

PRISCILA HAE HYUN RIM

**DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE:
estudo dos fatores de risco em uma população brasileira**

CAMPINAS

Unicamp

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

**DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE:
estudo dos fatores de risco em uma população brasileira**

PRISCILA HAE HYUN RIM

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia, sob orientação da **Prof^a. Dr^a. Antonia Paula Marques de Faria** e coorientação do **Prof Dr. Luis Alberto Magna**

CAMPINAS
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

R46d Rim, Priscila Hae Hyun, 1960 -
Degeneração macular relacionada à idade: estudo
dos fatores de risco em uma população brasileira /
Priscila Hae Hyun Rim. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Antonia Paula Marques de Faria.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Degeneração macular. 2. Fatores de risco. 3.
Oftalmopatias hereditárias. 4. Herança multifatorial. 5.
Estudos transversais. I. Faria, Antonia Paula Marques
de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Age-related macular degeneration: study of the risk factors in a
Brazilian population.

Palavras-chave em inglês:

Macular degeneration

Risk factors

Eye diseases, hereditary

Multifactorial inheritance

Cross-sectional studies

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Antonia Paula Marques de Faria [Orientador]

Jayter Silva de Paula

Juliana Maria Ferraz Sallum

Keila Miriam Monteiro de Carvalho

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

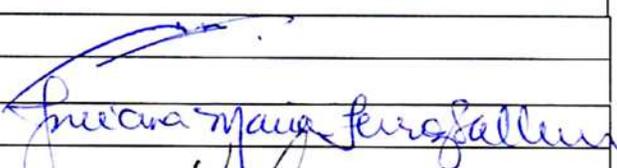
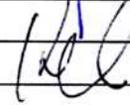
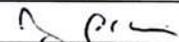
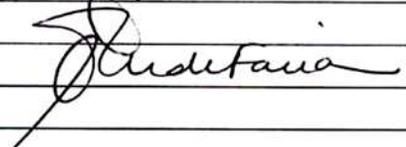
Data da defesa: 29-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Priscila Hae Hyun Rim

Orientadora: Profa. Dra. Antonia Paula Marques de Faria
Co-Orientador: Prof. Dr. Luis Alberto Magna

Membros:	
Professor (a) Doutor (a) Jayter Silva de Paula	
Professor (a) Doutor (a) Juliana Maria Ferraz Sallum	
Professor (a) Doutor (a) Keila Miriam Monteiro de Carvalho	
Professor (a) Doutor (a) Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira	
Professor (a) Doutor (a) Antonia Paula Marques de Faria	

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/02/2012

Dedicatória

A todos que permitiram, com carinho e atenção,
a realização deste trabalho.

Em especial, a meus pais
Sra. Mie Suk e Sr. Myung Hwan (*in memoriam*)
que em meio a tantas dificuldades na vida,
me conduziram até aqui.

Ao Denis,
pela paciência e dedicação e a
Caroline
pelo amor incondicional.

A meus irmãos,
em especial ao querido Júlio,
pelo apoio e orações.

À minha sogra,
Sra. Júlia,
que muito contribuiu com sua sabedoria.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** em primeiro lugar, por tão grandiosa bênção concedida a mim em todas as áreas da minha vida, a Ele a Glória e a Honra para sempre, amém!

À **Prof.^a Dra. Antonia Paula Marques de Faria**, pelo exemplo de dedicação ao ensino, confiança e tempo despendido na orientação deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Luis Alberto Magna** pelo carinho e esmero na análise dos dados estatísticos deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta**, pelo exemplo e apoio, sobretudo pela amizade.

Ao **Prof. Newton Kara José**, pela constante motivação e exemplo de dedicação à pesquisa científica.

À **Prof.^a Dra. Keila Monteiro de Carvalho**, por sua amizade e dedicação ao curso de pós-graduação.

Aos doutores **Andrea Torigoe, Maurício Nascimento, Mônica Barbosa Melo e Fábio Hirata** pela imensa colaboração para a realização deste estudo.

Em especial, os amigos **Nelly Siqueira Martins, Luciana Bernardi, Marcelo Torigoe, José Paulo Vasconcellos, Rosane Castro, Michel Berezowski e Denise Fornazari**, pela amizade, coleguismo e apoio inestimáveis.

À secretária **Eliana Pinheiro**, pela eficiência e amizade em todos os momentos.

Às enfermeiras do Ambulatório de Oftalmologia-Unicamp **Neusa Heli e Ana Paula**, pela eficiência e harmonia com que administram este serviço.

Aos funcionários do Ambulatório de Oftalmologia-Unicamp **Claudemir, Isabel, Magda, Élia, Anadir, Andreia, Clarinda, Clara e Daisy** que prontamente me auxiliaram na execução deste estudo.

E, especialmente, aos **pacientes e voluntários** que permitiram a real execução deste trabalho.

*“Ó profundidade da riqueza,
tanto da sabedoria como do conhecimento de Deus!*

*Quão insondáveis são os seus juízos e
quão inescrutáveis, os seus caminhos!”*

Romanos 11.33



RESUMO

Introdução: A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma das principais causas de cegueira no mundo desenvolvido, acometendo indivíduos com mais de 65 anos. É uma condição multifatorial degenerativa e progressiva, ocasionando perda da visão central de um ou ambos os olhos e afetando a independência do idoso. Vários fatores de risco estão associados com essa condição incluindo fatores oculares, genéticos, demográficos, nutricionais, médicos e ambientais, mas não há estudo sistemático dos mesmos na população brasileira. Seria oportuno conhecê-los, considerando estabelecer eventuais estratégias para prevenção e diagnóstico precoce, pois apesar dos notáveis avanços na terapêutica da DMRI, o impacto socioeconômico dessa condição e de suas complicações tenderá a aumentar com o envelhecimento da população.

Objetivos: Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento e progressão da DMRI em uma população brasileira.

Métodos: Realizado estudo transversal com grupo controle envolvendo 236 participantes com idade ≥ 50 anos incluindo 141 indivíduos afetados e 95 controles sem DMRI, todos pacientes assistidos no serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas da Unicamp. Todos os participantes foram submetidos a exame oftalmológico completo incluindo fundoscopia, retinografia e angiografia e responderam a um questionário contendo perguntas sobre fatores demográficos, antecedentes médicos e oculares, história familiar de DMRI, estilo de vida, hábitos de tabagismo e etilismo.

Resultados: Dos 141 portadores de DMRI, 99 (71%) indivíduos apresentavam DMRI da forma avançada em pelo menos um dos olhos (57% DMRI neovascular e 13% atrofia geográfica) e 42 (30%) da forma inicial da doença (DMRI seca leve ou moderada). Os indivíduos afetados apresentaram acuidade visual (média de 20/200) significativamente menor do que os controles (média de 20/40) e mais de 50% dos pacientes com DMRI eram portadores de cegueira ou visão subnormal, (RR 9,89; 95%CI 3,79-25,81). Houve diferença significativa em relação aos fatores como: idade (RR 1.51; 95% CI: 0,88-2,58), história familiar de DMRI (RR 6,58;

95% CI: 1,94-22,31), presença de doença cardiovascular (DCV) (RR 2,39; 95% CI: 1,08-5,28), altos níveis de colesterol plasmático (RR 1,49; 95% CI: 0,84-2,65) e sedentarismo (RR 1,39; 95% CI: 0,82-2,37). Não houve diferença significativa em relação ao sexo, IMC, catarata e/ou cirurgia de catarata, cor da pele, cor da íris, exposição solar, uso de antioxidantes, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo e etilismo na comparação entre pacientes e controles. Quanto ao tipo de DMRI, foi observada associação significativa em relação à presença de doença cardiovascular e a DMRI avançada (RR 2,29; 95% CI: 0,81-6,44). O nível de colesterol nos portadores de DMRI inicial foi mais alto que os de DMRI avançada (RR 1,67; 95% CI: 1,09-4,80). A correlação de 0,351 foi obtida na análise discriminante (*stepwise*), onde os fatores antecedentes familiares, idade, sedentarismo e dislipidemia foram considerados.

Conclusão: Verificou-se na amostra estudada que os principais fatores de risco para DMRI são: idade, história familiar de DMRI, doença cardiovascular, dislipidemia e sedentarismo. Entre estes fatores, indivíduos com DCV apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento da forma avançada da DMRI e a hipercolesterolemia foi predominante naqueles com DMRI inicial. Como a DCV e a DMRI na forma avançada aparentemente apresentam vários fatores de risco em comum, foi feita recomendação final de que poderiam ser prevenidas conjuntamente por meio de programas de promoção da saúde do idoso envolvendo combate a fatores como hipertensão arterial, diabetes, obesidade (alto IMC), tabagismo, etilismo e maus hábitos alimentares, embora isoladamente não fossem estatisticamente significativos no presente estudo. Também foi destacado o papel da hereditariedade desta condição e a perspectiva de que membros das famílias de portadores sejam informados sobre risco de recorrência e medidas preventivas.

Palavras chave: Degeneração macular, Fatores de risco, Oftalmopatias hereditárias, Herança multifatorial, Estudos transversais.



ABSTRACT

Background: Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of irreversible blindness among individuals 65 years of age or older in developed countries. It is a degenerative and complex condition causing loss of central vision that impacts the independence of the elderly. A number of major risk factors for AMD have been identified worldwide, including genetic, demographic, nutritional, lifestyle, medical, environmental, and ocular factors, but there are no systematic studies on Brazilian population until now. The knowledge of these factors will lead to the elaboration of early diagnostic and preventive strategies taking into account that despite remarkable developments in therapy, the socio-economic burden of the disease is likely to increase worldwide as the population ages.

Purpose: To identify risk factors associated with the onset and progression of age-related macular degeneration in a Brazilian population aiming the assessment of possible preventive measures based in the profile of these patients.

Methods: A cross-sectional study with control group was performed in 236 participants aged 50 years or older including 141 affected individuals and 95 controls without disease, all current patients from the Department of Ophthalmology-Otorhinolaryngology of Clinical Hospital, Faculty of Medical Sciences-Unicamp. Ocular examinations were performed including color stereoscopic fundus photographs and data including demographic factors, ocular and medical history, family history of AMD, lifestyle, smoking and drinking habits was obtained by questionnaire from all participants.

Results: Of the 141 AMD cases, 99 (71%) had late AMD in at least one eye (57% neovascular AMD and 13% geographic atrophy) and 42 (30%) had early AMD. The visual acuity of the AMD patients (mean of 20/200) was substantially lower than controls (mean of 20/40). More than 50% of AMD cases had visual impairment among (RR 9.89; 95%CI: 3.79-25.81). Age (RR 1.51; 95% CI: 0.88-2.58), positive family history of AMD (RR 6.58; 95% CI: 1.94-22.31); presence of cardiovascular disease (CVD) (RR 2.39; 95% CI: 1.08-5.28),

low physical activity level (RR 1.39; 95% CI: 0.82-2.37) and high serum cholesterol (RR, 1.49; 95% CI: 0.84-2.65) were associated to increased risk for AMD. There was no significant association with sex, IMC, cataract/cataract surgery, skin color, iris color, sunlight exposure, antioxidants intake, history of hypertension, diabetes, smoking status and alcohol consumption between the groups of AMD patients and controls. Comparing data between affected individuals, there was a significant association with history of CVD and incidence of late AMD (RR 2.29; 95% CI 0.81-6.44). There were higher levels of serum cholesterol among subjects with early AMD than those with late AMD (RR 1.67; 95% CI: 1.09-4.80). A correlation of 0.351 was obtained in discriminant analysis (stepwise), where factors such as family history, age, low physical activity and high serum cholesterol were considered.

Conclusions: This findings show that the main risk factors associated to AMD in this population are: age, family history, cardiovascular disease (CVD), high level of cholesterol and low physical activity. Among these factors, patients with history of CVD were associated with increased risk to advanced AMD and higher levels of plasma cholesterol were found among individuals with early AMD. As CVD and late AMD apparently share multiple risk factors, final recommendation was made that both conditions could be prevented jointly through programmes of health promotion for the elderly. The targets include combat of hypertension, diabetes, obesity (high BMI), smoking, alcoholism and bad eating habits, although in isolation were not statistically significant in this study. The role of heredity in this condition was also highlighted as well as the prospect of family members of affected individuals to be informed about risk of recurrence and preventive measures.

Keywords: Age-related macular degeneration, Risk factors, Eye diseases hereditary, Multifactorial inheritance, Cross-sectional studies.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem, por cento
μ	(letra grega mi) micra, plural de micron (10 ⁻⁶ m)
μm	Micrômetro
χ²	qui quadrado
AAO	<i>American Academy of Ophthalmology</i> -Academia Americana de Oftalmologia
AG	Atrofia geográfica
AMD	Age-related macular degeneration
AREDS	<i>Age-related Eye Disease Study Research Group</i>
ARMS2	<i>Age-related macular susceptibility 2</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AV	Acuidade visual
ABCA4 ATP	<i>Binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4</i>
AF	Angiografia fluoresceínica
ARMS2	<i>Age-related maculopathy susceptibility 2</i>
C2	Fator 2 do complemento
C3	Fator 3 do complemento
CARMS	<i>Clinical Age-Related Maculopathy Staging</i>

CFB	Fator B do complemento
CFH	Fator H do complemento
CST3	<i>Cystatin C</i>
CVD	<i>Cardiovascular disease</i>
DEP	Descolamento do epitélio pigmentar da retina
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DR	Descolamento de retina
ed.	Editor(es)
EDTRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – Estudo do tratamento precoce da retinopatia diabética
EPR	Epitélio pigmentar retiniano
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> -espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
et al.	e outros autores
FCM-Unicamp	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HC-Unicamp	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> - antígeno leucocitário humano
HTRA1	<i>HtrA serine peptidase 1</i>
IMC	Índice de massa corpórea
In	Em
Laser	<i>Light amplification by stimulated emission</i>
LIO	Lente intraocular
Log	Logaritmo, base 10
MAR	Mínimo ângulo de resolução
MNSR	Membrana neovascular sub-retiniana
MNVC	Membrana neovascular da coróide
MRI	Maculopatia relacionada à idade
NVC	Neovascularização da coróide
OCT	Tomografia de coerência óptica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PDT	Terapia fotodinâmica com verteporfirina
PEDF	<i>Pigment epithelium-derived factor</i>
RNA	Ácido ribonucleico

RR	<i>Relative risk</i> - risco relativo
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SERPING1	<i>Complement component 1 inhibitor gene</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> - pacote estatístico para as ciências sociais
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> - fator de crescimento vascular endotelial
Y402H	Tirosina-402-histidina

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Distribuição dos fatores de risco relacionados à DMRI dos pacientes e controles.....	88
Tabela 2 Correlação entre fatores de risco e o tipo de DMRI dos indivíduos afetados.....	92
Tabela 3 Análise discriminante entre pacientes e controles.....	93

	Pág.
Figura 1 Drusas maculares com variada morfologia mostrados em diferentes técnicas de imagem em tomografia de coerência óptica do tipo Spectral Domain (1A,1B,1C) e retinografia colorida com as drusas correspondentes no corte linear.....	54
Figura 2 Atrofia geográfica: 2A- retinografia mostrando atrofia do EPR em pólo posterior e área macular; 2B- angiografia mostrando áreas de hiperfluorescência por defeito em janela secundária a atrofia do EPR.....	55
Figura 3 MNVC na DMRI neovascular: 3A- presença de hemorragia e exsudatos subretinianos com áreas de fibrose subretiniana em pólo posterior; 3B- angiografia mostrando extensa área de hiperfluorescência por vazamento secundário a MNVC com áreas de bloqueio superiormente por hemorragia intraretiniana; 3C- Tomografia de coerência óptica mostrando edema retiniano e descolamento de retina neurosensorial.....	56
Figura 4 Cicatriz disciforme: 4A- Retinografia mostrando lesão fibrovascular no espaço subretiniano; 4B- Angiografia de tempo tardio com hiperfluorescência da lesão.....	57
Figura 5 Quatro processos que contribuem na patogênese da degeneração macular relacionada à idade: formação da lipofuscina, formação das drusas, inflamação local e neovascularização.....	65

Figura 6	Fontes geradoras de espécies reativas de oxigênio (ROS) do corpo humano e seus efeitos tóxicos ocasionando lesão celular e apoptose.....	66
Figura 7	Representação gráfica da distribuição dos tipos de DMRI.....	87
Figura 8	Representação gráfica da distribuição de deficiência visual nos participantes.....	90
Figura 9	Representação gráfica da distribuição do tabagismo entre os participantes.....	91
Figura 10	Representação gráfica da distribuição do tabagismo entre os pacientes com DMRI.....	94
Figura 11	Representação gráfica dos tipos de tratamento realizado nos pacientes afetados.....	94
Figura 12	Representação gráfica dos tipos de tratamento realizado nos pacientes afetados com DMRI neovascular.....	95
Figura 13	Representação gráfica do tratamento com antioxidantes realizado nos pacientes afetados com DMRI moderada e neovascular.....	95

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 Sistema de escala clínica da DMRI segundo CARMS*	58
Quadro 2 Fatores de risco potenciais para a DMRI.....	61
Quadro 3 Principais fatores de risco para DMRI.....	62

	Pág.
RESUMO	xv
ABSTRACT	xix
1- INTRODUÇÃO	45
2- REVISÃO DA LITERATURA	49
2.1- Degeneração macular relacionada à idade	51
2.1.1- Definição.....	51
2.2- Epidemiologia	52
2.3- Classificação e sintomatologia da DMRI	53
2.4- Etiopatogenia	59
2.4.1- Fatores de risco.....	59
2.4.2- Patogênese.....	64
2.5- Impacto da DMRI sobre a qualidade de vida	68
2.6- Abordagem terapêutica e prevenção	69
2.7- Justificativa	71
3- OBJETIVOS	73
3.1- Geral	75
3.2- Específicos	75

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS	77
4.1- Ética e informação aos pacientes	79
4.2- Tipo de estudo	79
4.3- Objeto do estudo	79
4.4- Variáveis	79
4.4.1- Variáveis dependentes.....	79
4.4.2- Variáveis independentes.....	80
4.4.3- Variáveis com função descritiva.....	81
4.5- População e amostra	81
4.5.1- Critérios de inclusão e exclusão.....	81
4.5.1.1- Critérios de inclusão.....	81
4.5.1.2- Critérios de exclusão.....	82
4.6- Procedimentos	82
4.7- Coleta e processamento de dados	83
4.8- Procedimento para análise de dados	83
4.9- Análise estatística	83
4.9.1- Análise descritiva.....	83
4.9.2- Análise comparativa.....	83
5- RESULTADOS	85

6- DISCUSSÃO.....	97
7- CONCLUSÕES.....	107
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111
9- ANEXOS.....	129
9.1- Parecer do CEP.....	131
9.2- Modelo do termo de consentimento.....	133
9.3- Modelo do questionário.....	137



1- INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença adquirida que afeta a mácula e se destaca como uma das principais causas de cegueira no mundo desenvolvido, acometendo indivíduos com mais de 65 anos⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. É uma condição degenerativa e progressiva, decorrente do envelhecimento, relacionada a alterações na estrutura da retina, causando sintomas de perda da visão central de um ou ambos os olhos por disfunção dos fotorreceptores.

A DMRI afeta primariamente a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina (EPR), onde ocorre depósito de material extracelular rico em lipídios, e também as coriocapilares, causando acúmulo de fluidos, hemorragia, exsudação lipídica, fibrose e atrofia tecidual, correspondentes a neovascularização da coróide (NVC) e/ou atrofia geográfica⁽⁴⁾. Pode se apresentar em duas formas, sendo mais comum a forma seca ou não exsudativa, identificada em 85 a 90% dos casos, caracterizada pela presença de drusas e/ou alteração de pigmentação e determinando perda visual mais lenta, enquanto 10 a 15% manifestam a forma neovascular ou exsudativa, responsável por 90% da cegueira por DMRI⁽⁵⁾.

Apesar das significativas repercussões clínicas e da extensa pesquisa em busca de prevenção e tratamento, a etiopatogenia da DMRI não está completamente elucidada. Fatores genéticos e ambientais diversos devem influenciar sua evolução e progressão, sendo considerada uma condição multifatorial ou complexa⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Entre os fatores de risco já analisados, destacam-se idade avançada, tabagismo e antecedente familiar de DMRI⁽⁸⁾.

Quanto aos fatores genéticos, os avanços da biologia molecular têm auxiliado na detecção de polimorfismos associados à DMRI, como os do gene *CFH* (fator H do complemento) localizado no cromossomo 1, do gene *LOC387715/ARMS2* (*age-related maculopathy susceptibility 2*) e do *HTRA1* (*HtrA serine peptidase 1*), ambos no cromossomo 10⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. A identificação desses marcadores poderá ser útil para diagnóstico precoce e prevenção, enfatizando o combate a fatores de risco associados à doença, com adoção de

medidas que também seriam de grande impacto no âmbito da saúde pública, como uso profilático de antioxidantes e mudança de hábitos como o tabagismo, comprovadamente efetivas para pacientes com alto risco de desenvolver as formas mais graves da doença⁽¹²⁾

Até uma década atrás, não havia tratamento efetivo para a DMRI, porém atualmente, com a introdução da terapia fotodinâmica (PDT) com verteporfirina e de drogas antiangiogênicas⁽¹³⁾, muitos indivíduos com a forma neovascular tem apresentado melhora da acuidade visual. Entretanto, esses tratamentos não são acessíveis para a maioria da população devido ao custo alto⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Já para os casos mais avançados da forma não exsudativa ou atrófica, nenhum tratamento se mostrou eficaz⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

A deficiência visual prejudica significativamente a qualidade de vida, por vezes já comprometida por outros problemas relacionados à faixa etária em que ocorre, sendo que mais de 30% dos indivíduos afetados tem depressão e 60% referem dificuldades nas atividades de vida diária^(17,18). Por outro lado, com o aumento na longevidade das populações, as estimativas nos Estados Unidos são de que um em cada 10 indivíduos com mais de 80 anos terá DMRI na forma avançada em 2020, aumentando a demanda por serviços e os gastos com assistência e reabilitação visual⁽¹⁹⁾.

Em nosso meio, são escassos os estudos sistemáticos de indivíduos e famílias com DMRI⁽²⁰⁾⁽²¹⁾, considerando os principais fatores de risco em nossa população, ou ainda que avaliem a eventual adoção de medidas preventivas relacionadas a essa condição. Tendo em vista que o ambiente, incluindo o estilo de vida, tem papel importante no desenvolvimento e na progressão da DMRI, seria oportuno verificar a frequência desses fatores no nosso meio. Na prática clínica, a aplicação desse conhecimento para orientar os indivíduos suscetíveis quanto a fatores modificáveis pode ajudar a prevenir a cegueira.



2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Degeneração macular relacionada à idade

2.1.1- Definição

A DMRI pode ser definida como uma condição comum, crônica e de patogênese desconhecida, que afeta indivíduos idosos e determina perda da visão central como resultado de atrofia geográfica, descolamento seroso do EPR e neovascularização da coroide⁽²²⁾. Contudo, essa definição é prejudicada pela origem ainda indeterminada da DMRI e vem sofrendo variações, a partir de novas descobertas no campo da genética, da bioquímica e nos métodos diagnósticos.

Em 1991, Coscas⁽²³⁾ definiu a DMRI como “a lesão da região macular degenerativa não-inflamatória adquirida”. Segundo Soubrane⁽²⁴⁾, a definição mais apropriada é de um acometimento macular tardio, associado a mecanismo multifatorial, dependente de predisposição genética individual, cuja expressão clínica é resultante de fatores cumulativos, genéticos e ambientais.

Já a definição histológica da DMRI considera a presença de depósitos laminares basais retinianos, depósitos lineares basais retinianos, drusas, alterações pigmentares com hipo e hiperpigmentação do EPR, neovasos de coróide ocultos ou visíveis⁽²⁴⁾. Em estágios mais avançados, podem ocorrer lesões fibróticas (disciformes)⁽²⁵⁾ e atrofia, caracterizada pela ausência do EPR, perda dos fotorreceptores e da membrana coriocapilar⁽²⁶⁾.

Em 1995, o grupo “*The international Age-Related Maculopathy epidemiological study group*”, constituído pelos pesquisadores Bird, Bressler, Coscas, Klein e Soubrane, entre outros, criou o “Sistema de escala clínica e classificação internacional para maculopatia relacionada à idade e a degeneração relacionada à idade” (*The international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration*), com a finalidade de estabelecer um consenso e facilitar a comparação dos dados, principalmente em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

Atualmente, a definição clínica e a classificação da DMRI são baseadas neste consenso e na análise angiográfica e/ou exame tomografia de coerência óptica (OCT), visando identificar a progressão da doença a partir de sua forma inicial (maculopatia relacionada à idade, MRI), levando em conta aspectos como tamanho e quantidade de drusas e alterações de hipo e/ou hiperpigmentação do EPR e a evolução para formas avançadas ou complicadas com presença de neovasos (exsudativa), lesão disciforme e/ou atrofia geográfica (degeneração do EPR).

2.2- Epidemiologia

Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo tenham DMRI, com comprometimento da visão central e da habilidade para realizar atividades essenciais como ler e/ou dirigir um carro. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde de 2010, ocupa o terceiro lugar no mundo como causa de deficiência visual com prevalência de cegueira estimada em 5% e a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos (*World Health Organization-WHO*, www.who.int). Com a longevidade desfrutada por idosos de muitos países, um contingente cada vez maior de indivíduos está sendo acometido pela doença⁽²⁹⁾.

As estimativas de prevalência variam dependendo dos critérios diagnósticos e sistemas de classificação utilizados na abordagem à DMRI, assim como da idade, da localização geográfica e da época do estudo populacional. Segundo Ferris et al.⁽³⁰⁾, em 1984, a prevalência de DMRI nos Estados Unidos é de 1,2% da população com idade entre 52 e 64 anos, com um aumento de 20% em pacientes com idade acima de 75 anos. Outro estudo norte-americano, o *Beaver Dam Eye Study* constatou prevalência de 30% em pacientes com 75 anos ou mais⁽³¹⁾. Em um estudo europeu extenso, que incluiu 6251 indivíduos, o *Netherlands Rotterdam Eye Study*, a prevalência foi estimada em 1,1% na população com idade entre 55-84 anos, aumentando para 11% naqueles com idade acima de 84 anos⁽³²⁾.

No Brasil, destacam-se as prevalências de dois estudos: 13,9% numa população de idosos (≥ 65 anos) da cidade de São Paulo⁽²⁰⁾ realizado em 1997 e 15,1% em uma população composta de japoneses e seus descendentes com mais de 60 anos de idade residentes em Londrina, PR, realizado em 2008⁽²¹⁾.

Atualmente, calcula-se que 15 milhões de indivíduos tenham DMRI nos Estados Unidos, com as formas avançadas acometendo cerca de 1,7 milhões e estimativa de 2,95 milhões de pessoas sejam atingidas em 2020, segundo *The Eye Disease Prevalence Research Group*⁽¹⁹⁾. No estudo de Rein et al., em 2009, apesar da previsão de aumento expressivo do número de casos, o potencial de redução da deficiência visual associada à DMRI foi previsto como de 35% no ano de 2050, a partir do uso profilático de antioxidantes e/ou da terapêutica com verteporfirina e antiangiogênicos⁽¹⁵⁾.

2.3- Classificação e sintomatologia da DMRI

A DMRI pode ser classificada em forma seca (não-exsudativa ou atrófica) e forma úmida (neovascular ou exsudativa).

A forma seca caracteriza-se pela presença de drusas, áreas de hipo ou hiper-pigmentação do EPR, e atrofia geográfica. As drusas podem ser do tipo dura com bordas bem delimitadas, ou do tipo mole com bordas mal definidas (Figura 1). Conforme o tamanho, as drusas podem ser categorizadas em pequenas (diâmetro $< 63\mu\text{m}$), intermediárias (63 a $125\mu\text{m}$) e grandes $\geq 125\mu\text{m}$)⁽²⁸⁾.

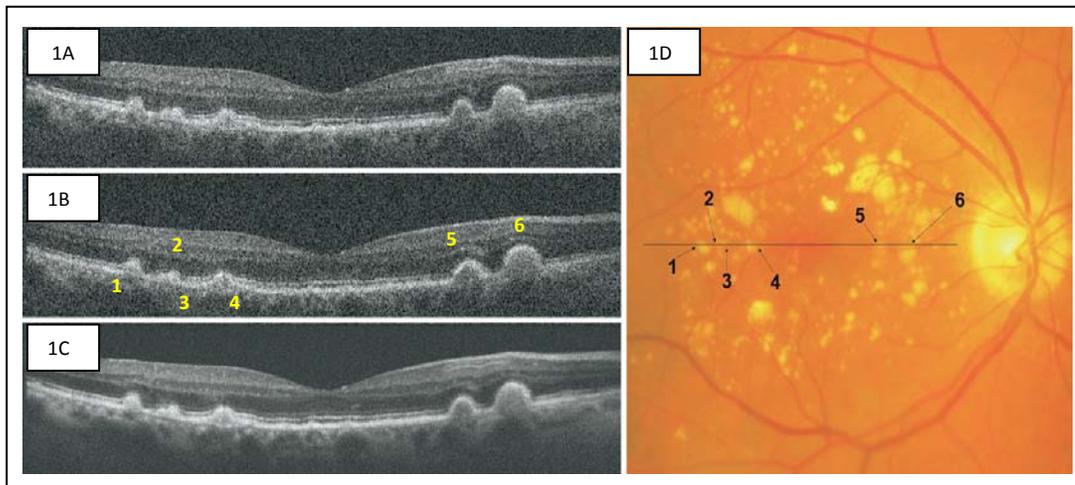


Figura 1- Drusas maculares com variada morfologia mostrados em diferentes técnicas de imagem em tomografia de coerência óptica do tipo Spectral Domain (**1A,1B,1C**) e retinografia colorida com as drusas correspondentes no corte linear (**1D**). (Adaptado de Khanifar AA et al. Drusen Ultrastructure Imaging with Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2008 nov;115(11):3)⁽³³⁾.

A sintomatologia inicial é a diminuição da sensibilidade ao contraste: tem-se a impressão de falta de luz para ler ou escrever e as imagens podem parecer embaçadas ou amareladas. Com o aumento do número e tamanho das drusas e/ou alteração do EPR, ocorre diminuição da acuidade visual associado à percepção de linhas retas como deformadas ou onduladas (metamorfopsia) e áreas focais de escotoma relativo ou absoluto, caracterizando a forma moderada da DMRI⁽⁵⁾.

A evolução para as formas mais avançadas da doença ocorre com o desenvolvimento de membrana neovascular de coroide (MNVC) e atrofia geográfica (AG), fase na qual os pacientes relatam redução grave e súbita da visão central⁽²⁸⁾⁽³⁴⁾.

A atrofia geográfica é caracterizada pela ausência de células do EPR e consequente morte dos fotorreceptores adjacentes, apresentando um diâmetro maior que 175µm (Figura 2) segundo a classificação da *Age-Related Eye Disease*

Study (AREDS nº 17)⁽³⁵⁾ ou 350µm de acordo com a classificação do *Clinical Age-related Maculopathy Staging System* CARMS⁽³⁶⁾. Essas áreas de atrofia resultam da involução da neovascularização da coróide ou de descolamentos do EPR (DEP) e a partir da regressão das drusas moles e confluentes. Nessa fase, quando a fóvea é acometida, o paciente apresenta escotoma central e deficiência visual importante⁽²²⁾.

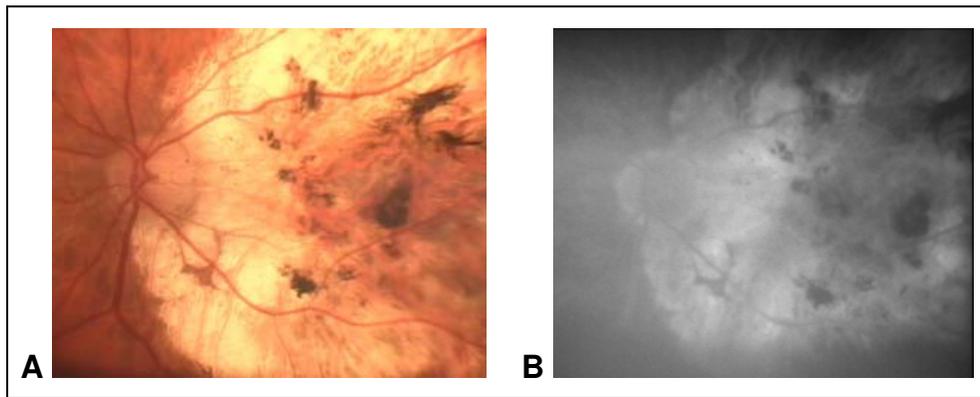


Figura 2- Atrofia geográfica: 2A retinografia mostrando intensa atrofia do EPR e visualização dos vasos da coróide, com áreas de hipo e hiperpigmentação em pólo posterior e área macular; **2B** angiografia mostrando áreas de hiperfluorescência por defeito em janela secundária a atrofia do EPR e áreas de hipofluorescência por defeito em máscara devido acúmulo de pigmento.

Na forma neovascular, o quadro clínico predominante é definido pela presença de MNVC (Figura 3), formado por neovasos da coróide e fibroblastos, resultando em um complexo fibrovascular que prolifera nos espaços compreendidos entre o EPR e a membrana de Bruch e/ou entre a retina neurosensorial e o EPR. Esse tecido pode destruir a arquitetura normal da coriocapilar, membrana de Bruch e EPR, levando a formação de cicatriz disciforme (Figura 4)⁽³⁷⁾⁽²²⁾.

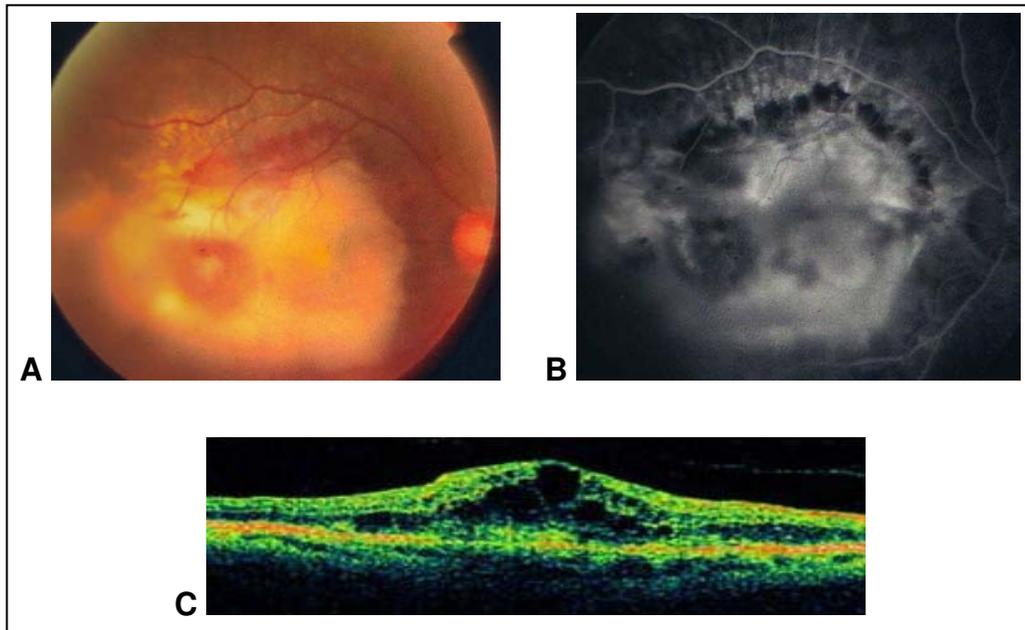


Figura 3- MNVC na DMRI neovascular: 3A presença de hemorragia e exsudatos subretinianos com áreas de fibrose subretiniana em pólo posterior; **3B** angiografia mostrando extensa área de hiperfluorescência por vazamento secundário a MNVC com áreas de bloqueio superiormente por hemorragia intraretiniana; **3C** Tomografia de coerência óptica mostrando desorganização anatômica com edema retiniano e descolamento de retina neurosensorial.

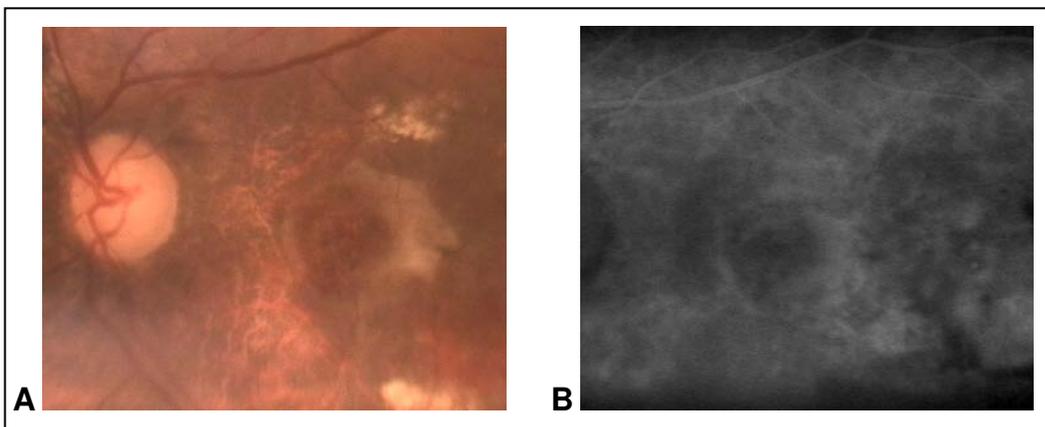


Figura 4- Cicatriz disciforme: 4A retinografia mostrando lesão fibrovascular no espaço subretiniano. **4B** angiografia mostrando padrão de hiperfluorescência das áreas fibróticas por impregnação tardia do corante.

De acordo com o padrão observado na angiofluoresceinografia (AF), a MNVC pode ser classificada em extrafoveal, justafoveal e subfoveal, dependendo da proximidade ao centro foveal; clássica ou oculta quanto ao padrão fluoresceinográfico e bem ou mal definida, quanto à delimitação da lesão⁽³⁷⁾.

O CARMS⁽³⁶⁾ classifica a DMRI em escala com cinco níveis clínicos baseados em retinografias e avaliação clínica (Quadro 1). Por outro lado, o AREDS⁽³⁵⁾, um grande estudo multicêntrico envolvendo cerca de 3200 indivíduos com idade entre 55 e 80 anos, publicou em 2005 uma classificação da DMRI de acordo com grau de gravidade em nove estágios, fundamentados por alterações encontradas em fotografias estereoscópicas coloridas do fundo, que auxiliam na categorização do risco de progressão da doença.

Quadro 1- Sistema de escala clínica da DMRI segundo o CARMS*.

Grau de maculopatia	Quadro clínico
1	Ausência de drusas ou 10 drusas pequenas sem alteração pigmentar
2	>10 drusas pequenas ou <15 drusas intermediárias ou alteração pigmentar a. Drusas b. Alteração RPE (hiper ou hipopigmentação) c. Drusas e alteração pigmentar
3	≥15 drusas intermediárias ou alguma drusa extensa a. descolamento de EPR (DEP) não drusenóide b. descolamento de EPR drusenóide
4	Atrofia geográfica com envolvimento macular central ou não central >350µm de diâmetro
5	DMRI exsudativa, incluindo DEP não drusenóide; DR seroso ou hemorrágico; MNVC com hemorragia sub retiniana ou fibrose; cicatriz pós-tratamento a. DEP seroso, sem MNVC b. MNVC ou cicatriz disciforme

*Adaptado de Seddon e cols. 2006(36)

MNVC=membrana neovascular de coróide; **EPR**=epitélio pigmentar da retina; **PED**=descolamento do epitélio pigmentar da retina; **DR**=descolamento de retina. Drusa pequena, <63µm de diâmetro localizado a 2 diâmetros de papila do centro da mácula; drusa intermediária, >63µm e <125µm; drusa extensa, ≥125µm; PED drusenóide, drusa mole confluyente ≥500µm de diâmetro.

Segundo o estudo AREDS nº 8⁽³⁴⁾, em indivíduos com DMRI leve, o risco de progressão para formas avançadas em um período de cinco anos foi de 1,3%. Já a presença de muitas drusas intermediárias, de pelo menos uma drusa

grande, de atrofia geográfica não central ou de DMRI neovascular no olho contralateral, esse risco aumenta para 18%, sendo aconselhável acompanhamento mais rigoroso e a tomada de medidas preventivas como mudanças de hábitos associado à suplementação com antioxidantes⁽³⁴⁾.

2.4- Etiopatogenia

2.4.1- Fatores de risco

A DMRI é uma condição multifatorial, cuja etiopatogenia ainda não foi totalmente esclarecida, podendo ser influenciada pela interação de fatores genéticos poligênicos (responsáveis pela determinação de características metabólicas e funcionais), pela faixa etária e pela raça do indivíduo, e ainda por fatores ambientais como tipo de dieta e tabagismo⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

Diversos fatores de risco foram relatados até o momento e possivelmente estão implicados no desenvolvimento e na progressão da DMRI (Quadro 2). Os mais relevantes e considerados na maioria dos estudos estão especificados no quadro 3⁽⁸⁾⁽²⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾. Chakravarthy et al.⁽⁴¹⁾ em revisão sistemática e meta-análise que incluiu 24 estudos e analisou 17.236 casos mais graves de DMRI (formas neovascular e atrófica geográfica), verificaram que a idade avançada, o tabagismo, a cirurgia prévia de catarata e os antecedentes familiares de DMRI são os fatores de maior risco para a progressão da doença. No entanto, a associação entre a progressão para formas avançadas após cirurgia de catarata não foi confirmada pelos estudos de Dong et al.⁽⁴²⁾ e AREDS nº 25⁽⁴³⁾.

Fatores como índice de massa corpórea (IMC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardiovascular e índices alterados de fibrinogênio plasmático foram associados a risco moderado, enquanto que a raça/etnia, sexo, cor de íris, *diabetes mellitus* (DM), história de AVC e dislipidemia, apresentaram associação inconsistente com DMRI avançada⁽⁴¹⁾.

Desde 1999, Snow e Seddon⁽⁴⁴⁾ já haviam observado que a doença cardiovascular e a DMRI apresentam muitos fatores de risco em comum como hipertensão arterial, tabagismo, alto IMC e hipercolesterolemia, principalmente nas formas avançadas da DMRI. Outros estudos confirmaram esta associação e sugerem que as duas condições possivelmente compartilham os mesmos mecanismos fisiopatogênicos e podem ter implicações etiológicas no desenvolvimento da neovascularização de coróide⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾. Por outro lado, na meta-análise sobre fatores de risco realizada nos três maiores estudos epidemiológicos (*Beaver Dam, Rotterdam e o Blue Mountains eye studies*), não foi encontrada evidência de associação entre doença cardiovascular e incidência de DMRI avançada⁽⁴⁷⁾.

Quadro 2- Fatores de risco potenciais para a DMRI

Fatores	
Oculares	Catarata, cirurgia prévia de catarata, pterígio, escavação papilar aumentada, cor da íris, arco senil corneano, nevus de íris, vício refracional, arco senil, história familiar de DMRI
Cardiovasculares	Aterosclerose, cardiopatia isquêmica, AVC, hipertensão arterial sistêmica, pressão diastólica, pressão sistólica, pressão de perfusão ocular
Outras condições sistêmicas	Osteoporose, diabetes, artrite reumatóide, menopausa
Marcadores séricos	Colesterol total, HDL, densidade óssea, triglicérides, proteína C-reativa, fibrinogênio plasmático, antioxidantes plasmáticos
Dieta/suplementos	Tipo de dieta, gordura animal, gordura vegetal, ácido linoleico ω-3, antioxidantes, gordura saturada, gordura monosaturada, gordura polisaturada
Demográficos	Idade, sexo, raça/ etnia, educação, índice de massa corpórea, altura, circunferência abdominal, estado matrimonial
Genéticos	Fibulin 5, CST3, CX3CR, TLR4, VEGF, LRP6, MMP9, HLA, CFB, C2, C3, CFH, LOC387715/ARMS2, SERPING, ABCA4, HTRA1
Estilo de vida	Tabagismo, alcoolismo, sedentarismo
Exposição à luz	Radiação solar, local de nascimento
Medicamentos	Anticoncepcionais, diuréticos, antiácido, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, terapia de reposição hormonal, nível hormonal de estrógeno/progesterona, hipnóticos/sedativos

Adaptado de Chakravarthy et al.⁽⁴¹⁾

Quadro 3- Principais fatores de risco para DMRI

Fator	Impacto
Idade	Maior fator de risco conhecido. A incidência de DMRI aumenta com a idade, acometendo 10% de pacientes entre 66 a 74 anos e 30% com mais de 75 anos ⁽³⁾⁽⁴⁷⁾
Sexo	Não há desvio da razão de sexo quando consideradas todas as formas de DMRI, porém a forma neovascular é mais comum em mulheres, particularmente após 75 anos de idade ⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁸⁾
Raça/etnia	DMRI em geral ocorre mais precocemente e com maior frequência em caucasianos do que em asiáticos e negros americanos ⁽⁴⁹⁾ ; em relação a formas avançadas da DMRI não houve diferença significativa ⁽⁴¹⁾⁽⁵⁰⁾
Cor da íris	Indivíduos com olhos claros são mais afetados, sendo a maior pigmentação da íris um fator de proteção contra DMRI em geral ⁽⁴⁷⁾⁽⁵¹⁾
Antecedentes familiares de DMRI	Há aumento da frequência dessa condição em parentes de primeiro grau de indivíduos com DMRI ⁽⁶⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁵²⁾ e certos fenótipos como drusas moles (57%) e drusas duras (81%) são familiares ⁽⁵³⁾
Catarata/Cirurgia prévia de catarata	São fatores de risco relevantes para o desenvolvimento e a progressão da DMRI ⁽⁴¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾
Tabagismo	Fator ambiental de maior risco associado com a DMRI, responsável pelo aumento do dano oxidativo macular e alteração da circulação da coróide ⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾ , pessoas que fumam mais de 20 cigarros por dia têm um risco de DMRI aumentado em 2-3 vezes, quando comparado a pessoas que nunca fumaram ⁽⁴⁰⁾

(cont.)

Fator	Impacto
Índice de massa corpórea (IMC)	Indivíduos obesos apresentam duas vezes mais risco de desenvolver DMRI ⁽³⁸⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾
Doença cardiovascular	Há evidências de aumento do risco em portadores de cardiopatias e este risco duplica principalmente nas formas avançadas ⁽⁴⁵⁾⁽⁶²⁾
Hipertensão arterial sistêmica	Aumenta 1,5 vezes a incidência de DMRI em geral ⁽⁶³⁾ e aumenta o risco para as formas avançadas ⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁵⁾
<i>Diabetes mellitus</i>	Aumento do risco principalmente em relação ao DMRI do tipo avançada ⁽⁶²⁾⁽⁶⁴⁾
Dislipidemia	Aumento do risco de DMRI avançada ⁽³²⁾⁽⁶²⁾
Dieta	O consumo aumentado de gordura animal aumenta o risco da DMRI e a dieta rica em carotenóides e/ou suplemento vitamínico/zinco/ômega 3 diminui o risco ⁽³⁴⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶⁵⁾
Genéticos	Vários genes vêm sendo associados ao desenvolvimento e progressão da DMRI. Muitos deles influenciam a susceptibilidade a fatores ambientais ou são influenciados pelos mesmos, indicando interação entre si. CFB ⁽⁶⁶⁾ ; C2 e C3 ⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾ ; CFH ⁽⁹⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾ ; LOC387715/ARMS2 ⁽¹⁰⁾⁽⁷¹⁾ ; HTRA1 ⁽⁵²⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾
Exposição à luz	Os dados da literatura são controversos quanto ao aumento da predisposição à DMRI em pessoas com maior exposição à luz solar ⁽⁴⁷⁾⁽⁷⁵⁾
Etilismo	O consumo aumentado de álcool foi associado com aumento de incidência de DMRI, por mecanismo de dano oxidativo ⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾

2.4.2- Patogênese

A mácula, ou *macula lutea*, é uma área definida anatomicamente como sendo a porção do pólo posterior da retina contendo o pigmento xantofila, que mede 5,5mm de diâmetro, correspondendo à região central entre as arcadas vasculares temporais⁽⁷⁸⁾. Carotenóides como a luteína e a zeaxantina, que se acumulam na porção central da mácula dando a cor amarelada, tem função antioxidativa além de filtrar a faixa azul da luz, protegendo de danos ligados à foto-oxidação. A fóvea ou *fovea centralis*, medindo 1,5mm de diâmetro, ocupa o centro macular e é responsável pela visão de detalhes e cores devido a sua anatomia e composição de fotorreceptores. A presença predominante dos cones e das células ganglionares associada à ausência de vasos retinianos constitui a base anatômica da alta capacidade de visão espacial e de detalhes do ser humano. A depressão central, chamada de foveóla, mede 0,35mm e é onde os cones estão mais densamente distribuídos. As células do EPR nessa região são mais altas e mais pigmentadas, pela maior densidade de melanina, que associada ao pigmento xantofila, potencializa a proteção contra a luz⁽⁷⁸⁾.

Com o envelhecimento, ocorrem alterações na região macular, tanto em fotorreceptores, cuja densidade e distribuição são reduzidas, como no EPR (depósitos laminares basais), na membrana de Bruch (depósitos lineares basais) e nas coriocapilares (alterações involucionais). As modificações ultraestruturais incluem a perda de grânulos de melanina, formação de grânulos de lipofuscina e acúmulo de metabólitos⁽⁵⁾.

Pelo menos quatro processos contribuem para o estabelecimento da doença: a lipofucinogênese ligada ao estresse oxidativo, a drusogênese, a inflamação local e a neovascularização coroidal (na forma exsudativa) (Figura 5).

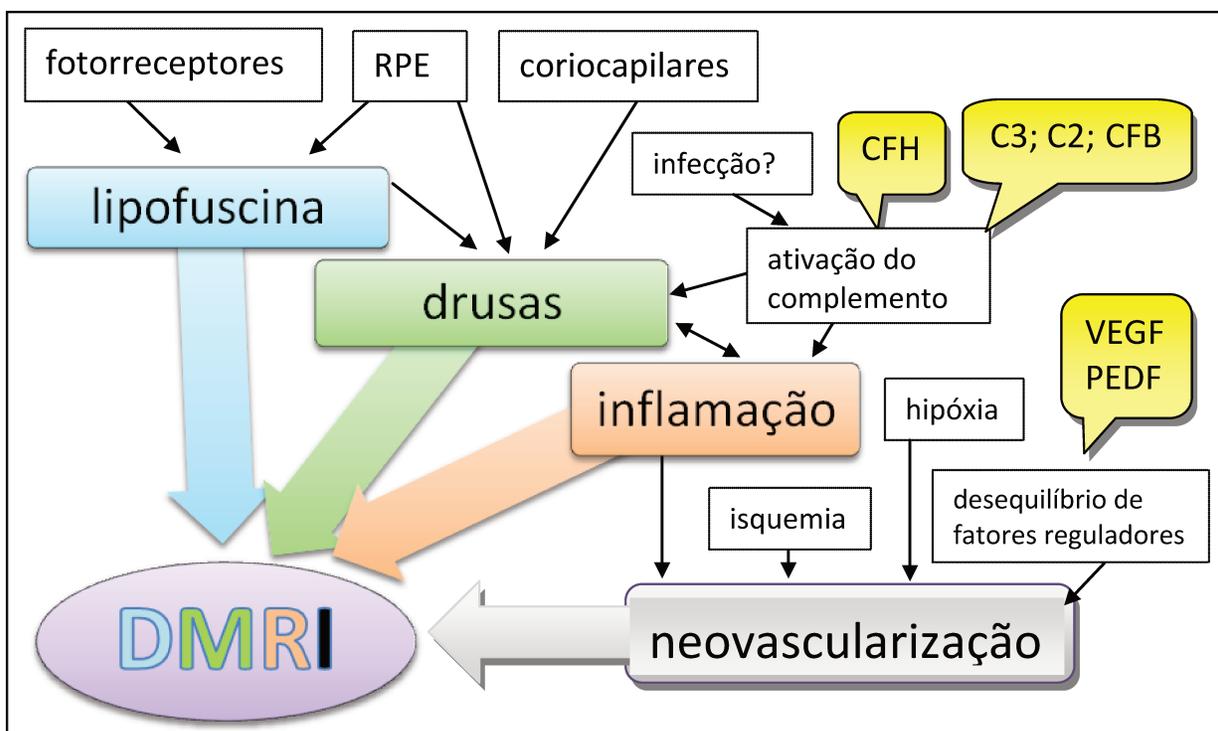


Figura 5- Quatro processos que contribuem na patogênese da degeneração macular relacionada à idade: formação da lipofuscin, formação das drusas, inflamação local e neovascularização. (Adaptada de Nowak JZ, Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. Pharmacol Rep. 2006 jun;58(3):355⁽¹⁶⁾

Alterações estruturais envolvendo a região macular (coriocapilares, membrana de Bruch, EPR, fotorreceptores) ocorrem em graus variados desde o quadro incipiente até a fase avançada da doença, envolvendo processos como inflamação, neovascularização, deposição de lipofuscin e oxidação⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾.

O estresse oxidativo tem sido associado a muitos processos patológicos, principalmente em condições relacionadas à idade⁽⁸³⁾. A mácula, sendo um local de grande atividade metabólica, está sujeita a altos níveis de radicais livres ou também chamados espécies reativas de oxigênio (ROS) (Figura 6). A exposição da retina à luz causando a foto-oxidação, a presença de

produtos de peroxidação lipídica (lipofuscina) e o processo de fagocitose da EPR podem gerar radicais livres nocivos aos tecidos⁽¹⁶⁾⁽⁸⁴⁾. Com o envelhecimento, ocorre desequilíbrio entre os fatores antioxidantes e os radicais livres, resultando em lesão tissular o que sugere a contribuição do dano oxidativo na patogênese da DMRI⁽⁸³⁾.

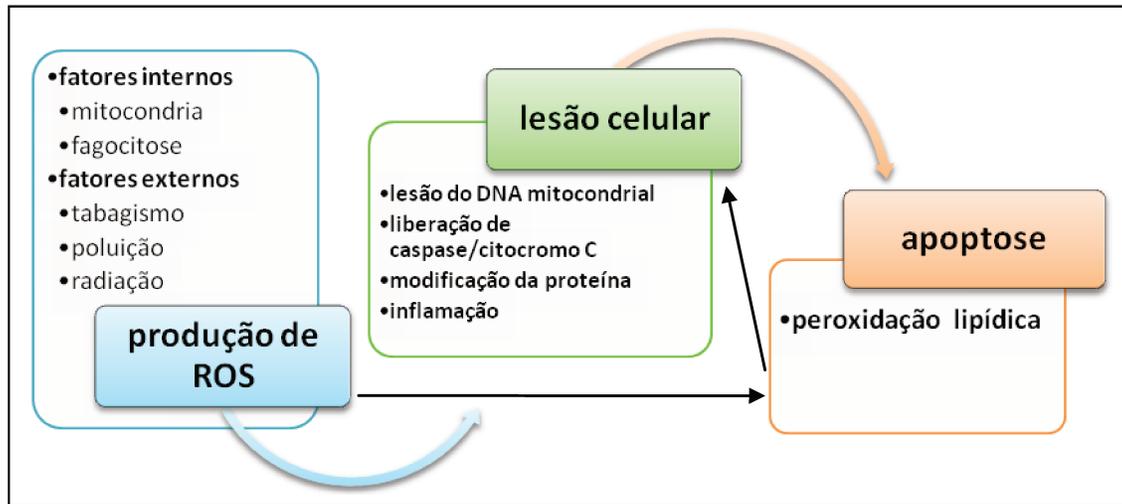


Figura 6- Fontes geradoras de espécies reativas de oxigênio (ROS) do corpo humano e seus efeitos tóxicos ocasionando lesão celular e apoptose. (Adaptada de Khandhadia S; Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. Expert reviews in molecular medicine)⁽⁸⁵⁾.

As drusas constituem depósitos brancos ou levemente amarelados, localizados entre a membrana basal do EPR e a membrana de Bruch da região macular⁽⁷⁶⁾⁽⁸⁶⁾. Histologicamente, apresentam-se como espessamentos da membrana de Bruch e depósitos extracelulares hialinos e ricos em lipídios. A porção interna da membrana espessada pode se destacar juntamente ao EPR causando o descolamento do EPR (DEP) e com aparência de uma drusa de tamanho maior⁽⁷⁸⁾.

Em condições normais, o estímulo à neovascularização é inibido pelo equilíbrio entre fatores como o fator de crescimento vascular endotelial (*VEGF-vascular endothelial growth factor*) e o fator anti-angiogênico (*PEDF-pigment epithelium-derived factor*). Em um processo complexo, outros fatores como hipóxia e isquemia, em conjunto com o desequilíbrio dos fatores reguladores, desencadeiam a neovascularização coroido-retiniana, levando a hemorragias e cicatrizes maculares, que por sua vez determinam escotomas e graus variados de distorção visual, resultando em deficiência visual importante⁽¹⁶⁾⁽⁸⁷⁾.

Em 1999, estudos analisando a composição imunocito-química de drusas revelaram a presença de componentes do processo inflamatório relacionados à via alternativa da cascata do complemento e seus fatores regulatórios⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁹⁾. Outros trabalhos levaram à localização da região cromossômica 1q25 a 1q31, como contendo o gene relacionado à regulação da ativação do complemento, incluindo o fator H do complemento (*CFH*). Em 2005, vários estudos confirmavam forte associação entre o *CFH* e a DMRI, tanto na forma exsudativa como na atrófica (seca)⁽⁹⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁸⁸⁾. Esses resultados enfatizaram o papel do polimorfismo tirosina-402-histidina (*Y402H*) do gene *CFH* como responsável pelo aumento da predisposição à DMRI, o qual pode estar relacionado a cerca de 50% dos casos da doença, causando a ativação descontrolada do complemento na superfície celular, com consequente lesão do EPR e das coriocapilares⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾.

Outros genes como os do fator B do complemento (*CFB*)⁽⁶⁶⁾, componente 2 do complemento (*C2*)⁽⁶⁷⁾ e componente 3 do complemento (*C3*)⁽⁶⁸⁾ também foram associados à DMRI, aumentando ou diminuindo o risco. Segundo Gold et al., as variantes *L9H* do *CFB* e *E318D* do *C2*, assim como as variantes intrônicas 10 do *C2* e *R32Q* do *CFB*, diminuem o risco de DMRI atuando como fatores moduladores em contraposição ao polimorfismo *Y402H* do gene *CFH*⁽⁶⁶⁾⁽⁹¹⁾.

Recentemente, os genes *HTRA1* (*HtrA serine peptidase 1*) e *LOC387715/ARMS 2* (*age-related maculopathy susceptibility 2*), localizados na região cromossômica 10q, tem sido associados à etiologia da DMRI⁽¹⁰⁾⁽⁷³⁾.

Outros estudos mostram que pacientes portadores de polimorfismos do tipo (*rs10490924*) no gene *LOC387715/ARMS 2* e (*rs11200638*) no gene *HTRA1* apresentam um risco aumentado de desenvolver formas avançadas da doença⁽¹¹⁾. Outro aspecto ressaltado, a partir do estudo desses mesmos polimorfismos, é o da interação entre fatores genéticos e ambientais, pois se observou forte associação entre fumantes e aumento do risco da DMRI⁽⁵²⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁹²⁾.

Nos Estados Unidos, alguns estudos verificaram variação inter-racial na prevalência de DMRI, que é menos comum nos asiáticos que em caucasoides⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾. De fato, os genes associados com DMRI variam em diferentes grupos étnicos, como o gene *CFH (Y402H)* que está presente em caucasianos, mas não confirmado em chineses e japoneses⁽⁹⁵⁾⁽⁹⁶⁾. Por outro lado, não houve diferença significativa inter-racial nas formas avançadas da doença segundo a meta-análise de Chakravarthy⁽⁴¹⁾.

Há evidências de que os fatores de risco acometem as estruturas oculares alvo da DMRI de maneira independente, sendo que alguns iniciam o processo patológico e outros influenciam os processos intermediários responsáveis pela resposta às modificações relacionadas à idade. O progresso na área da biologia molecular, permitindo a identificação de diferentes genótipos que poderiam ter influência sobre ocorrência e gravidade da doença, tem contribuído para a compreensão dos mecanismos relacionados a lesões tardias e sua abordagem terapêutica, como no tratamento da neovascularização de coroide com inibidores de VEGF⁽¹³⁾⁽²⁴⁾.

2.5- Impacto da DMRI sobre a qualidade de vida

Embora a DMRI raramente provoque cegueira total, cerca de 40% dos pacientes com DMRI neovascular em um olho tem probabilidade de desenvolver a condição no outro olho, ao longo de cinco anos⁽³⁴⁾. Quando ambos os olhos são acometidos, a capacidade do paciente de realizar tarefas visuais normais como

ler, ver as horas, dirigir e reconhecer rostos, é fortemente prejudicada. Conseqüentemente, a diminuição da capacidade visual pode resultar em perda da independência pela diminuição da mobilidade assim como aumento do risco de lesões causadas por quedas. Sintomas de baixa auto-estima e depressão podem surgir e são consideradas pelos indivíduos afetados tão debilitantes quanto artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica e AIDS⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾.

Enfim, a DMRI pode ser considerada uma condição que afeta significativamente a qualidade de vida⁽⁹⁹⁾ não somente ao portador como à família. Dependendo da gravidade da doença, essa diminuição varia de 17 a 60%⁽¹⁰⁰⁾. É fundamental que os pacientes sejam orientados quanto à prevenção, terapêutica e reabilitação vigentes para minimizar o impacto trazido pela DMRI.

2.6- Abordagem terapêutica e prevenção

Atualmente, a terapêutica se limita a evitar a piora da visão e não de melhorá-la, pois ainda não há medidas curativas para essa condição nas fases mais avançadas da doença. No entanto, a partir da determinação de fatores de risco, passou a ser possível identificar indivíduos com maior predisposição de virem a manifestar essa condição, os quais poderiam se beneficiar de medidas preventivas como deixar de fumar, controlar a dieta e tomar suplementos anti-oxidantes⁽¹⁰¹⁾.

De fato, no estudo AREDS nº 3⁽⁴⁰⁾ demonstrou-se que a ingestão de uma combinação de vitamina C (500mg), betacaroteno (15mg), vitamina E (400UI), zinco (80mg) e cobre (2mg), é benéfica para alguns portadores de DMRI, ocorrendo uma redução de 25% no risco de progressão para a forma avançada.

O tratamento da DMRI exsudativa pode ser realizado por fotocoagulação a laser que provoca a destruição da MNVC e a retina subjacente, sendo atualmente indicada para lesões extrafoveais. O combate às áreas de neovascularização subfoveais ou justafoveais por meio de substâncias

anti-angiogênicas (pegaptanibe, bevacisumabe e ranibizumabe) associada ou não a terapia fotodinâmica (PDT) e a aplicação de corticosteróides (triancinolona) tem conseguido retardar a progressão da doença em muitos casos⁽¹⁵⁾⁽¹⁰³⁾. A terapia antiangiogênica consiste no bloqueio da angiogênese por meio de drogas inibidoras do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)⁽¹³⁾. A ranibizumabe e bevacisumabe bloqueiam todas as isoformas do VEGF e o pegaptanibe atua sobre a isoforma 165⁽¹⁰²⁾. A injeção intravítrea dessas drogas tem sido objeto de vários estudos e atualmente o ranibizumabe é utilizado em injeções mensais por 3 meses com aplicações adicionais baseadas em critérios clínicos e na OCT⁽¹⁰⁴⁾. A PDT provoca a oclusão seletiva da MNVC por meio da injeção de corante (verteporfirina) via endovenosa e estimulada por laser específico de 650nm⁽¹⁰²⁾. No entanto, assim como a terapia anti-angiogênica o alto custo da PDT e a necessidade de múltiplas sessões têm limitado seu uso.

Há estudos em fase experimental utilizando RNA *interference* (RNAi) que inibe a produção do VEGF, bloqueando a expressão gênica ou neutralizando a ação do VEGF como o VEGF *Trap*⁽¹⁰⁵⁾. Outro estudo baseia-se na inibição dos efeitos do VEGF intracelular com ação angiostática de um derivado cortisônico chamado cortisene, o acetato de anecortave (Retaane®)⁽¹⁰⁶⁾. Além dessas substâncias, estudos em terapia gênica anti-VEGF utilizando angiostatina, endostatina e PEDF, por meio de vetores adenovirais e injeção intravítrea ou sub-retiniana, estão evoluindo rapidamente e é provável que se tornem a alternativa terapêutica do futuro⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾.

Por outro lado, como muitos componentes e reguladores do complemento são secretados tanto no EPR como nas coriocapilares, há possibilidade de terapia também por meio de inibidores da via alternativa do complemento, de atuação local, evitando assim efeitos sistêmicos indesejáveis⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾.

Estudos moleculares muitas vezes auxiliam no diagnóstico clínico e também na identificação de portadores assintomáticos entre familiares de pacientes com diversas afecções oculares incluindo a DMRI, mas seu

oferecimento e utilização de forma benéfica dependem do fornecimento prévio de informações sobre as características desse tipo de exame e das providências relacionadas a eventual resultado positivo, no processo de aconselhamento genético⁽¹⁰⁹⁾. Na prática clínica, a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver formas avançadas tem importância sob o ponto de vista de prognóstico, pois possibilita a intervenção precoce antes da perda irreversível da visão. Entre os diversos fatores predisponentes, destacam-se o tabagismo, a cirurgia prévia de catarata e os antecedentes familiares da doença, sendo aconselhável a tomada de medidas preventivas por parte dos portadores da DMRI⁽¹²⁾⁽⁴¹⁾.

Em termos de saúde pública, cabe aos profissionais da área alertar e orientar a população sobre esta condição e suas medidas preventivas, por meio de campanhas eficientes, a fim de diminuir as co-morbidades causadas pela deficiência visual⁽¹¹⁰⁾.

2.7- Justificativa

Frente à estimativa de crescimento do número de casos de DMRI no mundo, inclusive no Brasil, em especial pelo envelhecimento da população, conforme demonstrado no último Censo (expectativa de vida de 72,8 anos, Censo 2010, www.censo2010.ibge.gov.br/index.php), seria oportuno avaliar o perfil de uma amostra da população brasileira com relação aos fatores de risco para essa condição, considerando a associação dos mesmos com desenvolvimento, progressão e gravidade da doença, pela perspectiva de estabelecer estratégias preventivas relacionadas ao controle de fatores modificáveis.



3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento e à progressão da DMRI em uma população brasileira.

3.2- Objetivos específicos

- 3.2.1- Identificar o tipo de DMRI;
- 3.2.2- Verificar a frequência de deficiência visual dos participantes;
- 3.2.3- Verificar características como idade, sexo, cor da pele, cor da íris, índice de massa corpórea, presença de diabetes, hipertensão arterial e história familiar de DMRI;
- 3.2.4- Verificar hábitos como: tipo de dieta, uso de antioxidantes, etilismo, tabagismo, exposição solar e sedentarismo;
- 3.2.5- Analisar a correlação desses fatores no desenvolvimento e progressão da doença;
- 3.2.6- Propor medidas de prevenção da doença com base no perfil desses indivíduos.



4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

4.1- Ética e informação aos pacientes

Este estudo teve seu protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em parecer CEP de nº 881/2007 (Anexo 1).

Todos os indivíduos incluídos foram previamente informados sobre a natureza da investigação e, após os esclarecimentos, assinaram o Termo de Consentimento (Anexo 2).

4.2- Tipo de estudo

Realizou-se um estudo transversal com grupo controle.

4.3- Objeto do estudo

Verificar e comparar fatores de risco associados à degeneração macular relacionada à idade entre indivíduos afetados pela doença e os controles.

4.4- Variáveis

4.4.1- Variáveis dependentes

4.4.1.1- Tipo de DMRI - inicial (seca leve ou moderada), avançada (atrofia geográfica ou neovascular)

4.4.2- Variáveis independentes

4.4.2.1- Idade

4.4.2.2- Sexo

4.4.2.3- Antecedentes familiares de DMRI

4.4.2.4- Doença Cardiovascular

4.4.2.5- Dislipidemia - colesterol plasmático total $>239\text{mg/dL}$ e/ou triglicérides $>200\text{mg/dL}$ ⁽¹¹¹⁾

4.4.2.6- Sedentarismo - exercícios físicos $<3\text{x/semana}$

4.4.2.7- Índice de massa corpórea (IMC)

4.4.2.8- Catarata/cirurgia de catarata

4.4.2.9- Cor da pele - branca, amarela, parda, negra

4.4.2.10- Cor da íris - clara, média, escura

4.4.2.11- Tabagismo - utilização de mais de 100 cigarros na vida

4.4.2.12- Etilismo - ingestão de bebida alcoólica ≥ 3 doses diárias

4.4.2.13- Exposição solar - média de 20 anos na vida adulta com ≥ 6 horas/dia de exposição à luz solar

4.4.2.14- Hipertensão arterial sistêmica- pressão sistólica $\geq 160\text{mmHg}$ e/ou pressão diastólica $\geq 95\text{mmHg}$)

4.4.2.15- *Diabetes melitus* - glicemia $\geq 110\text{mg/dL}$

4.4.2.16- Dieta - ingestão diária de verduras e/ou frutas

4.4.2.17- Uso de antioxidantes - utilização diária de polivitamínicos ou fórmula AREDS⁽³⁴⁾ por mais de 5 anos

4.4.3- Variáveis com função descritiva

4.4.3.1- Acuidade visual

4.4.3.2- Deficiência visual

4.5- População e amostra

Foram avaliados 200 pacientes com DMRI, dos quais 141 preencheram os critérios de inclusão e exclusão, constituindo a amostra do estudo. Para formar o grupo controle, foram incluídos 95 dos 100 indivíduos previamente selecionados.

4.5.1- Critérios de inclusão e exclusão

4.5.1.1- Critérios de inclusão:

- indivíduos do grupo dos pacientes de ambos os sexos com idade igual ou acima de 50 anos, portadores de DMRI de graus 2, 3, 4 ou 5 (DMRI inicial, intermediária e avançada), tanto do tipo exsudativa, quanto do tipo atrófica, segundo o sistema de classificação do CARMS⁽³⁶⁾;
- indivíduos do grupo controle de ambos os sexos com idade igual ou acima de 50 anos e ausência de qualquer evidência de DMRI, como drusas ou alterações no EPR.

4.5.1.2- Critérios de exclusão:

- indivíduos que apresentem qualquer opacidade de meios que impeça fundoscopia e/ou retinografia de boa qualidade;
- pacientes com vasculopatia polipoidal coroidal, alta miopia (equivalente esférico >6 dioptrias), estrias angióides, doença coriorretiniana infecciosa ou inflamatória, trauma ou doenças coriorretinianas hereditárias com comprometimento da área macular.

4.6- Procedimentos

Os 236 indivíduos (141 pacientes e 95 controles) foram entrevistados, com aplicação de questionário padronizado (Anexo 3), contendo perguntas referentes a antecedentes oculares e sistêmicos, história familiar de DMRI, tabagismo, tipo de dieta, uso de antioxidantes e exposição solar.

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico incluindo medida da acuidade visual (Tabela de *Snellen* e *logMAR*), refração, avaliação com tela de Amsler, teste de sensibilidade ao contraste, biomicroscopia, fundoscopia, retinografia e angiografia. A deficiência visual foi categorizada de acordo com a 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID)⁽¹¹²⁾. Os indivíduos do grupo controle foram submetidos aos mesmos exames citados exceto pela angiografia que foi solicitada somente na existência de dúvidas na fundoscopia ou retinografia.

A fundoscopia foi realizada com lâmpada de fenda e lente de 78 ou 90 dioptrias. A retinografia e a angiografia fluoresceínica (injeção endovenosa de 5ml de fluoresceína a 10%) foram realizadas em um retinógrafo modelo Topcon TRC 50X.

4.7- Coleta e processamento de dados

Os dados do questionário e o resultado do exame oftalmológico foram processados com o *software* Excel do Office 2007. Foram elaborados gráficos e tabelas com o Word e o Excel do Office 2007.

4.8- Procedimento para análise dos dados

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos programas de computador SPSS 15.0.

4.9- Análise estatística

4.9.1- Análise descritiva

Para as variáveis contínuas, foi feita uma análise descritiva obtendo-se médias, valores mínimos e máximos e desvio padrão para todos os fatores, em separado e em conjunto, utilizando-se o teste *t* de *Student* ou o teste de *Mann-Whitney*. As medidas de acuidade visual foram calculadas em *logMAR*, para fins de análise estatística. Foram construídas tabelas descritivas e tabelas de contingência para o cálculo do χ^2 , com nível de significância fixado em 5%.

4.9.2- Análise comparativa

Os dados amostrais de pacientes e de controles foram comparados pelo teste de Levine para igualdade de variâncias e pelo teste *t* para comparação das médias. As associações entre as variáveis também foram verificadas pelo teste do χ^2 , a partir de tabelas de contingência, bem como o cálculo do risco relativo (RR). Os fatores que mostraram diferença significativa entre os dois grupos foram considerados como variáveis independentes numa análise

discriminante escalonada (*stepwise*), tomando o grupo (controle ou paciente) como a variável dependente. Para averiguar a relação entre os fatores de risco e a gravidade da DMRI, os pacientes com DMRI foram agrupados em dois subgrupos: os portadores de DMRI inicial (forma seca leve e forma seca moderada) e os portadores de DMRI avançada (atrofia geográfica e forma neovascular). Todos os testes foram realizados na forma bicaudal e admitindo-se o nível de significância de 5%.



5- RESULTADOS

Entre os 141 indivíduos com DMRI, 99 (70%) apresentavam DMRI na forma avançada em pelo menos um dos olhos, incluindo 80 (57%) com DMRI neovascular e 19 (13%) com atrofia geográfica (AG), enquanto 42 (30%), tinham a forma inicial da doença, DMRI seca leve (11%) ou moderada (19%) (Figura 7). Os dados sobre os fatores de risco relacionados à DMRI dos participantes do estudo estão na tabela 1.

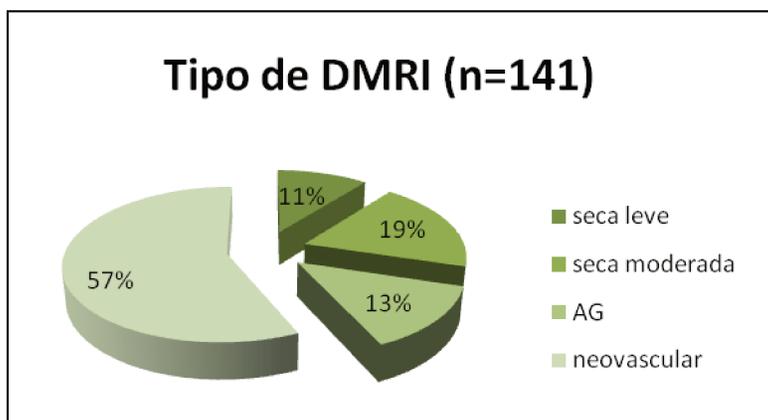


Figura 7- Representação gráfica da distribuição dos tipos de DMRI

Tabela 1- Distribuição dos fatores de risco relacionados à DMRI dos pacientes e controles

Fatores	Pacientes (n=141)	Controles (n=95)	χ^2	p	Risco relativo (95% Intervalo de Confiança)
Idade (anos)			7,212	0,007	1,51 (0,88-2,58)
50 a 75	67(47,5%)	62(65,3%)			
>75	74(52,5%)	33(34,7%)			
Sexo			1,438	0,231	
Feminino	78(55,3%)	45(47,4%)			
Masculino	63(44,7%)	50(52,6%)			
Cor da pele			0,333	0,847	
Branca	94(66,7%)	62(65,3)			
Parda	43(30,5%)	29(30,5)			
Negra	4(2,8%)	4(4,2%)			
Cor da íris			3,539	0,170	
Clara	43(30,5%)	19(20%)			
Média	78(55,3%)	63(66,3%)			
Escura	20(14,2%)	13(13,7%)			
Antecedentes familiares			14,937	<0,001	6,58 (1,94-22,31)
Não	109(77,3%)	91(95,8%)			
Sim	29(20,6%)	3(3,2%)			
Não sabe	3(2,1%)	1(1,1%)			
Catarata/cg de catarata			0,033	0,856	
Não	22(15,6%)	14(14,7%)			
Sim	119(84,4%)	81(85,3%)			
HAS			1,707	0,191	
Não	59(41,9%)	32(33,7%)			
Sim	82(58,1%)	63(66,3%)			
Diabetes			2,390	0,122	
Não	107(75,9%)	80(84,2%)			
Sim	34(24,1%)	15(15,8%)			
Doença cardiovascular			6,912	0,009	2,39 (1,08-5,28)
Não	109(77,3%)	86(90,5%)			
Sim	32(22,7%)	9(9,5%)			
Dislipidemia			3,923	0,048	1,49 (0,84-2,65)
Não	88(62,4%)	71(74,7%)			
Sim	53(37,6%)	24(25,3%)			
Dieta			2,477	0,115	
Boa	61(64,2%)	76(53,9%)			
Má	34(35,8%)	65(46,1%)			
Uso de antioxidantes			0,073	0,788	
Não	134(95%)	91(95,8%)			
Sim	7(5%)	4(4,2%)			
Tabagismo			3,951	0,267	
Não	60(42,6%)	52(54,7%)			
Ex-fumante	47(33,3%)	28(29,5%)			
Fumante passivo	12(8,5%)	5(5,3%)			
Sim	22(15,6%)	10(10,5%)			
Etilismo			4,569	0,102	
Não	121(85,8%)	83(87,4%)			
Ex-etilista	9(6,4%)	10(10,5%)			
Sim	11(7,8%)	2(2,1%)			
Sedentarismo			4,632	0,031	1,39 (0,82-2,37)
Não	69(48,9%)	60(63,2%)			
Sim	72(51,1%)	35(36,8%)			
Exposição solar			1,625	0,202	
Não	55(39%)	45(47,4%)			
Sim	86(61%)	50(52,6%)			

A média geral das idades dos participantes foi de $73,6 \pm 7,9$ anos. A comparação da média das idades mostrou diferença significativa ($p=0,033$), sendo os indivíduos com DMRI ($74,48 \pm 8,12$) mais idosos que os controles ($72,24 \pm 7,45$). Quando as composições etárias foram divididas em grupos de 50 a 75 anos ou >75 anos, também foi observada diferença significativa (Tabela 1) sendo os pacientes com >75 anos de idade cerca de 1,5 vezes mais propensos a ter a doença que os de 50 a 75 anos.

Em relação aos antecedentes familiares de DMRI, o percentual de indivíduos que responderam positivamente a essa questão foi significativamente maior ($p<0,001$) entre os pacientes (20,6%) que os controles (3,2%), aumentando o risco da doença em cerca de seis vezes.

Da mesma forma, entre os afetados a resposta positiva em relação à presença de doença cardiovascular ($p=0,009$), dislipidemia ($p=0,048$) e o sedentarismo ($p=0,031$) foi significativamente maior que entre os controles.

A média das acuidades visuais em *logMAR* entre os pacientes ($1,01 \pm 0,05$) foi significativamente maior que os controles ($0,24 \pm 0,03$). Foi observada diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=56,834$; $p<0,001$) em relação ao número de deficientes visuais entre afetados e controles, resultando em aumento do risco em cerca de 10 vezes para a deficiência visual (RR 9,89; 95%CI 3,79-25,81) (Figura 8).

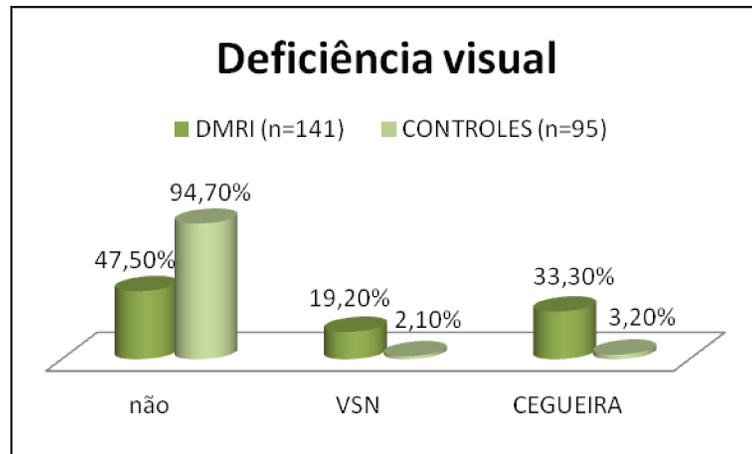


Figura 8- Representação gráfica da distribuição de deficiência visual nos participantes

Em relação ao IMC, o grupo dos controles apresentou médias maiores que os afetados ($27,06 \pm 4,08$ vs. $26,44 \pm 7,9$), sem diferença significativa ($p=0,311$).

A razão de sexo, quando comparada entre os grupos, não mostrou diferença significativa, assim como as variáveis cor da pele, cor da íris, tipo de dieta, uso de antioxidantes, exposição solar, etilismo, HAS e diabetes.

Quanto ao fator tabagismo, apesar do percentual de indivíduos fumantes ser maior entre os afetados (16%) em comparação aos controles (11%) (Figura 9), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

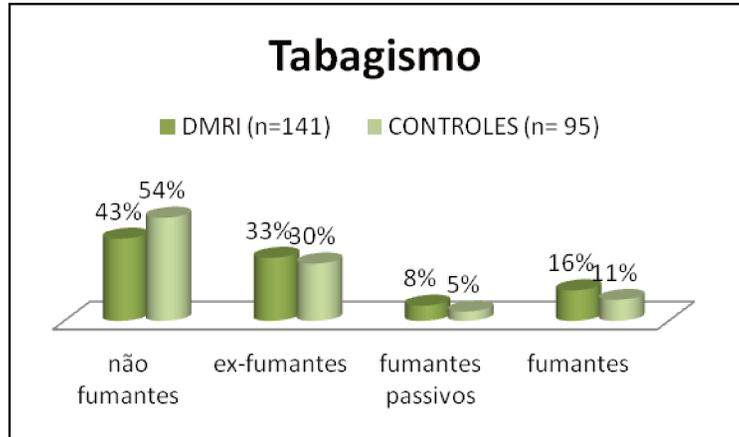


Figura 9- Representação gráfica da distribuição do tabagismo entre os participantes

Correlacionando-se os dois subgrupos de DMRI (forma inicial e forma avançada) com os diversos fatores de risco, foi observada associação significativa em relação à presença de doença cardiovascular, com aumento da susceptibilidade para DMRI avançada em cerca de 2 vezes. Por outro lado, o nível de colesterol nos pacientes com DMRI inicial foi mais alto que naqueles com DMRI avançada (Tabela 2).

Tabela 2- Correlação entre fatores de risco e o tipo de DMRI dos indivíduos afetados

Fatores	DMRI inicial (n=42)	DMRI avançada (n=99)	χ^2	p	Risco Relativo (95% IC)
Idade			0,567	0,451	
50 a 75anos	22(32,8%)	45(67,2%)			
>75 anos	20(27,0%)	54(73%)			
Sexo			0,428	0,513	
Feminino	25(32%)	53(68,0%)			
Masculino	17(27%)	46(73%)			
Cor da pele			1,773	0,412	
Branca	25(26,6%)	69(73,4)			
Parda	15(34,9%)	28(65,1)			
Negra	2(50,0%)	2(50,0%)			
Cor da íris			0,336	0,845	
Clara	12(27,9%)	31(72,1%)			
Média	23(29,5%)	55(70,5%)			
Escura	7(35,0%)	13(65,0%)			
AF			1,431	0,232	
Não	35(32,1%)	74(67,9%)			
Sim	6(20,7%)	23(79,3%)			
Não sabe	1(33,3%)	2(66,7%)			
Catarata/cirurgia catarata			0,051	0,821	
Não	7(16,7%)	15(15,2%)			
Sim	35(83,3%)	84(84,8%)			
HAS			0,13	0,911	
Não	18(42,9%)	42(57,1%)			
Sim	24(29,6%)	57(70,4%)			
Doença cardiovascular			3,970	0,046	2,29 (0,81-6,44)
Não	37(33,9%)	72(66,1%)			
Sim	5(15,6%)	27(84,4%)			
Dislipidemia			5,579	0,018	1,67 (1,09-4,80)
Não	20(22,7%)	68(77,3%)			
Sim	22(41,5%)	31(58,5%)			
Sedentarismo			0,027	0,869	
Não	21(30,4%)	48(69,6%)			
Sim	21(29,2%)	51(70,8%)			
IMC			0,385	0,825	
Normal	19(31,1%)	42(68,9%)			
Sobrepeso	16(30,8%)	36(69,2%)			
Obesidade	7(25%)	21(70,2%)			
Tabagismo			2,292	0,514	
Não	21(35,0%)	39(65,0%)			
Ex-fumante	14(29,8%)	33(70,2%)			
Fumante passivo	2(16,7%)	10(83,3%)			
Sim	5(22,7%)	17(77,3%)			
Etilismo			1,765	0,414	
Não	37(30,6%)	84(69,4%)			
Ex-etilista	1(11,1%)	8(88,9%)			
Sim	4(36,4%)	7(63,6%)			

Na tabela 3 estão apresentados os resultados da análise discriminante (correlação=0,351) realizada pelo método “*stepwise*” entre o grupo dos pacientes e controles, considerando como variáveis independentes todos fatores de risco que apresentaram diferença significativa (idade, antecedentes familiares, doença cardiovascular, dislipidemia e sedentarismo) (Tabela 1). No entanto, ao se considerar o conjunto de variáveis presentes, no decorrer da análise multivariada, a variável “doença cardiovascular” deixou de ter significância e foi excluída deste cálculo em particular.

Tabela 3- Análise discriminante entre pacientes e controles

Variável-Step (descrito em ordem decrescente de grau de importância)	Wilk's lambda (Wλ)	1- Wλ	incremento
1 AF*	0,936	0,064	-
2 AF+ idade	0,909	0,091	0,027
3 AF+ idade + sedentarismo	0,891	0,109	0,018
4 AF+ idade + sedentarismo + dislipidemia	0,877	0,123	0,014

*Antecedentes familiares

Não houve diferença significativa entre os tipos de DMRI em relação a idade, sexo, IMC, antecedentes familiares, sedentarismo, catarata e/ou cirurgia de catarata, cor da pele, cor da íris e etilismo.

Em relação ao tabagismo, a porcentagem de fumantes foi maior entre os pacientes com DMRI avançada (17%) quando comparados àqueles com DMRI inicial (12%) (Figura 10), no entanto não foi encontrada diferença significativa.

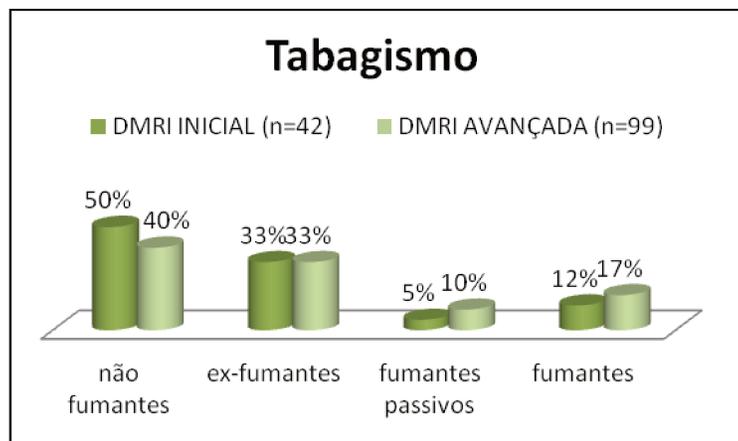


Figura 10- Representação gráfica da distribuição do tabagismo entre os pacientes com DMRI

A distribuição dos tipos de tratamento realizados nos pacientes afetados e em especial entre os portadores de DMRI neovascular é apresentada nas figuras 11 e 12, respectivamente. A representação do tratamento realizado com antioxidantes isoladamente ou em combinação com outras terapias nos portadores de DMRI moderada e neovascular encontra-se na figura 13.

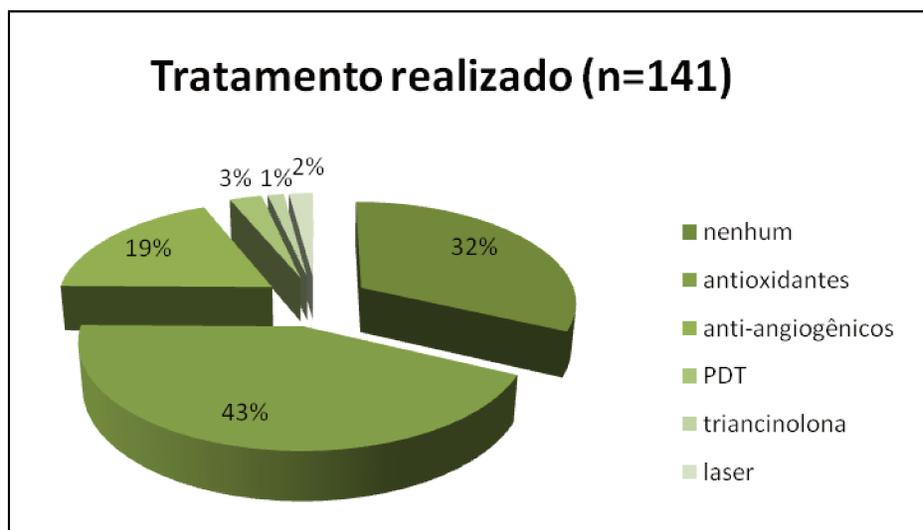


Figura 11- Representação gráfica dos tipos de tratamento realizado nos pacientes afetados

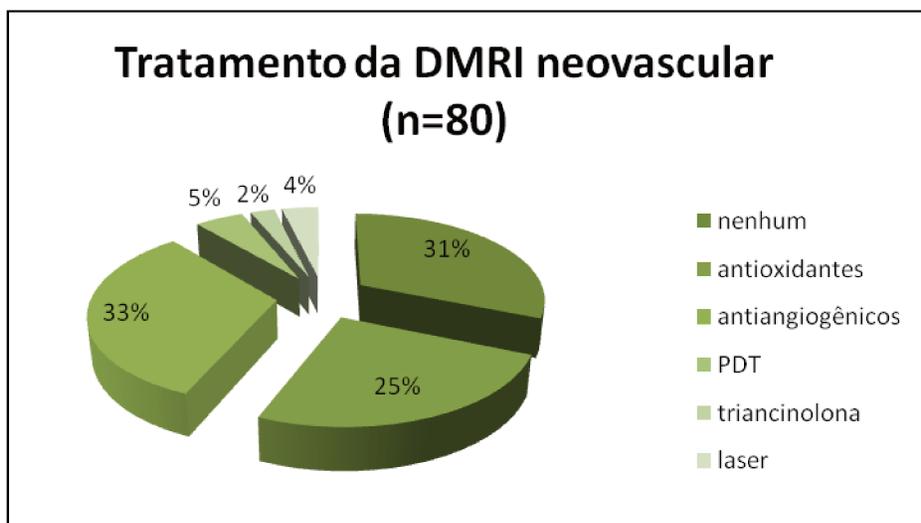


Figura 12- Representação gráfica dos tipos de tratamento realizado nos pacientes afetados com DMRI neovascular

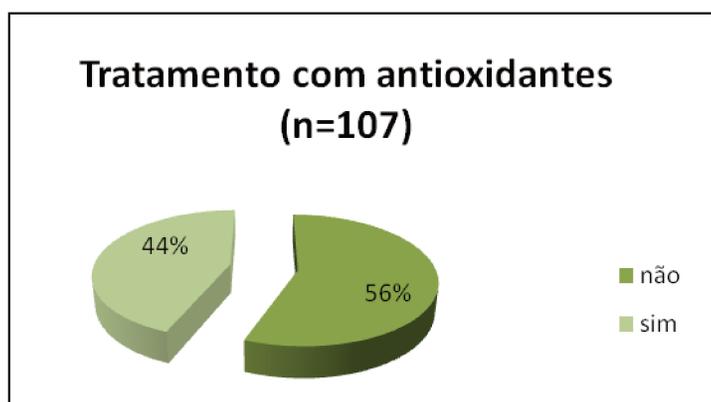


Figura 13- Representação gráfica do tratamento com antioxidantes realizado nos pacientes afetados com DMRI moderada e neovascular



6- DISCUSSÃO

De um modo geral, os resultados obtidos sobre fatores que influenciaram o desenvolvimento da DMRI nesta amostra da população brasileira não divergem dos observados em populações de diversos outros países⁽⁶⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵²⁾⁽⁶²⁾, permitindo fazer algumas considerações relevantes.

Mais de setenta fatores de risco associados ao DMRI foram descritos na literatura⁽⁴¹⁾ (Quadro 2). No presente estudo, foram analisados aqueles mais comumente associados à DMRI e de maior facilidade de identificação na prática clínica, com ênfase nos fatores de risco potencialmente modificáveis.

Em estudo específico, serão verificados os polimorfismos genéticos comumente associados a esta condição, no mesmo grupo de pacientes e controles, sob responsabilidade da Prof^a Dr^a Mônica Barbosa de Melo, do CBMEG - Unicamp (Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética).

A DMRI, sendo classificada na categoria das doenças crônicas relacionadas à idade pela OMS, é considerada como um dos desafios do programa chamado Plano de ações para prevenção da cegueira e deficiência visual evitável 2009-2013 (*Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment* - www.who.int), cujo alvo é a promoção da saúde ocular a nível comunitário. Os dados deste estudo podem contribuir tanto no âmbito da saúde pública como na perspectiva individual, pela possibilidade de prevenção e detecção da doença antes da estabilização de perda visual irreversível, permitindo intervenção precoce.

Os resultados obtidos confirmam achados prévios, mostrando que fatores como idade, história familiar de DMRI, presença de doença cardiovascular, altos níveis de colesterol plasmático e sedentarismo estão associados a risco aumentado para o desenvolvimento e a progressão da doença.

Os indivíduos afetados apresentaram acentuada redução da acuidade (média de 20/200), que foi significativamente menor em comparação aos controles (média de 20/40), provavelmente como consequência da maior prevalência de

casos de DMRI avançada nessa casuística. De fato, mais de 50% dos pacientes com DMRI deste estudo tinham cegueira ou visão subnormal, o que permite estimar o risco aumentado em torno de 10 vezes para deficiência visual.

Sobre esse aspecto, vale comentar que muitos recursos para a reabilitação de indivíduos com visão subnormal estão disponíveis atualmente⁽⁸⁷⁾, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos mesmos. Entretanto, na oportunidade deste estudo, constatou-se que apenas um terço dos deficientes visuais por DMRI foram encaminhados para tratamento e/ou utilizavam auxílios ópticos, apesar da disponibilidade do ambulatório de Visão Subnormal do Hospital de Clínicas da Unicamp e também do CEPRE (Centro de Estudos e Pesquisas em Reabilitação em Deficiência Auditiva e Visual da FCM-Unicamp).

Outro fator que possivelmente contribuiu para a ocorrência de baixa AV entre os afetados é o fato de que apenas 42% dos indivíduos com DMRI neovascular tiveram acesso a tratamentos atualmente aprovados pela ANVISA

(Agência Nacional de Vigilância Sanitária, www.portal.anvisa.gov.br) como a terapia fotodinâmica (PDT), utilização de drogas como pegaptanibe, ranibizumabe e terapia a laser (Figura 12). Em geral, a demora para iniciar algum tratamento, ou a ausência deste, principalmente por motivos econômicos e/ou dificuldade de acesso a centros especializados, piora o prognóstico visual que é tempo-dependente⁽¹³⁾⁽¹¹³⁾. Ainda em relação ao tratamento, quase um terço dos pacientes com DMRI em geral não tiveram acesso a nenhuma intervenção terapêutica (Figura 11). Entre os pacientes com DMRI moderada ou neovascular em pelo menos um dos olhos, 56% (Figura 13) não tinham sido orientados a usar antioxidantes que potencialmente poderiam prevenir a progressão para fase avançada da doença de acordo com o estudo AREDS nº 8⁽³⁴⁾.

Por outro lado, além dos custos médico-hospitalares, há os não-médicos, como transporte, disponibilidade de acompanhantes/cuidadores e falta ao trabalho, cujo papel é importante na qualidade de vida dessas pessoas. Considerando tais aspectos, a carga psicológica e financeira imposta a esses

indivíduos e suas famílias, que tende a se agravar com o envelhecimento da população, como observado em países desenvolvidos, pode se tornar um problema de saúde pública⁽¹¹⁴⁾.

A associação significativa com a idade avançada encontrada neste estudo era esperada e confirma a importância do fator envelhecimento no desenvolvimento da doença⁽⁴¹⁾⁽¹¹⁵⁾⁽¹¹⁶⁾. Quando comparados indivíduos com idade entre 50 a 75 anos com os de mais de 75 anos, estes apresentam risco de 1,5 vezes maior de desenvolver DMRI. No entanto, em relação ao tipo de DMRI, inicial ou avançada não houve diferença significativa.

Outro fator a ser destacado no presente estudo é a frequência substancialmente maior de recorrência familiar de DMRI entre os afetados em relação aos controles. Pacientes que tinham parentes de primeiro e segundo grau com DMRI apresentaram risco 6,6 vezes maior de adquirirem a condição confirmando a importância da hereditariedade na determinação dessa condição relatada em outros estudos. Shahid et al.⁽¹¹⁷⁾ verificaram um aumento de mais de 10 vezes da chance de incidência da doença (OR 10,8) em irmãos, resultado semelhante aos de *Rotterdam Eye Study* (OR 14.3)⁽¹¹⁸⁾ e *Beaver Dam Eye Study* (OR 10.3)⁽¹¹⁹⁾. Diante disso, independentemente da realização de análise de polimorfismos genéticos, familiares de indivíduos afetados devem ser alertados quanto à possibilidade da manifestação da doença, orientados sobre a importância do exame oftalmológico periódico em busca de sinais iniciais e encorajados na adoção de medidas preventivas⁽¹¹⁸⁾. Estudos sobre prevenção da DMRI em pacientes com grande risco genético mostraram que a suplementação com antioxidantes reduziu o risco de desenvolver a doença e recomendam seu uso em alguns casos⁽¹²⁾⁽¹²⁰⁾.

A proporção de indivíduos com DCV foi significativamente maior entre os afetados do que controles levando a uma estimativa de risco de 2,4 vezes maior para o desenvolvimento da doença. Este resultado foi maior que o obtido pelo estudo *The Blue Mountain Eye Study* (RR 1,57)⁽⁶²⁾, embora em muitos outros

estudos os resultados não sejam tão consistentes⁽⁴¹⁾⁽⁶³⁾⁽¹²¹⁾. A frequência de DCV foi significativamente maior nos portadores de DMRI avançada que nos de DMRI inicial (RR 2,29) reforçando a hipótese da semelhança dos fatores de risco e da patogênese das duas condições, principalmente nos formas mais severas da doença⁽⁴⁴⁾.

A proporção de dislipidemia também foi maior entre os afetados por DMRI do que nos controles, determinando um risco 1,5 vezes maior, resultado superior ao obtido no estudo *The Blue Mountain Eye Study* (RR 1,16)⁽⁶²⁾, porém contrário ao observado pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* que apontou possível efeito protetor da hipercolesterolemia para o desenvolvimento da DMRI⁽⁶³⁾. Por outro lado, o nível de colesterol total dos afetados com DMRI inicial foi maior que dos com DMRI avançada (RR 1,67). No estudo *Beaver Dam Eye Study* foi observada relação inversa do nível de colesterol com a incidência de DMRI neovascular (OR 0,94) e associação direta com a forma atrófica geográfica (OR 1,08)⁽⁴⁷⁾. Já no estudo do *Cardiovascular Health Study*, níveis altos de colesterol tiveram relação inversa com a DMRI da forma inicial. No Brasil, Conceição Ferreira et al. avaliando 418 idosos de Goiânia, observaram diminuição do nível de colesterol plasmático com o avançar da idade⁽¹²²⁾. Segundo Tomany et al. essa discrepância de resultados ainda não tem uma explicação plausível⁽⁴⁷⁾. É possível que esses achados controversos tenham relação com a diversidade das populações estudadas, cujas características como constituição genética, fatores nutricionais e estilo de vida, podem ter influências diversas sobre o colesterol plasmático.

O sedentarismo, outro fator de risco relacionado a estilo de vida e DCV também foi mais frequente entre os afetados (RR 1,4). Estes achados são consistentes com outros relatos que sugerem o efeito protetor da atividade física regular no combate a doenças degenerativas em geral⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾. A DCV é considerada a maior causa de morte no Brasil segundo DATASUS do Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br>) e o combate a fatores de risco tornou-se uma das prioridades dos programas de saúde pública. Tendo em vista que tanto a

DMRI como a DCV compartilham muitos fatores predisponentes, a conscientização da população também quanto ao risco de cegueira pode reforçar programas já existentes, como os de combate a obesidade, tabagismo e hipertensão.

Em contraposição a muitos relatos da literatura⁽⁵⁸⁾⁽¹²⁴⁾⁽¹²⁵⁾, o tabagismo, que é considerado o mais predominante entre os fatores de risco ambientais, não mostrou associação significativa com aumento de frequência ou tipo de DMRI na presente casuística. Na revisão realizada por Thornton et al.⁽¹²⁶⁾, entre 17 estudos analisados, 13 mostraram associação significativa, porém os resultados foram inconsistentes em 4 relatos.

Quanto ao consumo de álcool, a maioria dos estudos relatam ausência de correlações com DMRI⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾, exceto pela meta-análise de Chong et al.⁽⁷⁷⁾ que relatou aumento de risco para DMRI inicial para consumo maior do que 3 doses diárias. De todo modo, é recomendável a suspensão do hábito de fumar, assim como beber moderadamente, em particular na presença de sinais iniciais de DMRI, antecedentes familiares da doença e doença cardiovascular.

A presença de comorbidades sistêmicas como hipertensão arterial, obesidade (IMC) e diabetes não foi associada à ocorrência ou gravidade da DMRI, corroborando alguns estudos⁽⁶⁾⁽⁴¹⁾ e contrariando outros⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾. No entanto, como estas condições afetam a microcirculação da retina ocasionando isquemia, estresse oxidativo e inflamação, cada fator isolado ou conjuntamente pode contribuir de alguma forma no processo patogênico da DMRI⁽⁸⁶⁾⁽⁹⁰⁾.

A presença de catarata ou cirurgia de catarata não foi associada a desenvolvimento ou progressão da DMRI, diferindo de outros estudos como o de Chakravarthy et al.⁽⁴¹⁾ e Cugati et al.⁽¹²⁹⁾, que constataram aumento na incidência de DMRI principalmente da forma neovascular nos indivíduos operados. Alguns autores sustentam a hipótese que a presença do cristalino tem um papel protetor sobre a DMRI e a facectomia, associada à diminuição do pigmento macular, propiciaria o desenvolvimento e/ou progressão da doença⁽¹²⁹⁾⁽¹³⁰⁾.

Medidas preventivas intra e pós-operatórias como implante de lentes intraoculares com filtro para luz azul, uso de suplementos a base de luteína e zeaxantina e óculos de sol poderiam reduzir risco de desenvolvimento e/ou progressão a DMRI principalmente em indivíduos suscetíveis⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾.

Outros fatores como sexo, cor da pele, cor de íris, exposição solar e uso de antioxidantes não foram associados de forma significativa ao desenvolvimento ou tipo de DMRI no presente estudo, ao contrário de alguns relatos como o do AREDS nº 19(61), Tomany et al.⁽⁴⁷⁾ e Buch et al.⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, no estudo de Chakravarthy et al.⁽⁴¹⁾, estes fatores foram considerados de associação inconsistente em relação ao desenvolvimento de formas avançadas da doença.

Vale destacar que na análise discriminante realizada neste estudo, observou-se que entre as variáveis com significância estatística, a de maior influência no risco aumentado para DMRI foi o fator “antecedentes familiares”. Em seguida, foram os fatores idade, sedentarismo e, por fim, dislipidemia, uma vez que o fator DCV foi excluído desta análise. A correlação encontrada, de 0,351, é relativamente baixa, no entanto, na oportunidade da inclusão dos resultados do estudo molecular, é possível que se obtenha um valor maior e mais próximo do valor real.

Também é oportuno comentar que, embora os fatores de risco analisados isoladamente nem sempre resultem em associação significativa com a DMRI, é plausível considerar que sua somatória potencialize o desenvolvimento e/ou a progressão da doença, caracterizando a natureza complexa peculiar desta condição.

A caracterização da presente amostra com relação aos polimorfismos genéticos está sendo desenvolvida na Instituição, como parte do Projeto DMRI sob a responsabilidade de um grupo de estudo sobre fatores de risco da DMRI, e ao término do mesmo, a eventual correlação genótipo-fenótipo poderá contribuir para estabelecer um perfil mais completo da nossa população em relação aos fatores associados à DMRI.

De todo modo, no âmbito da saúde pública, frente à identificação de alguns fatores ambientais preponderantes para o desenvolvimento dessa condição em nosso meio, seria oportuno que os mesmos fossem considerados em programas específicos para prevenção da cegueira ou incluídos em outros programas preventivos, como os de orientações gerais para idosos, prevenção de DCV, combate ao tabagismo, etc., visto que são medidas simples, porém eficazes no sentido de retardar o aparecimento e(ou) reduzir os danos, prevenindo a cegueira, melhorando a qualidade de vida e minimizando o impacto da doença para os indivíduos afetados e suas famílias.



7- CONCLUSÃO

Considerando os fatores de risco associados ao desenvolvimento e à progressão da DMRI em uma população brasileira, verificou-se que idade, história familiar positiva, doença cardiovascular (DCV), dislipidemia e sedentarismo são os principais fatores de risco na amostra estudada. Entre esses fatores, indivíduos com antecedentes de DCV apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento da forma avançada da DMRI e a hipercolesterolemia foi predominante naqueles com DMRI inicial.

Quanto ao tipo de DMRI, mais de 70% dos afetados tinham a forma avançada da doença e 52% deles tinham VSN (19%) ou cegueira (33%), determinando um aumento, estimado em torno de 10 vezes, para o risco de ocorrência de deficiência visual entre esses pacientes.

Fatores como sexo, cor da pele, cor de íris, índice de massa corpórea, hipertensão arterial, diabetes e catarata/cirurgia de catarata não tiveram diferença significativa no desenvolvimento ou no tipo de DMRI.

Hábitos como tipo de alimentação, uso de antioxidantes, etilismo, tabagismo e exposição solar não foram associados de forma significativa ao desenvolvimento ou no tipo de DMRI.

Com relação aos antecedentes familiares, tendo em vista que a DMRI é uma condição complexa com forte componente genético e claramente relacionada à idade, seria esperado que se desenvolvesse em indivíduos mais jovens com história familiar positiva. Sendo assim, como medida preventiva, membros dessas famílias devem ser informados sobre a ocorrência da doença, a importância de realizarem exame oftalmológico periódico e eventuais medidas preventivas.

A DCV e a DMRI na forma avançada aparentemente apresentam vários fatores de risco em comum e poderiam ser prevenidas conjuntamente por meio de programas de promoção da saúde do idoso envolvendo combate a fatores como hipertensão arterial, diabetes, obesidade (alto IMC), tabagismo, etilismo e maus hábitos alimentares, embora isoladamente não fossem estatisticamente significativos no presente estudo.



8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980 jun;24(Suppl):335-610.
- 2- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1995 out;102(10):1450-60.
- 3- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang G-H. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 2002 out;109(10):1767-79.
- 4- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1987 abr;31(5):291-306.
- 5- American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous, 2009-2010.* San Francisco, Calif: American Academy of Ophthalmology; 2009 cap 4, p 60-89.
- 6- Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002 jun;13(3):171-5.
- 7- Edwards AO, Malek G. Molecular genetics of AMD and current animal models. *Angiogenesis.* 2007;10(2):119-32.
- 8- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.* 2003 jun;48(3):257-93.
- 9- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005 abr 15;308(5720):385-9.

- 10- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum. Mol. Genet.* 2005 nov 1;14(21):3227-36.
- 11- Francis PJ, Zhang H, Dewan A, Hoh J, Klein ML. Joint effects of polymorphisms in the HTRA1, LOC387715/ARMS2, and CFH genes on AMD in a Caucasian population. *Mol. Vis.* 2008;14:1395-400.
- 12- Wong IYH, Koo SCY, Chan CWN. Prevention of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2011 fev;31(1):73-82.
- 13- Augustin AJ, Scholl S, Kirchhof J. Treatment of neovascular age-related macular degeneration: Current therapies. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:175-82.
- 14- Smiddy WE. Economic implications of current age-related macular degeneration treatments. *Ophthalmology.* 2009 mar;116(3):481-7.
- 15- Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch. Ophthalmol.* 2009 abr;127(4):533-40.
- 16- Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep.* 2006 jun;58(3):353-63.
- 17- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2001 out;108(10):1893–900; discussion 1900-1.
- 18- Rovner BW, Casten RJ. Activity loss and depression in age-related macular degeneration. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002 jun;10(3):305-10.
- 19- The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004 abr 1;122(4):564–72.

- 20- Medina NH. Epidemiologia do envelhecimento: estudo oftalmológico populacional de idosos [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
- 21- Oguido APMT, Casella AMB, Matsuo T, Ramos Filho EH de F, Berbel R, Silva RMA. Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants and their descendants living in Londrina (PR) - Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2008 jun;71(3):375-80.
- 22- Martidis A, Tennant MT. Age-related macular degeneration. In: Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology.* 2o ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004 cap 125, p. 925-932.
- 23- Coscas G. [Age related macular degeneration and subretinal neovessels. Primary cause of acquired blindness in adults in France]. *Rev Prat.* 1991 nov 1;41(23):2320-2.
- 24- Soubrane G, Coscas G, Souied E. DMRI Degeneração Macular Relacionada à Idade. Rio de Janeiro, RJ. Eds. Cultura Médica e Guanabara Koogan; 2009 p. 1-87.
- 25- Sarks J, Tang K, Killingsworth M, Arnold J, Sarks S. Development of atrophy of the retinal pigment epithelium around disciform scars. *Br J Ophthalmol.* 2006 abr;90(4):442-6.
- 26- McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, Lutty GA. Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002 jun;43(6):1986-93.
- 27- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology.* 1991 jul;98(7):1128-34.
- 28- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995 abr;39(5):367-74.

- 29- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2004 mar;137(3):486-95.
- 30- Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1984 nov;102(11):1640-2.
- 31- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992 jun;99(6):933-43.
- 32- 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 ago 15;142(4):404—9.
- 33- Khanifar AA, Koreishi AF, Izatt JA, Toth CA. Drusen ultrastructure imaging with spectral domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008 nov;115(11):1883-90.
- 34- 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 out;119(10):1417—36.
- 35- Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch. Ophthalmol.* 2005 nov; 123(11):1484-98.
- 36- Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology.* 2006 fev;113(2):260-6.
- 37- American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous, 2009-2010.* San Francisco, Calif: American Academy of Ophthalmology; 2009 cap 2, p 19-25.

- 38- Chong EW-T, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2009 maio;127(5):674-80.
- 39- Ryu E, Fridley BL, Tosakulwong N, Bailey KR, Edwards AO. Genome-wide association analyses of genetic, phenotypic, and environmental risks in the age-related eye disease study. *Mol. Vis.* 2010;16:2811-21.
- 40- 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 dez;107(12):2224-32.
- 41- 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.
- 42- Dong LM, Stark WJ, Jefferys JL, Al-Hazzaa S, Bressler SB, Solomon SD, et al. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. *Arch. Ophthalmol.* 2009 nov;127(11):1412-9.
- 43- Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology.* 2009 fev;116(2):297-303.
- 44- Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol.* 1999 jun;6(2):125-43.
- 45- Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SECM, Graydon R, Fletcher AE, Chan W, et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008 jun;115(6):1046-52.e2.
- 46- Wong TY. Age-related macular degeneration and cardiovascular disease in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am. J. Ophthalmol.* 2009 set;148(3):327-9.

- 47- Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004 jul;111(7):1280-7.
- 48- Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 ago;83(4):409-18.
- 49- 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.
- 50- Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006 mar;113(3):373-80.
- 51- Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:109-15; discussion 115-7.
- 52- Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am. J. Hum. Genet*. 2006 maio;78(5):852-64.
- 53- Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy : A twin study. *Ophthalmology*. 2002 abr;109(4):730-6.
- 54- Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology*. 1996 out;103(10):1546-54.
- 55- Klein R, Klein BEK, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch. Ophthalmol*. 2002 nov;120(11):1551-8.

- 56- Smith BT, Belani S, Ho AC. Light energy, cataract surgery, and progression of age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005 jun;16(3):166-9.
- 57- Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am. J. Epidemiol*. 1983 ago;118(2):213-27.
- 58- Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol*. 2007 ago;125(8):1089-95.
- 59- Cano M, Thimmalappula R, Fujihara M, Nagai N, Sporn M, Wang AL, et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. *Vision Res*. 2010 mar 31;50(7):652-64.
- 60- Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch. Ophthalmol*. 2007 jan;125(1):55-62.
- 61- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd. 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 abr;112(4):533-9.
- 62- Tan JSL, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007 jun;114(6):1143-50.
- 63- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003 jun;110(6):1273-80.
- 64- Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L, et al. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2006 jan;113(1):29-35.

- 65- Chong EW-T, 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 jun;126(6):826-33.
- 66- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet.* 2006 abr;38(4):458-62.
- 67- McKay GJ, Dasari S, Patterson CC, Chakravarthy U, Silvestri G. Complement component 3: an assessment of association with AMD and analysis of gene-gene and gene-environment interactions in a Northern Irish cohort. *Mol. Vis.* 2010;16:194-9.
- 68- Thakkestian A, McKay GJ, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, Silvestri G, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Complement Component 3 and Age-related Macular Degeneration: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 maio 16 [citado 2011 maio 20];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576320>.
- 69- Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005 abr 15;308(5720):421-4.
- 70- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005 abr 15;308(5720):419-21.
- 71- Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol. Vis.* 2010;16:1958-81.
- 72- Tang N-P, Zhou B, Wang B, Yu R-B. HTRA1 promoter polymorphism and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2009 out;19(10):740-5.

- 73- Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*. 2006 nov 10;314(5801):992-3.
- 74- Wang JJ, Ross RJ, Tuo J, Burlutsky G, Tan AG, Chan C-C, et al. The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. *Ophthalmology*. 2008 abr;115(4):693-9.
- 75- Pham TQ, Rochtchina E, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Sunlight-related factors and the 10-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009 abr;16(2):136-41.
- 76- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2001 nov;20(6):705-32.
- 77- Chong EW-T, 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 abr;145(4):707-15.
- 78- American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous, 2009-2010*. San Francisco, Calif: American Academy of Ophthalmology; 2009 cap 1, p 7-18.
- 79- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am. J. Ophthalmol*. 2002 set;134(3):411-31.
- 80- Campochiaro PA. Ocular neovascularisation and excessive vascular permeability. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 set;4(9):1395-402.
- 81- Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp. Eye Res*. 2005 maio;80(5):595-606.

- 82- Wiktorowska-Owczarek A, Nowak JZ. [Pathogenesis and prophylaxis of AMD: focus on oxidative stress and antioxidants]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2010;64:333-43.
- 83- Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2000; Setembro;45(2):115-34.
- 84- Roehlecke C, Schaller A, Knels L, Funk RHW. The influence of sublethal blue light exposure on human RPE cells. *Mol. Vis*. 2009;15:1929-38.
- 85- Khandhadia S, Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e34.
- 86- Coleman HR, Chan C-C, Ferris FL 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2008 nov 22;372(9652):1835-45.
- 87- Carvalho KM de, Monteiro GBM, Isaac CR, Shiroma LO, Amaral MS. Causes of low vision and use of optical aids in the elderly. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 ago;59(4):157-60.
- 88- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 maio 17;102(20):7227-32.
- 89- Kuehn BM. Gene discovery provides clues to cause of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2005 abr 20;293(15):1841-5.
- 90- Bok D. Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 maio 17;102(20):7053-4.

- 91- Hageman GS, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, et al. Extended haplotypes in the complement factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) family of genes protect against age-related macular degeneration: characterization, ethnic distribution and evolutionary implications. *Ann. Med.* 2006;38(8):592-604.
- 92- Tuo J, Ross RJ, Reed GF, Yan Q, Wang JJ, Bojanowski CM, et al. The HtrA1 promoter polymorphism, smoking, and age-related macular degeneration in multiple case-control samples. *Ophthalmology.* 2008 nov;115(11):1891-8.
- 93- Kawasaki R, Wang JJ, Ji G-jin, Taylor B, Oizumi T, Daimon M, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. *Ophthalmology.* 2008 ago; 115(8):1376-81, 1381.e1-2.
- 94- Gupta SK, Murthy GVS, Morrison N, Price GM, Dherani M, John N, et al. Prevalence of early and late age-related macular degeneration in a rural population in northern India: the INDEYE feasibility study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007 mar;48(3):1007-11.
- 95- Uka J, Tamura H, Kobayashi T, Yamane K, Kawakami H, Minamoto A, et al. No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 2006 dez;26(9):985-7.
- 96- Chen LJ, Liu DTL, Tam POS, Chan WM, Liu K, Chong KKL, et al. Association of complement factor H polymorphisms with exudative age-related macular degeneration. *Mol. Vis.* 2006;12:1536-42.
- 97- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1998 abr;116(4):514-20.

- 98- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2001 out;108(10):1893-900; discussion 1900-1.
- 99- Berdeaux GH, Nordmann J-P, Colin E, Arnould B. Vision-related quality of life in patients suffering from age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2005 fev;139(2):271-9.
- 100- Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:173-84; discussion 184-6.
- 101- Marx J. Genetics. A clearer view of macular degeneration. *Science*. 2006 mar 24;311(5768):1704-5.
- 102- Souto AC, Maricato JT, Denapoli PMA, Sallum JMF, Han SW. [Comparison of anti-angiogenic effect in vitro between ranibizumab and bevacizumab]. *Arq Bras Oftalmol*. 2011 out;74(5):338-42.
- 103- Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009 out;116(10 Suppl):S15-23.
- 104- Bressler SB. Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 out;116(10 Suppl):S1-7.
- 105- Hubschman JP, Reddy S, Schwartz SD. Age-related macular degeneration: experimental and emerging treatments. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:167-74.
- 106- Russell SR, Hudson HL, Jerdan JA. Anecortave acetate for the treatment of exudative age-related macular degeneration--a review of clinical outcomes. *Surv Ophthalmol*. 2007 jan;52 Suppl 1:S79--90.

- 107- Campochiaro PA. Gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Hum. Gene Ther.* 2011 maio;22(5):523-9.
- 108- Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2009;223(6):401-10.
- 109- Downs K, Zacks DN, Caruso R, Karoukis AJ, Branham K, Yashar BM, et al. Molecular testing for hereditary retinal disease as part of clinical care. *Arch. Ophthalmol.* 2007 fev;125(2):252-8.
- 110- Maylahn C, Gohdes DM, Balamurugan A, Larsen BA. Age-related Eye Diseases: An Emerging Challenge for Public Health Professionals. *Prev Chronic Dis.* 2(3).
- 111- Guedes DP, Guedes JE. Physical activity, cardiorespiratory fitness, dietary content, and risk factors that cause a predisposition towards cardiovascular disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2001 set;77(3):243-57.
- 112- World Health Organization. In: *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*, 10th revised edition. Geneva: WHO, 1992.
- 113- Caputo M, Zirpoli H, Di Benedetto R, De Nadai K, Tecce MF. Perspectives of choroidal neovascularization therapy. *Curr Drug Targets.* 2011 fev;12(2):234-42.
- 114- Covert D, Berdeaux G, Mitchell J, Bradley C, Barnes R. Quality of life and health economic assessments of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2007 jan;52 Suppl 1:S20-5.
- 115- Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2007 fev;114(2):253-62.
- 116- Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen S-J, Jonas JB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2010 maio;117(5):921-7.

117- Shahid H, Khan JC, Cipriani V, Sepp T, Matharu BK, Bunce C, et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *The British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2011 ago 23 [citado 2011 nov 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865200>.

118- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch. Ophthalmol.* 1998 dez;116(12):1646-51.

119- Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling The Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Epidemiol.* 2001 ago 1;154(3):207-11.

120- Ho L, van Leeuwen R, Witteman JCM, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch. Ophthalmol.* 2011 jun;129(6):758-66.

121- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AWP, et al. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2008 fev;145(2):308-16.

122- Conceição Ferreira CC da, Peixoto M do RG, Barbosa MA, Silveira EA. Prevalence of cardiovascular risk factors in elderly individuals treated in the Brazilian Public Health System in Goiânia. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010 out; 95(5):621-8.

123- Knudtson MD, Klein R, Klein BEK. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2006 dez;90(12):1461-3.

124- Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2006 jan;90(1):75-80.

125- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2006 jan;141(1):79-87.

126- 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 set;19(9):935-44.

127- Boekhoorn SS, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. Alcohol consumption and risk of aging macula disorder in a general population: the Rotterdam Study. *Arch. Ophthalmol.* 2008 jun;126(6):834-9.

128- Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 1998 maio;105(5):789-94.

129- Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2006 nov;113(11):2020-5.

130- Wegner A, Khoramnia R. Cataract is a self-defence reaction to protect the retina from oxidative damage. *Med. Hypotheses.* 2011 maio;76(5):741-4.

131- Nolan JM, O'Reilly P, Loughman J, Stack J, Loane E, Connolly E, et al. Augmentation of macular pigment following implantation of blue light-filtering intraocular lenses at the time of cataract surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009 out;50(10):4777-85.

<http://www.who.int>

<http://tabnet.datasus.gov.br>

<http://www.portal.anvisa.gov.br>

<http://www.censo2010.ibge.gov.br/index.php>



9- ANEXOS

Parecer do CEP (nº 881/2007)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 28/04/09.
(PARECER CEP: Nº 881/2007)

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “CONTRIBUIÇÃO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO PRÉ E PÓS-TESTE MOLECULAR NA PREVENÇÃO DA CEGUEIRA EM FAMÍLIAS COM DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Priscila Hae Hyun Rim

II - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que altera o resumo, os itens 2, 3, e 4 dos objetivos, sujeitos e métodos e o título para “**GENÉTICA E PREVENÇÃO DA CEGUEIRA: ESTUDO DOS FATORES DE RISCO QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA**”, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III - DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de abril de 2009.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

Modelo do termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: “Prevenção da cegueira associada à degeneração macular relacionada à idade: estudo dos fatores de risco em uma população brasileira”

Responsável pela pesquisa: Dra. Priscila Hae Hyun Rim

Prezado(a) paciente:

A degeneração macular relacionada à idade é uma condição causada por fatores hereditários e ambientais, podendo levar a baixa acuidade visual em pessoas com mais de 50 anos. Componentes genéticos são frequentemente associados com a doença e podem explicar os distúrbios oculares observados. Nós estamos convidando o(a) senhor(a) para participar de uma pesquisa que poderá identificar se você tem alguma alteração ou predisposição genética para desenvolver doenças no olho associadas à degeneração macular relacionada à idade. Para isso, uma pequena quantidade de sangue será colhida, no dia de hoje ou se preferir no próximo retorno, para estudarmos se estão presentes ou não em seu organismo, fatores genéticos associados a essa doença.

A participação nessa pesquisa é **VOLUNTÁRIA** e seu nome (nome do paciente) vai ficar em segredo (por meio de codificação numérica) e anonimato; não aparecerá nos resultados da pesquisa, não havendo, assim, possibilidade de ser identificado (mantendo total privacidade). O(A) senhor(a) (ou paciente sob sua responsabilidade legal) não é obrigado(a) a participar dessa pesquisa e o seu tratamento será feito da mesma maneira, inclusive se não concordar em participar.

O objetivo é determinar quais os genes e os fatores ambientais mais comumente envolvidos na degeneração macular relacionada à idade e oferecer informação e orientação aos pacientes e familiares, indicando os melhores tratamentos e formas de prevenção existentes atualmente.

Qualquer dúvida entre em contato com:

Dra. Priscila Hae H. Rim - tel: (19) 3521-7380 - Comitê de Ética em Pesquisa:

Dra. Antonia Paula M. de Faria - tel: (19) 3521-7901 - Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Cid. Universitária "Zeferino Vaz"

Campinas-SP-Brasi-CEP:13083-970

Telefone: (19) 3521-8936

Obrigada pela atenção.

Concordo em participar do trabalho intitulado: **“Prevenção da cegueira associada à degeneração macular relacionada à idade: estudo dos fatores de risco em uma população brasileira”**

Li as informações do estudo no texto a mim apresentado e entendi o seu objetivo. Estou ciente de que a minha participação no estudo é completamente voluntária. Autorizo que os dados referentes à minha história clínica, as iniciais de meu nome e os dados obtidos sejam utilizados para serem publicados.

Nome: _____ RG: _____

Nome (responsável): _____

Grau de parentesco: _____ RG: _____

Campinas, ____ / ____ /20 ____

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Modelo do questionário aplicado:

Questionário sobre fatores de risco ambientais do estudo:

**“Prevenção da cegueira associada à degeneração macular relacionada à idade:
estudo dos fatores de risco em uma população brasileira”**

NOME: _____ HC _____

DN: ____ / ____ / ____ TEL: _____ PROC _____

END: _____

BAIRRO _____ CEP _____ CID/UF _____

1- IDADE: _____ 1 50-59 2 60-69 3 70-79 4 >80

2- SEXO: 1 F 2 M

3- QUEIXA(S): 1 BAV súbita OD 6 BAV súbita OE
2 BAV progressiva OD 7 BAV prog OE
3 escotoma(s) central(is) OD 8 escotoma(s) central(is) OE
4 escotoma(s) paracentral(is) 9 escotoma(s) paracentral(is) OE
5 metamorfopsia OD 10 metamorfopsia OE
11 outro(s) _____

4- AF de DMRI: 0 NÃO 3 SIM, irmãos
1 SIM, pai 4 SIM, avô(s)/avó(s)
2 SIM, mãe 5 outro(s) _____

5- PROFISSÃO _____

6- EXPOSIÇÃO SOLAR (em média de 20 anos na vida adulta, ≥ 6 hs diárias):

0 NÃO 1 SIM

7- COR DA PELE (o indivíduo se considera como tendo a cor da pele):

1 branca 2 parda 3 negra 4 amarela

8- COR DA ÍRIS:

1 clara 2 média 3 escura

9- UTILIZAÇÃO DE ÓCULOS c/UV ou CHAPÉU:

0 NÃO 1 SIM

10- VÍCIO REFRACTIONAL ($>1D$):

0 NÃO 1 miopia 2 hipermetropia 3 astigmatismo

11- DOENÇAS SISTÊMICAS:

0 NÃO

1 HAS (sist. ≥ 160 mmHg/diast. ≥ 95 mmHg) 6 AVC

2 diabetes (glicemia ≥ 110 mg/dL, uso de insulina) 7 câncer de pele

3 diabetes (glicemia ≥ 110 mg/dL, uso de hipoglicemiantes orais) 8 artrite reumatoide

4 diabetes (glicemia ≥ 110 mg/dL, controle com dieta) 9 tireoidopatias

5 angina 10 artrose

11 outra(s) _____

12- CATARATA:

0 NÃO 1 SIM, OD 2 SIM, OE 3 OD operado 4 OE operado

13- OUTRAS DOENÇAS OCULARES:

0 NÃO 5 glaucoma OD
1 uveíte OD 6 glaucoma OE
2 uveíte OE 7 pterígio OD
3 DR OD 8 pterígio OE
4 DR OE 9 outra(S) _____

14- COLESTEROL TOTAL ALTO

0 NÃO 1 SIM _____ HDL _____

15- TRIGLICÉRIDES ALTO:

0 NÃO 1 SIM _____

16- MEDICAÇÃO UTILIZADA (pelo menos por 5 anos):

0 NÃO 8 hormônio de tireoide
1 insulina 9 estrógeno
2 diurético 10 progesterona
3 betabloqueador 11 hipolipêmico
4 bloqueador de cálcio 12 hipoglicemiante oral
5 aspirina 13 inib ECA
6 antiácido 14 antia-arritmico
7 antiinflamatório 15 outra(s) _____

