos de *drusen* moles com ou sem alterações pigmentares), podendo evoluir para formas tardias ou avançadas: uma forma de evolução lenta (DMRI “seca”, não exsudativa ou AG) ou de evolução muito rápida (DMRI neovascular ou exsudativa)<sup>3,6,7</sup>. As formas tardias da doença parecem ter maior representação na população caucasiana, seguida pelos asiáticos e hispânicos, enquanto que a prevalência de ambas as formas precoce e tardias é mais baixas nos africanos<sup>12</sup>.

O desenvolvimento da DMRI parece ser determinado por factores de risco ambientais em indivíduos geneticamente susceptíveis. Enquanto que a **idade** é o factor de risco mais forte para a DMRI, a identificação dos factores de risco modificáveis é uma parte fundamental da definição da patogénese da doença e poderá permitir desenvolver estratégias de prevenção e tratamento, visto que as opções terapêuticas actuais estão apenas indicadas para alguns casos de doentes com DMRI exsudativa.

Os efeitos adversos do **tabagismo** no desenvolvimento das formas avançadas de DMRI têm sido relatados de forma consistente, sendo que alguns dados demonstram uma associação com o tempo total de tabagismo e outros com a carga tabágica<sup>5</sup>. A cessação tabágica parece diminuir de forma marcada o risco de DMRI<sup>6</sup>. Indivíduos com níveis elevados de **exposição à luz solar** parecem ter um risco significativamente superior de desenvolver DMRI<sup>23</sup>, embora exista grande heterogeneidade entre os estudos epidemiológicos sobre esta associação. **Outros factores de risco modificáveis**, como a aterosclerose, a hipercolesterolemia, a *Diabetes Mellitus*, a obesidade, a hipertensão arterial, a doença cardio e cerebrovascular e o álcool, podem, teoricamente, constituir factores de risco para a DMRI,

mas os dados epidemiológicos têm sido controversos e inconsistentes, sendo necessário estudos adicionais para aferir essas associações e poder recomendar estratégias de prevenção.

Recentemente, os estudos epidemiológicos têm-se focado na modulação potencial da DMRI através de factores nutricionais. A maioria dos dados sugere um papel protector dos **carotenóides maculares** (luteína e zeaxantina) contra a DMRI, mas não é claro se o **beta-caroteno** tem um efeito benéfico quando não utilizado em combinação com antioxidantes e zinco, sendo claramente contra-indicado em indivíduos fumadores, dado o risco superior de desenvolvimento de cancro do pulmão<sup>34</sup>. Quanto aos **lípidos**, os estudos epidemiológicos sugerem fortemente que o consumo elevado de LCPUFA ómega-3 e peixe reduz o risco de DMRI, embora neste último o benefício não seja tão forte como os componentes DHA e EPA individualmente<sup>41</sup>. Apesar disso, ainda não existe evidência suficiente para poder recomendar o consumo destas substâncias por rotina para prevenção da DMRI<sup>40</sup>. As gorduras monoinsaturadas e saturadas não aparentam ser benéficas para a retina, podendo até constituir factores de risco para o desenvolvimento de DMRI<sup>41</sup>. Alguns estudos demonstraram que o tratamento com **ácido fólico, vitaminas B6 e B12** pode diminuir o risco de DMRI, dada a sua capacidade de reduzir os níveis plasmáticos de homocisteína e efeitos antioxidantes<sup>28</sup>, embora sejam necessários estudos adicionais que validem estes dados. Já a **vitamina C**, por si só, não parece estar relacionada com o atraso do início ou progressão da DMRI, sendo necessária mais investigação<sup>4</sup>. Os estudos observacionais acerca do papel da **vitamina D** na diminuição do risco de DMRI são escassos e controversos, tendo um estudo relatado que diminui o risco de DMRI precoce em mulheres pós-menopáusicas com idades inferiores a 75 anos<sup>45</sup>. Os dados observacionais sobre o consumo de **vitamina E** e o risco de DMRI são também controversos, existindo bastante evidência que demonstra uma relação inversa entre os dois, embora também exista evidência substancial que afirma que não existe qualquer relação ou até uma relação directa com certos estádios de DMRI<sup>34</sup>. Com base no AREDS, o tratamento

com **zinco** parece prevenir a progressão para DMRI avançada, podendo ser utilizado em combinação com antioxidantes para atingir melhoria clinicamente significativa da acuidade visual, já que isoladamente pode não ser suficiente para atingir tal meta<sup>4,48</sup>. Ainda assim, a evidência sobre o consumo de zinco é insuficiente para tirar conclusões gerais, sendo necessários estudos adicionais. O apoio epidemiológico para o valor das **combinações antioxidantes** parece ser promissor, merecendo estudo adicional. O AREDS indicou que a suplementação multivitamínica em altas doses pode ser benéfica e vários estudos de menores dimensões corroboraram estes resultados<sup>41</sup>. Além disso, dados os poucos efeitos secundários dos multivitamínicos e ao facto de não parecem ser prejudiciais à retina, o uso de um suplemento ou uma dieta rica em frutas e vegetais pode ser uma prática aconselhável, bem como o consumo de peixe e outros alimentos ricos em ácidos gordos ómega-3, que podem estar associados a um menor risco de incidência e progressão da DMRI<sup>4,41,52</sup>. A combinação de uma dieta saudável, prática de actividade física e não fumar foi associada a um risco 71% menor para DMRI<sup>21</sup>. Contudo, o AREDS2 demonstrou que a adição de suplementação com luteína e zeaxantina, DHA e EPA, ou ambos, à fórmula AREDS original não demonstrou redução do risco de progressão para DMRI avançada<sup>51</sup>.

O conhecimento dos factores de risco modificáveis da DMRI, os quais podem ser facilmente avaliados, poderá ser útil não só para assistir na identificação e referência apropriada de indivíduos em risco de desenvolver esta patologia, como também para desenvolver estratégias preventivas, aspecto em que a modulação da dieta ganha especial destaque pela sua facilidade e número de estudos que sugerem o seu benefício. É importante educar e consciencializar a população acerca destes factores e da importância de determinados nutrientes e alimentos na prevenção da DMRI e outras patologias relacionadas com a idade. No entanto, apesar de se poder inferir acerca do efeito de vários destes factores de risco, são necessários estudos adicionais para poder fazer recomendações definitivas.

## Referências

1. Ayoub T, Patel N. Age-related macular degeneration. *J R Soc Med.* 2009;102(2):56-61.
2. Cunha Vaz J, Lobo C. Principais Recomendações na Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI). 2006.
3. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol Aspects Med.* 2010;10(5):271-81.
4. Weikel KA, Chiu CJ, Taylor A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med.* 2012;33(4):318-75
5. Torres RJ, Maia M, Muccioli C, Winter G, Souza GK, Pasqualotto LR et al. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(3):406-12.
6. Giudice G. Age-Related Macular Degeneration - Etiology, Diagnosis and Management - A Glance at the Future [e-book]. 1st ed. InTech; 2013.
7. Guymer RH, Chong EW. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust.* 2006;184(9):455-8.
8. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379(9827):1728-38.
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1439-52.
10. Kansagara D, Gleitsmann K, Gillingham M, Freeman M, Quiñones A. Nutritional Supplements for Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review [e-book]. VA-ESP Project #05-225; 2011.
11. Bandello F. AMD Book [e-book]. 1st ed. Theá Portugal, SA; 2010.
12. Holz F, Pauleikhoff D, Spaide R, Bird A. Age-related Macular Degeneration [e-book]. 2nd ed. Springer; 2013.
13. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):564-72.
14. National Eye Institute. Facts about Age-Related Macular Degeneration. Natl. Eye Inst. Bethesda, MD, USA; 2010. Disponível em: [http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts.asp](http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts.asp)

15. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1754-60.
16. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):598-614.
17. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Asmoniene V, Zaliūniene D, Jasinskas V. Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(2):89-94.
18. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
19. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
20. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)*. 2005;19(9):935-44.
21. Mares JA, Voland RP, Sondel SA, Millen AE, Larowe T, Moeller SM et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):470-80.
22. Wong IY, Koo SC, Chan CW. Prevention of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2011;31(1):73-82.
23. Sui GY, Liu GC, Liu GY, Gao YY, Deng Y, Wang WY et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):389-94.
24. Ho A, Regillo C. *Age-related Macular Degeneration Diagnosis and Treatment* [e-book]. 2nd ed. Springer; 2011.
25. Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U et al. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1396-403.
26. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3771-7.
27. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1995;142(4):404-9.

28. Sin HP, Liu DT, Lam DS. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(1):6-11.
29. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2224-32.
30. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(6):785-92.
31. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005;112(4):533-9.
32. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology.* 1999;106(6):1056-65.
33. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):707-715.
34. Rasmussen HM, Johnson EJ. Nutrients for the aging eye. *Clin Interv Aging.* 2013;8:741-8
35. Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107(3):350-9.
36. Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A. Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology.* 2009;116(5):939-46.
37. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct;119(10):1417-36.
38. Delcourt C, Millara E. Omega-3 long-chain fatty acids in ARMD? 1st ed. Théa; 2013
39. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(5):671-9.
40. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7623):755.

41. Schleicher M, Weikel K, Garber C, Taylor A. Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. *Nutrients*. 2013;5(7):2405-56.
42. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1225-32.
43. Day S, Acquah K, Platt A, Lee PP, Mruthyunjaya P, Sloan FA. Association of vitamin D deficiency and age-related macular degeneration in medicare beneficiaries. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1070-1.
44. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association Between Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 Through 1994. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(5):661-9.
45. CAREDS Study Group. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):481-9.
46. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7354):11.
47. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297(8):842-57.
48. Vishwanathan R, Chung M, Johnson EJ. A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(6):3985-98.
49. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2008;22(6):751-60.
50. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. AREDS2 manual of procedures. 2012. Disponível em: <http://www.areds2.org>.
51. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.
52. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(6):826-33.