

Maria da Luz Beja Cachulo Damasceno

# PREVALÊNCIA DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE NA POPULAÇÃO PORTUGUESA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS. A CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE MIRA E LOUSÃ.

Tese de doutoramento do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, orientada pelo Professor Doutor Rufino Martins da Silva e co-orientada pelo Professor Doutor Joaquim Neto Murta, apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Maria da Luz Beja Cachulo Damasceno

**Prevalência da Degenerescência Macular da Idade na população portuguesa e fatores de risco associados. A contribuição do Estudo Epidemiológico de Mira e Lousã.**

•

**Prevalence of Age Related Macular Degeneration in the portuguese population and associated risk factors. The contribution of the Epidemiologic Study of Mira and Lousã.**



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tese de doutoramento do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, orientada pelo Professor Doutor Rufino Martins da Silva e co-orientada pelo Professor Doutor Joaquim Neto Murta, apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra

Setembro de 2016







Trabalho realizado no Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), na Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), no Centro de Saúde de Mira e nas Unidades de Saúde Familiar da Serra da Lousã e de Trevim-Sol.



Aos meus pais

Ao João

Às minhas filhas, Inês e Madalena



# AGRADECIMENTOS

Depois da feitura desta tese, é com entusiasmo e alguma apreensão, a que me obrigo por dever de reconhecimento, assinalar e tecer os agradecimentos às personalidades que tanto me apoiaram e incentivaram neste trabalho de investigação e pesquisa. Se peca talvez por tardio, também por minha culpa, igualmente se fundamenta por algumas razões circunstanciais da vida, graves e inquietantes, que perturbaram a minha capacidade de estudo e reflexão durante um largo período de tempo. Não fora isso e a empreitada a que me propus teria, certamente, brotado mais cedo.

Registo assim como essenciais o apoio e auxílio dos meus queridos Professores.

Ao Professor Doutor José Guilherme Cunha-Vaz, professor catedrático jubilado e o primeiro que considerou possível a apresentação desta tarefa, que no início julguei inacessível. A ele devo o incentivo, a motivação e sobretudo os ensinamentos para prever e prover a este trabalho. Bem haja pela sua amizade, disponibilidade e frontalidade que sempre me desvaneceram.

Ao Professor Doutor Joaquim Neto Murta, professor catedrático que substituiu o primeiro e que, não obstante as suas preenchedíssimas ocupações pedagógicas, científicas e profissionais manifestou sempre a maior disponibilidade e empenho no meu trabalho, proporcionando-me as condições para o desenvolver e orientando o meu percurso que tenho tido sob a sua superior orientação.

Ao Professor Doutor José Rui Faria de Abreu, professor e amigo. É com imensa emoção e eterna saudade que o recordo, pelos seus conselhos científicos, pelo seu convívio fraterno, pela sua elevadíssima consciência moral, que me moldaram profissionalmente e que me fazem recordá-lo como exemplo que gostaria de imitar. Nunca o esquecerei!

Ao Professor Doutor Rufino Martins da Silva, professor e meu orientador de tese, que numa atitude de grande e continuada partilha e proximidade me transmitiu com a maior lhanza os seus ensinamentos científicos preciosos, e me garantiu neste percurso que já tem alguns anos facilidades que não esqueço e que me facilitaram a árdua tarefa na produção desta simples obra.

Um agradecimento a todos os Especialistas e Internos do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), em particular ao João Figueira e Isabel Pires, meus colegas, amigos e companheiros destas e outras lides, ao João Pedro Marques, à Inês Laíns, ao José Costa e ao Miguel Raimundo, a ajuda e colaboração indispensáveis para a realização deste projeto.

A todos os funcionários, aos técnicos e aos enfermeiros do CRIO do CHUC, da AIBILI e dos Centros de Saúde de Mira e Lousã, particularizando os dois últimos e respetivamente, na pessoa do Dr. António Vieira e do Dr. João Rodrigues, agradeço a sua colaboração, amizade e

compreensão. Uma palavra de agradecimento especial para a Enfermeira Fátima Canais e para a Gabriela Figueiredo pela amizade e carinho de todos os dias. Agradeço igualmente à Doutora Luísa Ribeiro, Diretora do Centro de Ensaios Clínicos da AIBILI, sem a sua ajuda este trabalho não teria sido possível.

Quero expressar ainda o meu agradecimento à Dra. Patrícia Barreto da AIBILI, à Doutora Sandrina Nunes, ao Dr. Miguel Costa e à Dra. Dalila Alves do Coimbra Coordinating Centre for Clinical Research (4C) pela sua disponibilidade e colaboração na realização deste trabalho.

À minha amiga Carla Gonçalves agradeço a minúncia que dedicou à revisão desta obra.

À Catarina Neves agradeço a imprescindível ajuda na elaboração deste trabalho.

Aos meus familiares e amigos agradeço a paciência, a compreensão pelas ausências em momentos de convívio, o seu carinho, amor e amizade incondicionais. Sem o seu apoio não teria certamente realizado este trabalho.

# ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ÍNDICE DE TABELAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
SIGLAS E ABREVIATURAS .....	9
SUMÁRIO.....	11
SUMMARY .....	13
INTRODUÇÃO .....	15
CAPÍTULO 1	
DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE .....	17
1.1. Introdução .....	17
1.2. O processo de envelhecimento .....	18
1.2.1. Envelhecimento da retina neuro-sensorial.....	19
1.2.2. Envelhecimento do epitélio pigmentado da retina .....	20
1.2.3. Envelhecimento da membrana de Bruch .....	23
1.3. Envelhecimento e DMI.....	25
1.4. História natural, manifestações e achados clínicos da DMI.....	26
1.5. Fatores de risco de desenvolvimento e progressão da DMI.....	30
1.6. Modalidades de imagem para o rastreo e diagnóstico da DMI .....	31
1.6.1. Modalidades de imagem para o rastreo da DMI .....	32
1.6.2. Modalidades de imagem para o diagnóstico da DMI precoce e tardia.....	32
1.7. Estratégias preventivas e tratamento .....	33
CAPÍTULO 2	
SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO PARA A DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE .....	35
2.1. Introdução .....	35
2.2. Classificações .....	36
2.2.1. Sistema de <i>grading</i> de Wisconsin para a MRI .....	38
2.2.1.1. Avaliação das características dos <i>drusen</i> .....	39
2.2.1.2. Outras características de DMI avaliadas.....	42
2.2.2. Classificação internacional e sistema de <i>grading</i> para a MRI e a DMI .....	43
2.2.2.1. Avaliação das características dos <i>drusen</i> .....	46
2.2.2.2. Classificação das anomalias pigmentares.....	47
2.2.2.3. Classificação da atrofia geográfica.....	48
2.2.2.4. Classificação das lesões neovasculares .....	49
2.2.3. Escala de gravidade da DMI usada no estudo AREDS .....	51
2.2.4. Classificação clínica para a DMI.....	56
2.2.5. Harmonização da classificação da DMI pelo Consórcio dos Três Continentes.....	60

## CAPÍTULO 3

EPIDEMIOLOGIA DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE.....	65
3.1. Prevalência da DMI .....	65
3.1.1. Prevalência da DMI tardia na população branca dos países desenvolvidos .....	65
3.1.2. Prevalência da DMI tardia em outros grupos étnicos .....	68
3.1.3. Prevalência da DMI precoce .....	70
3.2. Incidência e progressão das lesões da DMI .....	71
3.2.1. Incidência da DMI na raça branca .....	71
3.2.2. Progressão da DMI .....	73
3.3. Impacto individual e socioeconómico da doença.....	74
3.3.1. Impacto individual da DMI.....	74
3.3.1.1. Mortalidade .....	74
3.3.1.2. Saúde Mental, qualidade de vida e bem-estar .....	75
3.3.1.3. Quedas e incapacidade funcional .....	75
3.3.1.4. Condução e independência.....	76
3.3.2. Impacto socioeconómico da DMI.....	76
3.4. Fatores de risco para a DMI.....	77
3.4.1. Demográficos .....	77
3.4.1.1. Idade.....	77
3.4.1.2. Sexo .....	77
3.4.1.3. Etnia.....	78
3.4.1.4. Geografia.....	79
3.4.1.5. Fatores socioeconómicos.....	79
3.4.2. Características individuais.....	80
3.4.2.1. Coloração do cabelo e sensibilidade cutânea ao sol .....	80
3.4.2.2. Coloração da íris .....	81
3.4.2.3. Erro refrativo e comprimento axial .....	81
3.4.3. Fatores de risco sistémicos.....	82
3.4.3.1. Doença cardiovascular .....	83
3.4.3.2. Tensão arterial .....	83
3.4.3.3. Aterosclerose .....	84
3.4.3.4. Lípidos séricos e marcadores inflamatórios.....	84
3.4.3.5. Acidente vascular cerebral.....	85
3.4.3.6. Índice de massa corporal .....	85
3.4.3.7. Hiperglicémia e diabetes.....	86
3.4.3.8. Outras doenças crónicas .....	86
3.4.4. Fatores de risco modificáveis: estilo e hábitos de vida .....	87
3.4.4.1. Tabagismo .....	87
3.4.4.2. Micronutrientes, dieta e consumo de álcool .....	88
3.4.4.3. Exposição à luz solar .....	93
3.4.4.4. Cirurgia de catarata .....	94
3.4.5. Fatores de risco genéticos.....	95
3.4.5.1. Fator H do complemento (CFH).....	95
3.4.5.2. Fator B (FB) e componente 2 do complemento (C2).....	96

3.4.5.3. Componente 3 do complemento (C3).....	96
3.4.5.4. LOC387715/ARMS2 e HTRA1 .....	97
CAPÍTULO 4 .....	99
ESTIMATIVA DA PREVALÊNCIA DA DMI EM PORTUGAL E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM DUAS POPULAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DIFERENTE (POPULAÇÃO COSTEIRA VERSUS POPULAÇÃO DO INTERIOR) .....	99
4.1. Introdução .....	99
4.2. Objetivos .....	102
4.3. Métodos .....	102
4.3.1. Desenho do estudo e população .....	102
4.3.2. Exame oftalmológico.....	104
4.3.3. Grading das fotografias a cores do fundo ocular .....	104
4.3.4. RetmarkerAMD Research .....	105
4.3.5. Definição dos estadios da DMI .....	107
4.3.6. Recolha de dados .....	108
4.3.7. Processamento dos dados nutricionais .....	109
4.3.8. Modelo de adesão à dieta Mediterrânica.....	109
4.3.9. Análise estatística .....	109
4.4. Resultados.....	111
4.4.1. População de estudo.....	111
4.4.2. Prevalência da DMI .....	115
4.4.3. Análise univariada e multivariada .....	116
4.4.3.1. DMI precoce.....	121
4.4.3.2. DMI tardia .....	121
4.4.4. População do estudo nutricional e de estilos de vida .....	122
4.4.5. Avaliação da adesão à dieta Mediterrânica e grupos alimentares específicos.....	123
4.4.6. Análise exploratória de micronutrientes .....	124
4.5. Discussão.....	124
CONCLUSÕES .....	145
BIBLIOGRAFIA.....	147



# ÍNDICE DE TABELAS

## CAPÍTULO 1

### DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

Tabela 1.1. Escala de gravidade de 5 níveis e cálculo de risco de desenvolvimento de DMI tardia (AREDS) .....	29
---	----

## CAPÍTULO 2

### SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO PARA A DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

Tabela 2.1. Principais estudos epidemiológicos na área da DMI até 1995 .....	37
Tabela 2.2. Diferenças na classificação dos <i>drusen</i> entre o WARMGS e o ICGS-ARM/AMD....	51
Tabela 2.3. Escala de gravidade de 9 níveis para a DMI, utilizada no AREDS.....	54
Tabela 2.4. Classificação AREDS para a DMI .....	56
Tabela 2.5. Classificação Clínica para a DMI ( <i>Macular Research Classification Committee</i> )....	59
Tabela 2.6. Definição das lesões de DMI usadas globalmente nos 4 estudos avaliados pelo Consórcio dos Três Continentes .....	61
Tabela 2.7. Escala de gravidade para a DMI do Consórcio dos Três Continentes.....	62
Tabela 2.8. Prevalência da DMI precoce e tardia, ajustada à idade e ao gênero, nos 4 estudos populacionais, utilizando as definições originais de cada centro de leitura e as definições criadas pelo Consórcio dos Três Continentes para a DMI .....	62

## CAPÍTULO 3

### EPIDEMIOLOGIA DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

Tabela 3.1. Prevalência da DMI tardia na raça branca dos países industrializados .....	67
Tabela 3.2. Prevalência da DMI tardia em outros grupos étnicos dos EUA .....	68
Tabela 3.3. Prevalência da DMI tardia em outros países.....	69

## CAPÍTULO 4

### ESTIMATIVA DA PREVALÊNCIA DA DMI EM PORTUGAL E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM DUAS POPULAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DIFERENTE (POPULAÇÃO COSTEIRA *VERSUS* POPULAÇÃO DO INTERIOR)

Tabela 4.1. Definição dos estadios de DMI.....	107
Tabela 4.2. Características demográficas das populações de estudo, incluídas no <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal .....	113
Tabela 4.3. Distribuição da população de estudo, por unidade de cuidados de saúde, de acordo com o sexo e categorias de idade, no <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal .....	114
Tabela 4.4. População $\geq$ 55 anos de Mira (vila costeira) e Lousã (vila do interior) de acordo com a estimativa da população residente em 2011, calculada através do Censos 2011 e disponibilizada pelo Instituto Nacional de Estatística.....	114
Tabela 4.5. Taxas de prevalência das formas precoce e tardia de DMI, para as duas populações e população total, por sexo; <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal.....	117
Tabela 4.6. Prevalências das formas precoce e tardia de DMI, estratificadas por idade e sexo, na população total, população costeira e do interior; <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal.....	118
Tabela 4.7. Análise univariada dos diferentes fatores de risco para DMI precoce e tardia, por subpopulação; <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal .....	119
Tabela 4.8. Análise multivariada para a DMI precoce e tardia, por subpopulação; <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal .....	120
Tabela 4.9. Caracterização da amostra populacional (n=883) incluída no estudo nutricional do <i>Coimbra Eye Study</i> – características demográficas, nível educacional, biometria, estilo de vida e comorbilidades .....	122
Tabela 4.10. Percentagem de indivíduos com consumo de grupos de alimentos benéficos (verduras, legumes, frutas, cereais, peixe, proporção de lipídios monoinsaturados e saturados e consumo moderado de álcool) e de grupos de alimentos prejudiciais (carne e produtos lácteos) acima e abaixo da mediana, tendo em conta o sexo; <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal ..	123
Tabela 4.11. Percentagem de indivíduos com consumo de micronutrientes acima do segundo tercil em comparação com o primeiro tercil; <i>Coimbra Eye Study</i> , Portugal .....	124

# ÍNDICE DE FIGURAS

## CAPÍTULO 1

### DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

Figura 1.1. As lesões características da DMI.....	28
---	----

## CAPÍTULO 2

### SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO PARA A DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

Figura 2.1. A) Grelhas que definem os 9 subcampos maculares; B) Ferramentas de medição do tamanho e da área ocupada pelas lesões (WARMGS).....	39
--	----

Figura 2.2. Grelha <i>standard</i> para a classificação da MRI (ICGS-ARM/AMD) .....	45
---	----

Figura 2.3. Círculos <i>standard</i> para a classificação da MRI (ICGS-ARM/AMD). .....	45
--	----

Figura 2.4. Grelha usada no AREDS sobreposta a uma fotografia do fundo ocular de um olho esquerdo sem sinais de DMI. ....	53
---	----

Figura 2.5. Grelha e círculos <i>standard</i> usados para avaliar o tamanho, área e localização das lesões (AREDS).....	53
---	----

Figura 2.6. Retinografia de um olho com <i>drusen</i> pequenos e intermédios (Classificação Clínica para a DMI).....	57
--	----

Figura 2.7. <i>Drusen</i> de tamanho intermédio e grande na Classificação Clínica para a DMI.....	58
---	----

## CAPÍTULO 4

### ESTIMATIVA DA PREVALÊNCIA DA DMI EM PORTUGAL E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM DUAS POPULAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DIFERENTE (POPULAÇÃO COSTEIRA *VERSUS* POPULAÇÃO DO INTERIOR)

Figura 4.1. Visualizam-se a <i>grelha standard</i> utilizada na ICGS-ARM/AMD, sobreposta à imagem a cores do fundo ocular, assim como os círculos predefinidos ou o sistema de desenho livre, com um código de cores também predefinido. ....	106
---	-----

Figura 4.2. <i>Print screen</i> das imagens de <i>grading</i> em tempo real utilizando o RetmarkerAMD Research.....	106
---	-----

Figura 4.3. Fluxograma dos participantes no <i>Coimbra Eye Study</i> . .....	111
Figura 4.4. Distribuição da adesão à dieta Mediterrânica (mediSCORE), utilizando como <i>cut-off</i> a alta adesão à dieta (mediSCORE $\geq$ 6). .....	123

## SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleíco
ADNmt	Ácido Desoxirribonucleíco Mitocondrial
AF	Angiografia Fluoresceínica
AG	Atrofia Geográfica
ALA	Ácido Alfa-Linolénico
anti-VEGF	Agentes Anti-Fator do Crescimento Endotelial Vascular ( <i>Anti-Vascular Endotelial Growth Factor</i> )
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i>
ARMS2	<i>Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 Gene</i>
AV	Acuidade Visual
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVI	Angiografia com Verde de Indocianina
BDES	<i>Beaver Dam Eye Study</i>
BMES	<i>Blue Mountains Eye Study</i>
C2	Componente 2 do Complemento
C3	Componente 3 do Complemento
CFH	Fator H do Complemento
DA	Discos de Área
DHA	Ácido Docosahexaenóico
DMI	Degenerescência Macular da Idade
DMI-NV	DMI Neovascular
DMRI	Degenerescência Macular Relacionada com a Idade
DPA	Ácido Docosapentaenóico
EDCCS	<i>Eye Disease Case Control Study</i>
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
EPR	Epitélio Pigmentado da Retina
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUREYE	<i>European Eye Study</i>
FAF	Autofluorescência do Fundo Ocular ( <i>Fundus Autofluorescence</i> )
FB	Fator B
FCT	Fundação para a Ciência e Tecnologia
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade ( <i>High Density Lipoprotein</i> )
HTA	Hipertensão Arterial
ICGS-ARM/AMD	<i>International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	Imagens de Infravermelho ( <i>Infra Red</i> )
LALES	<i>Los Angeles Latino Eye Study</i>
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade ( <i>Low Density Lipoprotein</i> )
MAVC	Melhor Acuidade Visual Corrigida

## Siglas e abreviaturas

MEC	Matriz Extracelular
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
MNC	Membrana Neovascular Coroideia
MRI	Maculopatia Relacionada com a Idade
n/a	Não Aplicável
NHANES	<i>National Health and Nutrition Eye Study</i>
OCT	Tomografia de Coerência Ótica ( <i>Optical Coherence Tomography</i> )
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAMDI	<i>Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Italy</i>
PCR	Proteína C Reativa
PCV	Vasculopatia Polipóide da Coroideia ( <i>Polypoidal Choroidal Vasculopathy</i> )
POLA	<i>Pathologies Oculaires Liées à l'Age</i>
PUFA	Ácidos Gordos Polinsaturados
RAP	Proliferação Angiomatosa da Retina ( <i>Retinal Angiomatous Proliferation</i> )
RF	Imagens de <i>Red-Free</i>
RLA	<i>Retinal Leakage Analyzer</i>
RS	<i>Rotterdam Study</i>
SD-OCT	<i>Spectral Domain OCT</i>
SNPs	Polimorfismos de um Único Nucleotídeo ( <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> )
VEGF	Fator do Crescimento Endotelial Vascular ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
VIP	<i>Visual Impairment Project</i>
WARMGS	<i>Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System</i>

# SUMÁRIO

A degenerescência macular da idade (DMI) é considerada hoje como a terceira principal causa de cegueira no mundo e a que ocupa o primeiro lugar nos países desenvolvidos, considerando a população com idade igual ou superior a 55 anos. A par destas evidências, o envelhecimento global da população mundial coloca-a numa posição de primordial importância como problema de saúde pública.

Os sinais fundoscópicos clínicos da doença precoce são a presença de *drusen*, associados ou não à presença de alterações pigmentares, constituindo estes sinais importantes marcadores de progressão para as formas tardias da doença. A DMI tardia é a forma responsável pela perda grave e irreversível de visão e inclui dois tipos morfológicamente distintos: a DMI neovascular (DMI-NV) e a atrofia geográfica (AG). A primeira representa cerca de 2/3 dos casos de DMI avançada e é responsável por 90% dos casos de cegueira relacionados com esta patologia. O recurso a agentes anti-fator do crescimento endotelial vascular revolucionou o tratamento da DMI-NV, permitindo controlar a evolução da doença em mais de 90% dos casos.

Considerando a importância do diagnóstico precoce dos indivíduos em risco de desenvolvimento da DMI tardia, têm sido identificados múltiplos fatores de risco para a DMI, incluindo os oculares, genéticos, demográficos, nutricionais, ambientais e os relacionados com hábitos pessoais e estilos de vida. Porém, quer a evidência, quer a força de associação estimadas entre doença e fator de risco são muitas vezes inconsistentes.

Até ao momento da realização do estudo que suporta esta tese, o *Coimbra Eye Study*, não existiam dados relativos a estimativas de prevalência da DMI na população portuguesa. Assim, o principal objetivo deste estudo consistiu em obter essa estimativa, e os objetivos secundários em avaliar os fatores de risco associados, assim como estabelecer a análise comparativa das taxas de prevalência e fatores de risco implicados, em duas subpopulações do centro de Portugal, com localização geográfica diferente e potencialmente com hábitos e estilos de vida também diferentes.

A primeira estimativa de prevalência de DMI, ajustada ao sexo e idade, foi obtida numa população costeira do centro do país. Dos 4341 indivíduos contactados foram incluídos 3000 e, destes, 2975 foram incluídos na análise final. A prevalência de DMI precoce e tardia, ajustada ao sexo e idade foi de 6,99% e 0,67%, respetivamente. Os resultados primordiais revelaram uma prevalência das formas tardias de DMI inferior ao previamente reportado em outros estudos internacionais [DMI-NV – 0,44% (95% CI: 0,23-0,75); AG – 0,27% (95% CI: 0,12-0,53)].

Tendo como principal objetivo obter uma estimativa de prevalência para a DMI numa amostra populacional mais ampla, incluímos, neste estudo, uma segunda população oriunda

do interior centro do país. Neste subgrupo populacional, dos 4999 indivíduos contactados, foram incluídos 3023, e 3021 submetidos à análise final. A estimativa de prevalência para a DMI precoce e tardia, foi, para esta subpopulação, de 15,39% e 1,29% respetivamente.

Considerando a análise global dos dados obtidos e a população portuguesa com 55 anos ou mais, os resultados deste estudo revelaram que 12,48% (95% CI: 11,61-13,33) da população apresentavam sinais de alguma forma de DMI, e que 1,16% destes casos (95% CI: 0,85-1,46) detinham uma das formas tardias da doença. A DMI-NV e a AG foram, respetivamente, encontradas em 0,55% (95% CI: 0,36-0,75) e 0,61% (95% CI: 0,37-0,84) dos casos de DMI avançada.

Previsivelmente, e ajustando para os potenciais confundidores, a prevalência de DMI aumentou de forma significativa com a idade, quer para a forma precoce (OR=1,35; 95% CI: 1,23-1,99;  $p<0,001$ ), quer para a tardia (OR=3,01; 95% CI: 2,22-4,08;  $p<0,001$ ). A análise multivariada da coorte revelou que, para além da idade, a localização geográfica da população em estudo consistiu numa variável significativa e independente associada às formas tardia (OR=2,06; 95% CI: 1,07-3,95;  $p=0,029$ ) e precoce (OR=2,57; 95% CI: 2,12-3,12;  $p<0,001$ ) de DMI.

A comparação das estimativas de prevalência entre as duas populações analisadas revelou valores significativamente superiores para a população do interior, no que concerne às formas precoce (6,99% *versus* 15,39%, respetivamente para a população costeira e do interior;  $p<0,001$ ) e tardia (0,67% *versus* 1,29%, respetivamente para as duas subpopulações;  $p<0,001$ ) desta patologia. Considerando que a localização geográfica da população em estudo foi objetivada como variável preditiva associada às formas tardia e precoce de DMI, podemos admitir que esta variável represente uma medida de perfis comportamentais e dos hábitos de vida, incluindo diferentes padrões dietéticos e genéticos que o presente estudo não permitiu avaliar. Atualmente, e tendo em consideração a relevância dos padrões alimentares e dos estilos de vida como fatores de risco ou protetores no desenvolvimento e progressão da DMI, encontra-se em curso um estudo, no qual se pretende avaliar os hábitos alimentares e os estilos de vida das duas subpopulações estudadas e a sua potencial influência nas já objetivadas estimativas de prevalência para a DMI.

O papel de fatores de risco nutricionais e associados ao estilo de vida na génese da DMI foi analisado numa extensão do presente estudo, conduzida na população da Lousã e que incluiu 449 participantes com sinais fundoscópicos de DMI precoce e 434 sem sinais da doença. Os resultados desta análise sugeriram que a prática de exercício físico pode ter um papel protetor na DMI (OR=0,69; CI 95%: 0,51-0,93;  $p=0,018$ ) e que a alta adesão à dieta Mediterrânica poderá ter, também, um papel protetor marginalmente significativo (OR=0,64; CI 95%: 0,41-1,01;  $p=0,057$ ). A análise por grupos alimentares e por micronutrientes revelou que o elevado consumo de fruta, cafeína, fibras, betacarotenos, vitamina E e C constituía um fator protetor no desenvolvimento desta patologia.

## SUMMARY

Age-related macular degeneration (AMD) is considered to be the third major cause of blindness in the world and it is first in rank in the developed countries when it comes to the population of 55 years of age or older. Furthermore, the overall aging of the world population puts it in a position of primary importance as a public health problem.

Clinical fundusoscopic early disease signs are the presence of drusen with or without retinal pigment alterations, which are important markers of progression for late forms of the disease. Late AMD is responsible for severe and irreversible vision loss and it includes two morphologically distinct types: neovascular age-related macular degeneration (NV-AMD) and geographic atrophy (GA). The former accounts for about two thirds of the cases of late AMD and it is responsible for 90% of blindness cases related to this pathology. The use of anti-vascular endothelial growth factor drugs has revolutionized the treatment of NV-AMD inasmuch as they have been able to prevent the evolution of the disease in more than 90% of cases.

The early diagnosis of individuals at risk of developing late AMD is of paramount importance. Multiple risk factors for AMD, which go beyond the ocular signs, have been taken into consideration. Thus, risk factors that have to do with genetics, demography, nutrition, the environment as well as personal habits and lifestyles have become important study areas. However, the evidence and the estimated association between disease and risk factors are sometimes inconsistent.

There was no data available regarding the prevalence rates of AMD among the Portuguese population before the study underlying the present thesis. Therefore, the main objective of this study has consisted of gathering significant information on those rates; as secondary objectives, one aimed at assessing risk factors associated with the disease, as well as doing a comparative analysis on prevalence rates and risk factors in two subpopulations of central Portugal, with different geographical location and with potentially different lifestyles.

The first estimate of AMD prevalence, adjusted for sex and age, was obtained in the coastal population from the centre of the country. Of the 4341 individuals that were contacted, 3000 were included and of these, 2975 were incorporated in the final analysis. The prevalence of early and late AMD, adjusted for sex and age, was 6,99% and 0,67%, respectively. The primary results revealed a prevalence of late stage AMD lower than previously reported in other international studies [NV-AMD – 0,44% (95% CI: 0,23 to 0,75); AG – 0,27% (95% CI: 0,12 to 0,53)].

Bearing in mind the main objective to estimate, sex and age adjusted prevalence for early and late AMD, in a broader population sample, we have included in this study a second

population coming from the inner centre of the country. In this population subgroup, of the 4999 individuals contacted, 3023 were included, of which 3021 were submitted to final analysis. The estimated prevalence of early and late stage AMD, for this subpopulation, was of 15,39% and 1,29%, respectively.

Considering the overall analysis of the gathered data and the Portuguese population aged 55 or older, the results of this study revealed that in 12,48% (95% CI: 11,61 to 13,33) of the total population, signs of some form of AMD were found, and also that 1,16% of these cases (95% CI: 0,85 to 1,46) showed one of the late stages of the disease. The NV-AMD and the GA were found, respectively, in 0,55% (95% CI: 0,36 to 0,75) and 0,61% (95% CI: 0,37 to 0,84) of the cases of late AMD.

Unsurprisingly, and adjusting for major confounding factors, the prevalence of AMD increased significantly with age both for the early (OR=1,35; 95% CI: 1,23 to 1,99;  $p<0,001$ ), and the late stage (OR=3,01; 95% CI: 2,22 to 4,08;  $p<0,001$ ) of the disease. Multivariate cohort analysis revealed that, in addition to age, the geographical location of the study population proved to be an independent and significant variable associated with the late stage (OR=2,06; 95% CI: 1,07 to 3,95;  $p=0,029$ ) and the early stage (OR=2,57; 95% CI: 2,12 to 3,12;  $p<0,001$ ) of AMD.

The comparison of prevalence estimates between the two populations revealed significantly higher values for the population of the interior, in what concerns both early and late stages of this pathological condition (6,99% versus 15,39; 0,67% versus 1,29%, respectively,  $p<0,001$ ). Considering that geographic location of the study population was objectified as a predictor variable associated with late and early stages of AMD, we can assume that this variable may represent a measure of behavioural profiles and lifestyle habits, including different eating and genetic patterns, which were not possible to be assessed by the present study. At the moment, and taking into account the relevance of eating habits and lifestyles either as risk or protective factors in the development and progression of AMD, a study is taking place, which is intended to evaluate the eating habits and lifestyles of the two subpopulations studied, and their likely influence on the already objectified prevalence estimates for AMD.

The role of nutritional and lifestyle risk factors associated with the development of AMD was taken into account in an extension of the present study held in the population of Lousã, which included 449 participants with fundoscopic signs of early AMD and 434 who didn't present any signs of the disease. The analyzed results suggested that physical exercise could have a protective role against AMD (OR=0,69; 95% CI: 0,51 to 0,93;  $p=0,018$ ). Furthermore, eating habits agreeing with the Mediterranean diet may also have a marginally significant protective role (OR=0,64; 95% CI: 0,41 to 1,01;  $p=0,057$ ). The analysis of food groups and micronutrients revealed that the high consumption of fruit, caffeine, fibre, beta-carotene, vitamins E and C constitute a protective factor against the development of this clinical condition.

# INTRODUÇÃO

A degenerescência macular da idade (DMI) é, tal como o nome nos indica, uma doença degenerativa da retina central macular que surge em indivíduos com 55 anos ou mais. Em 1875, Pagenstecher e Genth descrevem pela primeira vez a maculopatia relacionada com a idade (MRI) [Pagenstecher, 1875] e em 1885 é Haab que introduz o termo de “degenerescência macular senil” [Haab, 1885]. Desde então, e até aos dias de hoje, têm surgido múltiplas designações para referenciar esta entidade clínica [Ryan *et al.*, 1980]. Apesar de ter sido descrita há quase 150 anos, a complexidade desta patologia tem tornado a definição uniforme das suas lesões específicas assim como a adoção de um sistema classificativo comum, uma tarefa difícil.

De acordo com as definições de défice visual, baixa visão e cegueira disponibilizadas pela *International Statistical Classification of Disease Injuries and Causes of Death* (10ª revisão, ICD-10) e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DMI é atualmente a terceira principal causa de cegueira no mundo, atrás da catarata e do glaucoma, sendo responsável por 8,7% da cegueira de uma forma global [Bramer, 1988; Resnikoff *et al.*, 2004]. Sendo considerada hoje como uma das principais causas de cegueira no mundo, é também a principal causa de perda irreversível de visão após os 55 anos, nos países desenvolvidos da Europa, América do Norte e Austrália [Klein *et al.*, 1991b; Mitchell *et al.*, 1995; Vingerling *et al.*, 1995b].

O envelhecimento global da população mundial coloca a DMI como um dos mais importantes problemas de saúde pública. As intervenções investigacionais no conhecimento dos mecanismos moleculares, da genética e da influência dos fatores ambientais na génese e progressão da doença têm como principais objetivos implementar inovadoras e eficazes estratégias terapêuticas [Do, 2009], assim como medidas preventivas adequadas para os desafios clínicos desta patologia.

O *Framingham Eye Study* [Leibowitz *et al.*, 1980] foi o primeiro estudo populacional que reportou dados referentes à prevalência e fatores de risco associados com a DMI. Desde então muitos outros estudos epidemiológicos na América do Norte, Europa, Austrália e, mais recentemente, em populações Asiáticas têm sido implementados.

No capítulo 1 desta tese abordam-se as características do processo de envelhecimento da retina, epitélio pigmentado da retina (EPR), membrana de Bruch e corioideia e sua relação com as alterações encontradas na DMI. De forma resumida descrevem-se as manifestações e achados clínicos que objetivam as formas precoce, intermédia e tardia da doença, a sua história natural e progressão, finalizando com uma breve referência às estratégias terapêuticas e de prevenção atualmente disponíveis. No capítulo 2

serão feitas considerações relativamente às várias metodologias, classificações e escalas de gravidade da doença utilizadas nos estudos e as repercussões que essas diferenças trazem quando se pretendem estabelecer análises comparativas entre elas; descreve-se ainda o que tem sido realizado no sentido de uniformizar metodologias, definições, critérios de classificação e estadiamento da doença. No capítulo 3 será feita uma revisão dos resultados e dados fornecidos pelos principais estudos existentes nesta área relativos a taxas de prevalência e incidência da doença, assim como aos principais fatores de risco conhecidos e suas implicações.

Em Portugal, não existiam até à data da realização do *Coimbra Eye Study*, dados precisos sobre a estimativa de prevalência da DMI na população. Por outro lado, os dados conhecidos na Europa são na sua maioria relativos ao norte do continente, mas escassos no que diz respeito aos países do sul. Desta forma, o *Coimbra Eye Study* surgiu como uma excelente oportunidade para responder a questões epidemiológicas pendentes, em Portugal e na Europa, relativas a esta doença. O objetivo principal deste estudo consistiu em obter uma estimativa de prevalência da DMI na população portuguesa. Os objetivos secundários reportaram-se à avaliação de potenciais fatores de risco associados à doença, assim como à análise comparativa das taxas de prevalência e fatores de risco implicados em duas subpopulações do centro de Portugal com localização geográfica diferente (população costeira/população do interior), potencialmente com hábitos e estilos de vida diferentes. Tendo em consideração a importância dos fatores nutricionais e dos hábitos de vida no desenvolvimento e progressão da DMI, avaliámos também a influência destes num subgrupo populacional. No capítulo 4 é apresentada a contribuição pessoal para o conhecimento da realidade portuguesa nesta matéria. A metodologia utilizada no estudo, os resultados obtidos desta análise, a discussão das metodologias utilizadas e dos resultados genericamente obtidos, assim como a abordagem de sugestão de trabalhos para o futuro são apresentados neste capítulo. No final, abordam-se sumária e genericamente as conclusões retiradas de todo este trabalho.

# CAPÍTULO 1

## DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

### 1.1. Introdução

A importância da DMI, como causa de déficit visual grave e irreversível, é capital nos idosos dos países desenvolvidos [Bressler, 2004; Chakravarthy, 2006; Jager *et al.*, 2008; Tomany *et al.*, 2004b]. A DMI pode ser genericamente subdividida nas formas precoce, intermédia e tardia. As duas primeiras, frequente e genericamente denominadas de forma precoce “seca”, são responsáveis por cerca de 80% de todos os casos de DMI e associam-se à presença de *drusen* e/ou alterações pigmentares da retina, manifestando-se por escassos sintomas visuais. A DMI tardia, responsável por perda visual grave, pode apresentar-se em dois subtipos: a atrofia geográfica (AG) progressiva da região macular, frequentemente designada de forma tardia “seca” e a DMI neovascular (DMI-NV), secundária ao desenvolvimento de neovascularização coroideia e também conhecida por DMI “húmida” ou exsudativa.

Clinicamente, esta patologia define-se através do exame do fundo ocular. O método clássico para a identificação das formas precoce e intermédia desta condição consiste na fotografia a cores do fundo ocular; alguns sistemas de classificação frequentemente adotados identificam a presença de *drusen* (depósitos de lípidos e outros produtos metabólicos abaixo do EPR) e/ou de alterações pigmentares da retina (incluindo hiperpigmentação ou atrofia do EPR) na área macular como essenciais para o seu diagnóstico [Ferris *et al.*, 2005; Ferris *et al.*, 2013]. Adicionalmente, através da análise dessas imagens, é possível quantificar a área ocupada pelos *drusen* e classificá-los consoante a sua tipologia [Abramoff *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2005]; estes fatores parecem ser importantes na avaliação do risco de progressão para as formas tardias da doença [Ferris *et al.*, 2013], sendo a presença de *drusen* de maior tamanho, assim como a área ocupada por eles e pelas alterações pigmentares, consideradas como fatores de risco ocular para o desenvolvimento das formas tardias da doença [Klein *et al.*, 2002a]. Outras técnicas de imagem podem ser usadas no rastreio e deteção da DMI, incluindo técnicas não invasivas, como a tomografia de coerência ótica (*Optical Coherence Tomography* – OCT), a autofluorescência do fundo ocular (*Fundus Autofluorescence* – FAF) e as imagens de infravermelho (*Infra Red* – IR) e de *red-free* (RF). Técnicas mais invasivas como a angiografia fluoresceínica (AF) e com verde de indocianina (AVI) podem ser usadas, quando

necessário, para delinear de forma mais apurada o estadió clínico da doença, estando indicadas particularmente para o diagnóstico e caracterização da DMI-NV.

A investigação nesta área tem progredido de forma substancial nos últimos 30 anos e, apesar de a etiologia não estar completamente esclarecida [Ambati *et al.*, 2003], o progresso no conhecimento da sua etiopatogenia permitiu uma mudança drástica no paradigma do tratamento da DMI-NV, estando na base de futuras diretrizes investigacionais. A utilização de agentes anti-fator do crescimento endotelial vascular (*anti-Vascular Endothelial Growth Factor* – anti-VEGF) no tratamento da forma exsudativa da DMI tem-se demonstrado revolucionária e efetiva na manutenção da visão, não obstante os elevados custos e eventuais riscos cardiovasculares que o seu uso acarreta [Wong, 2009]. Infelizmente, o mesmo não pode ser dito relativamente à forma não exsudativa da doença, para a qual continua a faltar um tratamento adequado aprovado, apesar de ser a forma mais prevalente [Friedman *et al.*, 2004]. O *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) mostrou que a suplementação com agentes antioxidantes em quantidades específicas reduzia o risco de progressão das formas intermédias para as tardias, tendo permitido equacionar estratégias preventivas em conformidade [Age-Related Eye Disease Study Research *et al.*, 2007].

## **1.2. O processo de envelhecimento**

O processo de envelhecimento tem sido definido como “uma acumulação progressiva de alterações que surgem relacionadas com o tempo e que estão associadas ou são responsáveis pelo incremento à suscetibilidade para a morbilidade e mortalidade, que acompanha o avançar da idade” [Harman, 1981]. Uma vez que o globo ocular não é exceção a esta premissa, alterações como a catarata e a degenerescência retiniana são achados comuns que surgem com o envelhecimento [Johnson, 2012].

A retina é um tecido particularmente suscetível ao processo de envelhecimento, o que pode ser explicado pelos seguintes factos: a) a grande maioria dos tipos celulares que dela fazem parte não terem capacidade de divisão e, por isso, a lesão celular ter efeito cumulativo; b) células como os fotorreceptores e as células do EPR serem altamente ativas do ponto de vista metabólico; c) a retina ser muito oxigenada e constantemente exposta à luz visível, de baixo comprimento de onda, fatores que se combinam condicionando lesão oxidativa; e d) o EPR acumular produtos tóxicos fotossensíveis, como por exemplo a lipofuscina [Boulton, 1991; de Jong, 2006; Zarbin, 2004]. As alterações relacionadas com a idade que predisõem ao desenvolvimento da DMI envolvem não só a retina externa, incluindo fotorreceptores (cones e bastonetes), EPR e membrana de Bruch, mas também a coriocapilar da coróideia adjacente. Uma vez que estes tecidos são metabolicamente interdependentes, as alterações que surgem ao nível de cada um deles repercutem-se, naturalmente, nos outros [Bird, 2001], sendo o culminar destas alterações relacionadas com a idade a disfunção retiniana e a perda visual.

São várias as teorias biológicas existentes para explicar o processo de envelhecimento celular e molecular [Johnson, 2012]; a maioria destas teorias encaixa numa de duas classes principais: teorias estocásticas e teorias programadas, que podem coexistir simultaneamente ou em paralelo. As teorias estocásticas sugerem que o envelhecimento resulta de uma acumulação de lesão celular provocada por insultos ambientais variados (tais como por exemplo a luz, as radiação, as toxinas e o tabaco) e que acabam por atingir níveis incompatíveis com uma ótima função celular. As teorias programadas, por seu turno, propõem o envelhecimento como um processo contínuo geneticamente determinado.

### 1.2.1. Envelhecimento da retina neuro-sensorial

As alterações retinianas relacionadas com a idade começam a ser clinicamente evidentes entre a quinta e a sexta décadas de vida. Estas alterações, a nível da retina neuro-sensorial e do EPR, manifestam-se com significativa variabilidade inter-individual, provavelmente como reflexo de diferentes padrões de susceptibilidade genética e de exposição ambiental. As primeiras alterações clinicamente evidentes caracterizam-se por um fundo ocular mais pálido que provavelmente reflete uma perda de melanossomas e um aumento dos grânulos de lipofuscina. Pela idade dos 60 anos, as alterações tornam-se progressivamente mais evidentes incluindo: perda do reflexo foveal, melhor visualização dos grossos vasos da coroideia, áreas de hipo e hiperpigmentação e aparecimento de depósitos sub-EPR denominados *drusen* [Salvi *et al.*, 2006]. Algumas destas alterações são consideradas como os marcadores da DMI precoce. Porém, não é consensual, clara e unânime a forma de estabelecer com exatidão o limite que separa a gama de alterações correspondentes ao processo de envelhecimento, da que caracteriza as lesões de DMI precoce. A forma intermédia da doença manifesta-se em alguns indivíduos através de alterações mais proeminentes de atrofia do EPR, *drusen* de maior tamanho, *drusen* confluentes, lesões de hipo e hiperpigmentação e descolamentos drusenóides do EPR; apesar de não cursar habitualmente com défice visual significativo pode vir acompanhada de algum comprometimento da função visual. As formas tardias (neovascular e atrófica) repercutem-se, genericamente, em défice visual mais ou menos acentuado.

A disfunção retiniana ocorre também como reflexo do envelhecimento. Com a idade há uma deterioração da visão central [Langrova *et al.*, 2008; Mohidin *et al.*, 1999; Tzekov *et al.*, 2004], apesar da sensibilidade retiniana periférica sofrer um declínio mais rápido que a central e a visão escotópica ser afetada de forma mais marcada que a visão fotópica [Birch and Anderson, 1992; Bonnel *et al.*, 2003].

Amplamente reconhecido é o facto de a espessura da retina diminuir em função da idade. Apesar de os estudos iniciais se basearem em análises histológicas de olhos *postmortem*, as novas técnicas de imagem utilizando o OCT permitiram obter medições precisas. Vários estudos têm sido feitos no âmbito da evidência da redução da espessura da

retina com o avançar da idade: Alamouti *et al.* reportaram uma redução média da espessura da retina de  $0,53\mu\text{m}/\text{ano}$  em 100 voluntários saudáveis [Alamouti and Funk, 2003]; utilizando a mesma metodologia, Ericksson *et al.* encontraram uma redução entre  $0,26$  e  $0,46\mu\text{m}/\text{ano}$  na espessura da retina macular e de  $0,01\text{mm}^3/\text{ano}$  no seu volume [Eriksson and Alm, 2009].

De forma semelhante, a espessura da camada de fibras nervosas sofre uma redução drástica com a idade. Num estudo que envolveu 425 participantes com idades compreendidas entre os 18 e os 85 anos, verificou-se que a espessura média da camada de fibras nervosas de  $104,7 (\pm 10,8\mu\text{m})$  sofreu uma diminuição na ordem dos  $2,4\mu\text{m}/\text{década}$  [Feuer *et al.*, 2011]. A esta redução associa-se, naturalmente, uma perda significativa de células ganglionares da retina, estimando-se que um indivíduo jovem apresente um valor próximo de  $400/\text{mm}^2$  e que esse valor baixe para cerca de  $250/\text{mm}^2$  nos indivíduos com mais de 66 anos [Cavallotti *et al.*, 2004].

A redução da densidade de fotorreceptores na retina humana encontra-se igualmente reportada e documentada. No entanto, a proporção em que esse decréscimo ocorre é muito maior para os bastonetes do que para os cones; os primeiros são significativamente mais afetados pelo processo de envelhecimento do que os últimos, conduzindo a uma perda de fotorreceptores mais pronunciada na periferia da retina do que na região foveal [Gao and Hollyfield, 1992]. Estas observações foram suportadas por Curcio *et al.*, que reportaram uma considerável constância no número de cones ao longo da vida, enquanto que, em contraste, o número de bastonetes sofria uma redução da ordem dos 30% pela nona década de vida [Curcio *et al.*, 1993].

### **1.2.2. Envelhecimento do epitélio pigmentado da retina**

O EPR é uma mono-camada de células cubo-hexagonais que se localiza entre a membrana de Bruch e a retina neuro-sensorial, com papel fundamental na manutenção da função e na sobrevivência dos fotorreceptores subjacentes [Marmor, 1998], constituindo um elemento central na patogenia da DMI.

A estrutura e função do EPR variam consideravelmente com a idade e respetiva localização [Boulton and Dayhaw-Barker, 2001; Gouras *et al.*, 2010]. As células do EPR macular cobrem uma área aproximada de 5 a 8mm de diâmetro e medem transversalmente cerca de  $14\mu\text{m}$ , podendo as extra-maculares atingir mais de  $60\mu\text{m}$  e o seu tamanho e forma perderem a regularidade característica da área macular [Marshall, 1987; Streeten, 1969]. As células maculares são as metabolicamente mais ativas, uma vez que se localizam na região principal da função visual [Burke *et al.*, 1991; Burke and Twining, 1988]. Por ser constituído por uma camada celular não-divisível ao longo da vida e também, por estar exposto a altos níveis de *stress* oxidativo de forma constante, o EPR sofre lesão celular cumulativa da qual resultam modificações estruturais e funcionais que estão na base das alterações patológicas que caracterizam a DMI atrófica.

Apesar dos vários estudos dedicados à avaliação das alterações da densidade celular do EPR com a idade, os resultados obtidos foram díspares e altamente dependentes da região do fundo ocular avaliada. Panda Jones *et al.*, 1996, reportaram uma redução da densidade celular do EPR de 0,3%/ano [Panda-Jonas *et al.*, 1996]; Gao *et al.*, 1992, observaram uma perda celular semelhante na região equatorial, a uma taxa uniforme de perda de 14 células/mm<sup>2</sup>/ano, mas não encontraram diferenças significativas quando avaliada a densidade de células do EPR na região foveal, entre a segunda e nona décadas de vida. Este achado permitiu sugerir a possibilidade das células do EPR da região foveal serem mais resistentes que as suas homólogas localizadas mais periféricamente [Gao and Hollyfield, 1992]. Em contraste com estes achados, Del Priore *et al.* reportaram um significativo número de células apoptóticas na região macular com densidade superior na região foveal de olhos de indivíduos de maior idade. Observaram também que, apesar da morte celular das células do EPR ocorrer mais intensamente na área macular, a sua densidade se mantinha inalterada, diminuindo na periferia; esta evidência permitiu-lhes sugerir uma migração da periferia para o centro, no sentido de compensar a morte de células do EPR macular [Del Priore *et al.*, 2002].

Estudos ultra-estruturais mostram que com a idade as células do EPR sofrem alterações da sua morfologia: perdem a sua típica aparência uniformemente cubóide; passam a exibir o seu pleomorfismo; surgem áreas de hiperplasia e regiões de multicamadas; há desorganização das microvilosidade apicais; redução das interdigitações e aumento dos grânulos de pigmento no seu interior [Hogan, 1971]. A variabilidade morfológica, assim como o conteúdo em melanina e lipofuscina, também aumenta com a idade [Burke and Hjelmeland, 2005].

As células do EPR detêm variadas funções: a) metabolismo da vitamina A; b) regeneração do pigmento visual rodopsina; c) manutenção da barreira hematorretiniana; d) produção de matriz extracelular (MEC) inter-fotorreceptores e da membrana de Bruch; e) transporte de fluidos e iões entre fotorreceptores e coriocalpilar; f) fagocitose, degradação e eliminação dos segmentos externos dos fotorreceptores; g) proteção da retina externa da lesão oxidativa; h) proteção neuronal e vascular através da produção de fatores de crescimento e citoquinas [Boulton and Dayhaw-Barker, 2001; Marshall, 1987].

O EPR constitui um sistema essencial à renovação dos fotorreceptores. Uma das suas principais funções consiste na fagocitose e degradação dos discos membranares dos segmentos externos dos fotorreceptores, tarefa que as células do EPR executam durante toda a vida do indivíduo. Os discos digeridos permanecem em vacúolos denominados fagossomas que vão fundir-se com os lisossomas primários. Estes, libertando enzimas de degradação, dão origem ao lisossoma secundário ou fagolisossoma. Os produtos finais que não foram digeridos dentro do fagolisossoma denominam-se corpos residuais e constituem o substrato para formação da lipofuscina [Marshall, 1987]. O material degradado é libertado no polo basal das células, difunde-se através da membrana de Bruch e é eliminado pela coriocalpilar

[Boulton and Dayhaw-Barker, 2001]. Qualquer desequilíbrio neste processo pode resultar na acumulação de biomoléculas, quer seja dentro das células do EPR, como a lipofuscina, como na MEC da membrana de Bruch, sob a forma de *drusen* [Marshall, 1987].

Com o envelhecimento, a lipofuscina acumula-se numa série de tecidos de mamíferos e tem origem em dois processos diferentes: a autofagia (degradação intracelular de substratos) [Boulton *et al.*, 2004; Terman *et al.*, 2007] e a fagocitose (degradação de substratos extracelulares) [Boulton *et al.*, 1989]. Crê-se que também nas células do EPR, a lipofuscina resulte da fagocitose contínua dos segmentos externos dos fotorreceptores, estando a sua acumulação correlacionada com a densidade de distribuição dos bastonetes [Dorey *et al.*, 1989]. Considerando que os bastonetes são o seu principal substrato, a maior densidade deste tipo celular encontrada no polo posterior explica a mais elevada acumulação de lipofuscina também neste local. Considerada como um marcador de envelhecimento celular [Feeney-Burns *et al.*, 1984], a lipofuscina vai-se acumulando nas células do EPR sob a forma de grânulos com diâmetro aproximado de 1µm que vão ocupando a porção média e basal do citoplasma [Hogan, 1971], ocupando, pelos 80 anos de idade, cerca de 20% do volume citoplasmático [Boulton *et al.*, 2004; Feeney-Burns *et al.*, 1984]. A composição destes grânulos é complexa, consistindo em numerosos derivados retinóicos, lípidos e componentes modificados pelo oxigénio [Boulton, 2009; Rozanowska and Rozanowski, 2008]. O seu conteúdo retinóico tem sido amplamente estudado, sendo o A2E (N-retiniledino-N-retiniletanolamino) e os seus componentes alguns dos fluoróforos dominantes da lipofuscina [Sparrow and Boulton, 2005], conhecido pelas suas propriedades fototóxicas capazes de induzir apoptose das próprias células do EPR quando estimulados com luz azul [Schutt *et al.*, 2000; Sparrow *et al.*, 2000].

Os lisossomas do EPR são essenciais na degradação de macromoléculas através de mecanismos como a fagocitose, a endocitose e a autofagia. A necessidade de degradar os segmentos externos dos fotorreceptores diariamente ingeridos torna o sistema de degradação lisossómica do EPR muito ativo. Qualquer distúrbio na capacidade de ação das enzimas lisossómicas nas células do EPR irá afetar o equilíbrio normalmente existente na degradação dos fotorreceptores por elas ingeridos. A distribuição da atividade enzimática dos lisossomas é variável, encontrando-se os valores mais elevados a nível da área macular [Boulton *et al.*, 1994; Hayasaka, 1989]. O efeito do envelhecimento na atividade lisossómica das células do EPR é ambíguo, mas a sua capacidade de ação pode estar reduzida nos olhos envelhecidos e contribuir para a acumulação de grânulos de lipofuscina. Por outro lado, a congestão dos lisossomas pela lipofuscina poderá conduzir à acumulação de organelos intracelulares lesados e conseqüente disfunção celular [Kurz *et al.*, 2007].

A autofagia consiste num processo de limpeza, cuja principal função é a remoção de organelos intracelulares envelhecidos ou lesados e sua degradação lisossómica. Em condições normais de funcionamento, a autofagia é responsável pela eliminação de proteínas citoplasmáticas e organelos intracelulares lesados, como por exemplo as mitocôndrias

disfuncionais, sendo os nutrientes reciclados e utilizados na reconstrução de novos organelos [Mizushima *et al.*, 2008]. A autofagia consiste, assim, num processo de primordial importância na manutenção de células com alto poder metabólico, como são as células do EPR, nas quais o *turnover* mitocondrial é muito elevado. As mitocôndrias são organelos celulares com um importante papel na função e sobrevivência celular. As células do EPR, por serem metabolicamente muito ativas, apresentam um grande número de mitocôndrias [Hogan, 1971]. Tem sido reportado um significativo decréscimo no número e área ocupada pelas mitocôndrias para além de uma perda das suas cristas e da densidade da sua matriz com a idade do indivíduo [Feher *et al.*, 2006]. Estes achados conduzem a uma conseqüente redução da atividade metabólica das células do EPR envelhecido. Vários estudos suportam a premissa de que a disfunção mitocondrial, iniciada pela lesão do ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial (ADNmt), como resultado do *stress* oxidativo, conjugada com uma deficiente reparação desse mesmo ADNmt, estará na base do envelhecimento retiniano e da DMI [Jarrett *et al.*, 2010; Jarrett *et al.*, 2008; Karunadharmar *et al.*, 2010; Udar *et al.*, 2009].

É hoje bem conhecido que a lipofuscina é um importante gerador de uma grande variedade de espécies reativas de oxigénio e que essa capacidade depende do comprimento de onda da luz incidente. Sabe-se também que a fotoreatividade dos grânulos de lipofuscina aumenta com a idade [Rozanowska *et al.*, 2004]. Como consequência destes factos, a exposição de células do EPR contendo lipofuscina à luz azul (390-550nm) poderá resultar numa peroxidação lipídica lipofuscino-dependente, oxidação proteica, perda da integridade dos lisossomas, lesão do ADNmt e conseqüente morte celular do EPR [Schutt *et al.*, 2000; Shamsi and Boulton, 2001].

A retina neuro-sensorial, assim como o EPR, são tecidos particularmente ricos em antioxidantes [Beatty *et al.*, 2000; Winkler *et al.*, 1999; Zarbin, 2004]. Numa grande variedade de tecidos e em diversas doenças neuro-degenerativas tem sido observada a redução dos níveis de antioxidantes, assim como o aumento de espécies reativas de oxigénio [Halliwell and Gutteridge, 2007]. Têm sido estabelecidas comparações com estas patologias para explicar o envelhecimento do EPR e a DMI. Considera-se hoje que a lesão oxidativa tem um papel importante no envelhecimento da retina [Beatty *et al.*, 2000; de Jong, 2006; Zarbin, 2004] e que a terapia antioxidante pode reduzir o risco de progressão da doença [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b; Barker, 2010]. A forma como o *stress* oxidativo associado à idade exerce o seu efeito é equívoca, podendo ser resultado de um aumento da geração de espécies reativas de oxigénio, de uma redução do nível de antioxidantes, ou de uma combinação de ambas as vias.

### **1.2.3. Envelhecimento da membrana de Bruch**

A membrana de Bruch é uma estrutura acelular que separa o EPR da coróideia e é constituída por 5 camadas: a membrana basal do EPR, a camada de colagénio interna, a

camada de elastina central, a camada de colagénio externa e a membrana basal da coriocapilar [Booij *et al.*, 2010]. Uma das suas funções principais é a regulação das trocas de biomoléculas, nutrientes, oxigénio e resíduos do metabolismo entre a retina e a circulação geral.

Ao longo da vida, as propriedades moleculares, estruturais e funcionais desta membrana sofrem alterações consideráveis, sendo uma das mais evidentes a inclusão, no seu interior, de moléculas e resíduos celulares, particularmente lípidos que condicionam o aumento da sua espessura, sobretudo a nível da região macular. Simultaneamente, a membrana de Bruch torna-se mais rígida como consequência da calcificação e perda das fibras de elastina [Chong *et al.*, 2005; Ugarte *et al.*, 2006] e da formação de ligações cruzadas (*cross-linking*) entre as fibras de colagénio [Handa *et al.*, 1999].

As alterações que caracterizam o envelhecimento da membrana de Bruch surgem precocemente [Hogan and Alvarado, 1967]. As células do EPR começam por ficar separadas da sua membrana basal por detritos membranosos, levando à formação de depósitos basais laminares em consequência da deposição de colagénio e fibronetina [Tabandeh *et al.*, 2006]. Os depósitos basais laminares, considerados como precursores da DMI, aparecem geralmente pela terceira ou quarta décadas de vida e são compostos por proteínas das membranas basais e colagénio de espaçamento longo que se acumulam entre o citoplasma das células do EPR e a sua membrana basal [Sarks *et al.*, 2007]. Os depósitos basais lineares, que consistem em material granular rico em lípidos, localizam-se externamente à membrana basal do EPR, na camada interna de colagénio da membrana de Bruch. Apesar de serem considerados como marcadores específicos da DMI, não são clinicamente visíveis, sendo apenas identificados histologicamente [Curcio and Millican, 1999].

A forma como se desenvolvem os *drusen* e a explicação para a diversidade na sua localização e morfologia são questões não totalmente esclarecidas. É possível que a combinação dos depósitos basais laminares e lineares com alterações do EPR conduza à sua formação. Os *drusen* são habitualmente constituídos por um núcleo central de glicoproteínas envolto por outros produtos, tais como cristalinas, fragmentos celulares do EPR, apolipoproteína E, vibronectina, imunoglobolinas, fibrinogénio e proteínas relacionadas com a inflamação (amiloide P e  $\beta$ , fator C5 e complexos C5b-9 do complemento) [Hageman *et al.*, 2001; Nakata *et al.*, 2005; Umeda *et al.*, 2005; Zarbin, 2004]. Há hoje fortes evidências de que a formação dos *drusen* envolve uma reação inflamatória crónica localizada que pode implicar o sistema do complemento [Anderson *et al.*, 2010].

As alterações degenerativas do EPR que surgem nas formas precoces da DMI caracterizam-se clinicamente por lesões de hiperpigmentação lineares ou focais, assim como áreas despigmentadas associadas a redução da espessura da retina neuro-sensorial. Histopatologicamente correspondem a áreas de atrofia ou hipopigmentação do EPR suprajacentes a depósitos basais laminares ou lineares [Bressler *et al.*, 1994].

As alterações estruturais e a acumulação de material na membrana de Bruch conduzem a uma redução significativa da troca de fluidos e nutrientes entre a circulação coroideia e os fotorreceptores [Starita *et al.*, 1996], conduzindo em última análise à apoptose e atrofia celular [Gilmore, 2005].

Por outro lado, os depósitos extracelulares na e à volta da membrana de Bruch induzem uma resposta inflamatória crónica local que promove o desenvolvimento das alterações que caracterizam a DMI [Hageman *et al.*, 2001; Sarks *et al.*, 1999]. Os depósitos extracelulares conduzem à invasão por células dendríticas que atuam como células fagocíticas e imunológicas [Charbel Issa *et al.*, 2005; Hageman *et al.*, 2001]. Adicionalmente, células do EPR, macrófagos e células dendríticas libertam citoquinas inflamatórias, fatores angiogénicos e complexos imunológicos conduzindo à sustentabilidade do processo inflamatório [Cousins *et al.*, 2004; Penfold *et al.*, 1997].

Com a evolução para as formas tardias de DMI pode ocorrer AG do EPR que consiste numa perda de células do EPR e fotorreceptores podendo associar-se um adelgaçamento da retina neuro-sensorial [de Jong, 2006] assim como uma redução do lúmen da coriocapilar e da espessura coroideia [McLeod *et al.*, 2002]. A DMI-NV associa-se ao aparecimento de neovasos que se desenvolvem e proliferam a partir dos capilares da coriocapilar, secundariamente a fenómenos de hipoxia [D'Amore, 1994; Spilsbury *et al.*, 2000].

### **1.3. Envelhecimento e DMI**

Nas últimas décadas temos assistido a um enorme avanço no conhecimento dos mecanismos patogénicos do envelhecimento, assim como a sua relação com os fatores genéticos e do meio ambiente [Martin and Sheaff, 2007].

O envelhecimento biológico por si só não é uma doença, mas antes um processo que conduz a uma maior suscetibilidade para a morbidade. No caso particular do tecido retiniano, fatores como a perda ou diminuição da função mitocondrial, o aumento da geração de espécies reativas de oxigénio, o *stress* oxidativo, a acumulação de lipofuscina, a resposta imunológica deficiente e as alterações que surgem ao nível da membrana de Bruch, tornam a retina mais suscetível a fatores do meio ambiente, como por exemplo o tabaco e a radiação luminosa. Para além disso, há possivelmente efeitos sistémicos resultantes do envelhecimento de outros tecidos que contribuem para incrementar essa suscetibilidade, mas o seu verdadeiro papel não está ainda estabelecido.

Até à data, os mecanismos mais consistentemente relacionados com a DMI têm sido a acumulação de lipofuscina e as alterações encontradas na membrana de Bruch. A lipofuscina, para além de ser encontrada nos *drusen* [Hageman and Mullins, 1999], surge com maior densidade na retina macular [Curcio *et al.*, 1996], é altamente fotorreativa e está presente de forma localizada, sob a forma de lesões hiperfluorescentes nas imagens de FAF, nas zonas que rodeiam as áreas de atrofia, com maior risco de progressão da DMI [Solbach *et*

*al.*, 1997]. Por outro lado, especula-se que na origem dos descolamentos do EPR possa estar o aumento de lípidos na membrana de Bruch, com conseqüente restrição do transporte de fluidos para fora da retina [Bird and Marshall, 1986]. Os distúrbios funcionais secundários ao incremento de lípidos, à calcificação e aos desarranjos estruturais na membrana de Bruch podem predispor zonas mais afetadas à invasão de macrófagos ou de células do EPR, assim como à invasão do espaço sub-EPR por tecido neovascular [Archer, 1983; Eagle, 1984].

#### **1.4. História natural, manifestações e achados clínicos da DMI**

Os *drusen* e as alterações pigmentares localizados na região macular consistem nas mais precoces manifestações da DMI (Figura 1.1 – imagens superiores). Os *drusen* consistem em acumulações focais de material no espaço extracelular, entre a membrana basal do EPR e a camada interna de colagénio da membrana de Bruch [Tabandeh *et al.*, 2006]. A sua classificação clínica depende do tamanho, da definição dos seus contornos e uniformidade do seu conteúdo [Davis *et al.*, 2005; Ferris *et al.*, 2005]. Ao exame oftalmoscópico, são visíveis como pontos amarelados, externos à retina e ao EPR, quando apresentam diâmetro superior a 25µm [Yannuzzi, 1995]. Quanto ao seu tamanho, os *drusen* podem ser classificados em pequenos, intermédios ou grandes. Os *drusen* pequenos ou duros apresentam diâmetro <63µm, não são indicativos de doença e podem ser encontrados no fundo ocular de adultos saudáveis, jovens e de meia-idade [Bressler *et al.*, 1989; Munch *et al.*, 2007]. Os *drusen* intermédios (63 a 124µm), assim como os grandes (≥125µm), são característicos da DMI desde que localizados na região macular [Bird *et al.*, 1995]. No que diz respeito à definição dos seus contornos e uniformidade de seu conteúdo, os *drusen* moles, intermédios ou grandes, podem ser classificados em distintos ou indistintos. Os *drusen* moles distintos têm uma forma nodular e os limites bem definidos enquanto os moles indistintos são menos densos na periferia e os seus limites menos definidos [Klein *et al.*, 1991a]. Estes últimos, quando suficientemente grandes, constituem verdadeiros descolamentos do EPR. Os *drusen* cuticulares ou laminares basais parecem não estar associados ao envelhecimento ou à DMI e surgem como múltiplas lesões amarelas, pequenas (50-75µm), de limites bem definidos e tamanho uniforme mais evidentes nas imagens de IR e FAF [Russell *et al.*, 2000], onde se traduzem por inúmeros pontos hipo-autofluorescentes e também na AF onde múltiplos, pequenos focos hiperfluorescentes conferem o aspeto em *starry-sky* [Spaide and Curcio, 2010]. Em contraste, os *pseudodrusen* reticulares, ou depósitos drusenóides sub-retinianos, estão fortemente associados com a DMI e são importantes marcadores preditivos para o desenvolvimento das formas tardias da doença [Hogg *et al.*, 2014; Schmitz-Valckenberg *et al.*, 2010; Zweifel *et al.*, 2010b]. Aparecem sob a forma de uma rede de lesões amareladas, ovais ou redondas, com um diâmetro de 125 a 250µm; são mais facilmente visíveis nas imagens de RF, IR ou FAF de um oftalmoscópio *scanning laser*, não mostrando hiperfluorescência na AF. O exame de OCT permitiu localizar este tipo de *drusen* anteriormente ao EPR com extensão em

direção aos segmentos internos e externos dos fotorreceptores (Figura 1.1 – imagens intermédias).

As lesões de hiperpigmentação do EPR aparecem como áreas focais de pigmento cinzento ou negro na fundoscopia e correspondem a áreas de hipertrofia das células do EPR associadas ou não a grupos de células hiperpigmentadas. As alterações de hipopigmentação são áreas de despigmentação que correspondem histologicamente a zonas do EPR com atenuação do pigmento celular [Bird *et al.*, 1995].

*Drusen* e as alterações pigmentares, por si só, geralmente não causam comprometimento da acuidade visual (AV) central, apesar de poderem estar associados com outro tipo de alterações da função visual [Hogg and Chakravarthy, 2006].

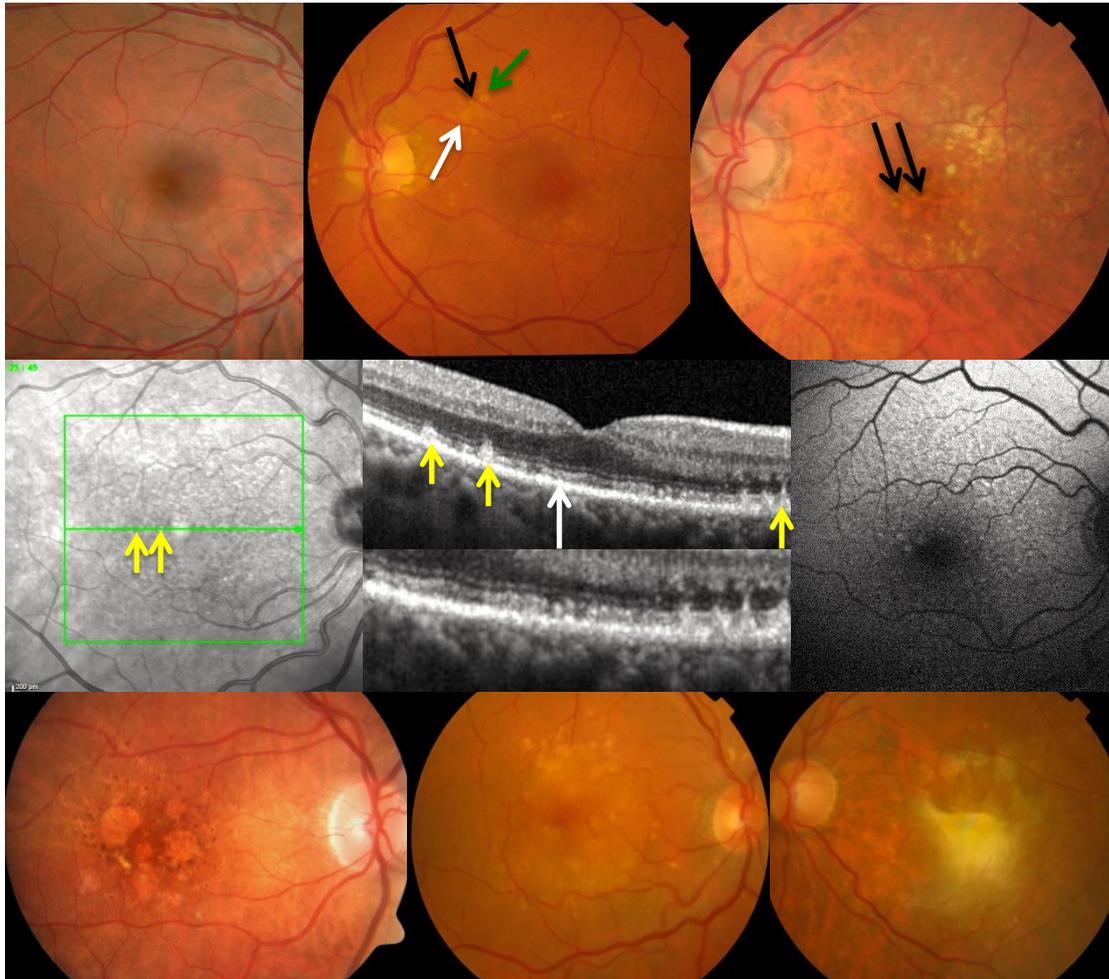
A progressão da DMI pode ser comprovada através da observação clínica da mácula. No entanto, os sistemas de classificação baseados na avaliação fotográfica das características maculares fornecem informação prognóstica mais válida, permitindo quantificar mais objetivamente o risco de progressão para as formas tardias da doença [Klein *et al.*, 2011a]. Por essa razão, escalas de gravidade como a desenvolvida pelo AREDS, a de nove níveis ou a simplificada de cinco níveis (Tabela 1.1), utilizam o tamanho dos *drusen* e a presença de alterações pigmentares para definir características de risco para o desenvolvimento das formas avançadas da doença [Ferris *et al.*, 2005].

As formas tardias da DMI caracterizam-se pelo aparecimento de lesões de AG, de membrana neovascular coroideia (MNC) ou de ambas (Figura 1.1 – imagens inferiores).

A AG manifesta-se pela presença de uma ou múltiplas áreas de limites bem definidos, redondas ou ovais, de hipopigmentação, despigmentação ou aparente perda de células do EPR, com um diâmetro  $\geq 175\mu\text{m}$ , tornando visíveis os grossos vasos da coroideia [Bird *et al.*, 1995]. Clinicamente, as áreas de atrofia são referenciadas pelos doentes como zonas de escotomas absolutos. Porém, a AV parece não estar correlacionada com o tamanho total da área de AG nos estadios iniciais da doença e pode não refletir a real função visual do doente, incluindo a estabilidade de fixação e a capacidade para executar tarefas básicas (como a leitura e o reconhecimento de faces) [Maguire and Vine, 1986]. Quando a fóvea é atingida, surge uma marcada perda de AV e um padrão de fixação extra-foveal, inicialmente instável mas que melhora ao longo do tempo [Sunness and Applegate, 2005; Sunness *et al.*, 1999]. Mesmo na presença de uma boa AV, a capacidade de adaptação ao escuro está habitualmente retardada, a visão de contraste reduzida, sendo uma das mais marcantes queixas dos doentes a dificuldade na leitura e execução de outras tarefas minuciosas em condições de fraca luminosidade [Sunness *et al.*, 2000].

A forma exsudativa, neovascular e disciforme é caracterizada pela presença de neovascularização proveniente da coroideia. Existem três tipos de neovascularização coroideia: o tipo 1 ou neovascularização oculta em que os neovasos crescem a partir da coriocapilar e proliferam no espaço sub-EPR; o tipo 2 ou neovascularização clássica em que os

neovasos progridem para o espaço sub-retiniano, entre os fotorreceptores e o EPR [Gass, 1997] e o tipo 3 que consiste numa proliferação de neovasos dentro da retina neuro-sensorial e inferiormente a esta, com tendência para o estabelecimento de uma anastomose entre as duas neovascularizações – proliferação angiomasiosa da retina (*Retinal Angiomatous Proliferation –RAP*) [Yannuzzi *et al.*, 2008].



**Figura 1.1.** As lesões características da DMI. Imagem superior esquerda – mácula normal; imagem superior central – DMI intermédia com *drusen* intermédios (>63 $\mu$ m – seta preta), grandes (>125 $\mu$ m – seta verde) e muito grandes (>250 $\mu$ m – seta branca); imagem superior direita – DMI intermédia com alterações de hiperpigmentação (setas pretas) e de atrofia focal do EPR. Imagem intermédia esquerda – IR do mesmo olho das restantes imagens intermédias mostrando os *pseudodrusen* reticulares e o nível do corte feito no OCT; imagem intermédia central – OCT do mesmo olho – as setas amarelas indicam os *pseudodrusen* no IR e no OCT; os *pseudodrusen* localizam-se acima do EPR (seta branca) e abaixo da retina neuro-sensorial; imagem intermédia direita – FAF do fundo do mesmo olho mostrando a hipofluorescência dos *pseudodrusen*. Os *pseudodrusen* são mais facilmente visíveis nas imagens de IR e FAF. Imagem inferior esquerda – AG; imagem inferior central – DMI-NV; imagem inferior direita – cicatriz disciforme.

**Tabela 1.1.** Escala de gravidade de 5 níveis e cálculo de risco de desenvolvimento de DMI tardia (AREDS)

Classificação dos <i>drusen</i>	Tamanho ( $\mu\text{m}$ )	Contabilização do fator de risco
Pequenos	<63	1 – por cada olho com <i>drusen</i> grandes (pelo menos 1)
Intermédios	63-124	1 – por cada olho com alterações pigmentares
Grandes	125-249	1 – ambos os olhos sem <i>drusen</i> grandes mas com <i>drusen</i> intermédios
Muito grandes	$\geq 250$	2 – por um dos olhos com DMI-NV

Taxa de progressão aos 5 anos para as formas tardias da doença					
Número de fatores de risco	0	1	2	3	4
Risco de progressão	0,5%	3%	12%	25%	50%

A vasculopatia polipóide da coroideia (*Polypoidal Choroidal Vasculopathy – PCV*), originalmente considerada como uma patologia macular distinta, é hoje definida como outro subtipo de DMI-NV, caracterizando-se pela presença de dilatações neovasculares que terminam em pólipos, conferindo, por vezes, o aspeto de um “cacho de uvas”, geralmente no espaço sub-EPR [Yannuzzi *et al.*, 1999]. Segundo a classificação internacional da doença [Bird *et al.*, 1995], a DMI-NV caracteriza-se pela presença de pelo menos um dos seguintes achados: membranas neovasculares sub-retinianas ou sub-EPR, descolamentos do EPR associados ou não a descolamentos da retina neuro-sensorial, hemorragias sub-retinianas ou sub-epiteliais, intra-retinianas e, por vezes, com extensão à própria cavidade vítrea, exsudatos duros maculares não relacionados com outras causas e tecido cicatricial, glial ou fibroso de localização sub, intra ou epi-retiniana, excluindo as membranas epi-retinianas idiopáticas. A presença de *drusen* e alterações de hiperpigmentação e/ou atrofia de EPR confirma a etiologia da neovascularização coroideia. O início da DMI-NV pode ser subtil e não evidente nem para o médico nem para o doente. Clinicamente, os primeiros sinais de neovascularização coroideia incluem hemorragias, fluido intra ou sub-retiniano ou a evidência de um vaso tortuoso na região perifoveal associado a pequena hemorragia intra-retiniana, no caso de uma RAP. Nesta fase o doente pode referenciar metamorfopsias, redução da AV e/ou escotomas, sendo a perda visual variável conforme as lesões sejam sub, justa ou extra-foveais. Porém, uma vasta maioria de doentes com DMI-NV apresentam-se, no momento do diagnóstico, com graves e irreversíveis alterações estruturais e funcionais da retina macular.

### 1.5. Fatores de risco de desenvolvimento e progressão da DMI

A presença de *drusen* grandes e moles, de limites mal definidos, associada ou não à presença de alterações pigmentares, tem sido relacionada com um maior risco de progressão para as formas tardias da doença [Ferris *et al.*, 2005]. Também a presença de *pseudodrusen* reticulares tem sido considerada como fator de risco significativo para o desenvolvimento de ambas as formas de DMI tardia [Hogg *et al.*, 2014]. Numa avaliação multimodal do olho adelfo de doentes com DMI-NV unilateral, Cachulo *et al* avaliou os marcadores precoces de conversão e posteriormente Silva R *et al* reportou os fatores de risco morfológicos e/ou funcionais identificados aos três anos de seguimento. Apesar de a identificação de *spots* ou áreas hiperfluorescentes nas fases precoce e tardia da AVI, a presença de *spots* ou áreas de hipofluorescência, também na AVI, ou a detecção de zonas de derrame no *Retinal Leakage Analyzer* (RLA) terem mostrado constituir parâmetros preditivos de conversão para a forma neovascular de DMI, a presença de *drusen* grandes, o número e a área ocupada pelos *drusen* em qualquer localização, ou uma maior gravidade do estadio de DMI precoce na visita inicial, não demonstraram ser fatores de risco preditivos dessa evolução [Cachulo *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2011]. A forma neovascular de DMI é a menos prevalente, correspondendo a 20% dos casos de DMI, mas a responsável por 90% dos casos de perda de visão aguda relacionada com esta patologia. A AG é a manifestação mais grave da forma atrófica da doença que representa cerca de 80% dos casos de DMI. A sua progressão é habitualmente lenta, mas com o envelhecimento da população e o seu crescimento global, estima-se que esta forma avançada da doença seja, nos EUA, responsável por aproximadamente 21% dos casos de cegueira legal de forma global.

A idade e o tabagismo são os fatores de risco não genéticos que têm sido associados à DMI de forma mais consistente. Todos os estudos populacionais existentes confirmam que a prevalência da DMI aumenta com a idade [Klein *et al.*, 1992a; Mitchell *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 2001; Vingerling *et al.*, 1995b]. Múltiplos estudos confirmam o tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento da DMI [Klein *et al.*, 1993b; Smith *et al.*, 1996; Vingerling *et al.*, 1996]. Existem igualmente evidências de uma forte associação entre o risco de desenvolvimento de DMI tardia e o número de cigarros fumados ao longo da vida, sendo o risco dos fumadores duas a quatro vezes superior relativamente aos que nunca fumaram [Clemons *et al.*, 2005; Delcourt *et al.*, 1998; Khan *et al.*, 2006b]. A DMI é mais frequente nos caucasianos do que nos indivíduos de outras origens raciais ou étnicas [Klein *et al.*, 1999c]. Apesar de a prevalência de *drusen* ser semelhante em brancos e não brancos, a das formas avançadas da doença é mais alta nos indivíduos de raça branca [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Klein *et al.*, 1999c]. Um estudo longitudinal a 10 anos, o *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) examinou 4 grupos raciais e reportou uma menor prevalência de DMI tardia na raça negra relativamente à raça branca com uma prevalência global variando de 2,4% nos Afro-americanos, 4,2% nos Hispânicos, 4,6% nos Chineses e de 5,4% nos brancos [Klein *et al.*, 2006]. Adicionalmente, fatores de risco cardiovascular, tais como a

hipertensão arterial (HTA) e a dislipidemia, têm sido inconsistentemente associados [Kabasawa *et al.*, 2011; Munch *et al.*, 2013].

A DMI é hoje uma das doenças geneticamente melhor caracterizada com múltiplos *loci* identificados. A contribuição dos fatores genéticos para o desenvolvimento da DMI tem sido estabelecida ao longo dos anos através de estudos de agregação familiar, estudos em gêmeos e análises de segregação [Spencer *et al.*, 2011]. Estudos de *linkage* e associação permitiram identificar genes implicados nesta patologia, localizados nos cromossomas 1 e 10 [Abecasis *et al.*, 2004; Iyengar *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 1998a; Weeks *et al.*, 2004]. Um estudo recente envolvendo 18 centros numa meta-análise, incluiu mais de 17000 casos de DMI e 60000 controlos com origem europeia e asiática, tendo revelado 17 *loci* relacionados com esta patologia [Fritsche *et al.*, 2013].

O desenvolvimento de técnicas de sequenciação e mapeamento do ADN permitiu identificar polimorfismos de um único nucleotídeo (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNPs) que aumentam ou reduzem o risco de desenvolvimento de doenças [Smith, 2005]. A identificação de múltiplos *loci* genéticos tem permitido implicar importantes vias biológicas, como a via do complemento, a via do metabolismo do colesterol e dos lípidos, a via da MEC e do colagénio, a via do *stress* oxidativo e a via da angiogénese na patogenia da DMI, permitindo dessa forma compreender os mecanismos que conduzem às alterações que surgem nesta patologia [Fritsche *et al.*, 2013; Gorin, 2012; Priya *et al.*, 2012; Swaroop *et al.*, 2009]. Os SNPs no fator H do complemento (*CFH*) envolvendo a região 1q32 têm sido associados a um aumento do risco para todas as formas de DMI, apontando para a importância da via do complemento e dos mecanismos imunológicos/inflamatórios relacionados na patogenia desta patologia. Similarmente, as variações no gene *ARMS2* (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 Gene*) a nível do cromossoma 10 (10q26) estão associadas a um aumento do risco de DMI, confirmando a importância da regulação da MEC e do *stress* oxidativo na patogenia da DMI [Miller, 2013].

## **1.6. Modalidades de imagem para o rastreio e diagnóstico da DMI**

Apesar da metodologia clássica para a deteção dos estadios precoce e intermédio da DMI ser a fotografia a cores do fundo ocular (inicialmente em forma de filme e atualmente em formato digital), que permite a identificação de *drusen* e de alterações pigmentares na área macular, assim como a quantificação da área ocupada pelos primeiros e sua classificação em termos de tamanho e tipo morfológico, outras técnicas de imagem igualmente não invasivas têm vindo a ser progressivamente utilizadas, tais como o OCT e as imagens FAF, IR e RF. Técnicas mais invasivas como a AF e a AVI são habitualmente utilizadas para definir com maior exatidão o estadio clínico da doença.

### **1.6.1. Modalidades de imagem para o rastreio da DMI**

A fotografia a cores do fundo ocular tem sido o *gold standard* para o rastreio da DMI por tratar-se de um método rápido que permite identificar os *drusen* moles como o sinal mais precoce desta entidade [Kose *et al.*, 2008]. As imagens de FAF, RF e IR podem também ser usadas para o efeito, superiorizando-se à primeira técnica na identificação da forma reticular desta doença macular [Xu *et al.*, 2013].

### **1.6.2. Modalidades de imagem para o diagnóstico da DMI precoce e tardia**

A fotografia digital a cores do fundo ocular tem sido utilizada para identificar, diagnosticar e quantificar lesões como *drusen* moles e de AG. A maioria das vezes, a avaliação destas imagens baseia-se na utilização de métodos manuais ou de *softwares* semiautomáticos, já que o facto de *drusen* moles distintos e indistintos apresentarem bordos irregulares e pouco definidos, torna a sua medição automática difícil e pouco fiável.

Antes do aparecimento do SD-OCT, a fotografia a cores do fundo ocular e a FAF representavam os melhores métodos para avaliar respetivamente as lesões drusenóides e de AG. O SD-OCT permite, porém, identificar de forma mais clara *drusen* de pequeno e médio calibre, áreas de discreta elevação do EPR com refletividade variável, compatível com a variabilidade do material subjacente e *drusen* grandes ou descolamentos drusenóides do EPR, frequentemente em forma de cúpula e constituídos por material hiporrefletivo ou de refletividade média, separando o EPR da membrana de Bruch subjacente [Keane *et al.*, 2012].

A FAF é utilizada sobretudo para o diagnóstico, quantificação e monitorização da progressão da AG; identifica a área afetada como uma zona de marcada redução de sinal de FAF, secundária à perda das células do EPR e pode fornecer informações adicionais relativas ao estado metabólico das áreas assim identificadas [Schmitz-Valckenberg *et al.*, 2009; Schmitz-Valckenberg *et al.*, 2008].

O SD-OCT é hoje uma modalidade amplamente utilizada no diagnóstico das duas formas tardias de DMI. Trata-se de uma técnica não invasiva e rápida que permite mapear, de forma estratificada e tridimensional, a anatomia do tecido retiniano e, por isso, tornou-se uma das ferramentas mais utilizadas no diagnóstico e seguimento dos estadios mais avançados desta patologia. Apesar de a sua utilização ter aumentado de forma significativa nos últimos anos não veio substituir inteiramente a AF, uma vez que as informações fornecidas por cada uma das modalidades são distintas: o OCT permite identificar e localizar o excesso de fluido presente na retina, mas a AF tem o seu papel na identificação das zonas de derrame de produto contraste, permitindo classificar e localizar as MNC. Nos dias de hoje, o OCT é extensivamente utilizado no diagnóstico e na monitorização do progresso do tratamento da DMI-NV com anti-VEGFs [Keane *et al.*, 2012].

A AVI pode ser igualmente útil para visualizar os vasos mais profundos da coróideia. Este exame é particularmente útil na identificação de variantes de DMI-NV, como a RAP e PCV [Ciardella *et al.*, 2004; Yannuzzi *et al.*, 2008].

### **1.7. Estratégias preventivas e tratamento**

A utilização generalizada dos anti-VEGF revolucionou o tratamento da DMI-NV. Porém, prevenir o desenvolvimento e a progressão da doença, minimizando a perda de visão, permanece ainda uma prioridade nos dias de hoje.

Com o primeiro estudo AREDS estabeleceu-se que a administração de suplementos vitamínicos, antioxidantes e minerais (fórmula AREDS) que consistia em 15mg de betacarotenos, 500mg de vitamina C, 400UI (113mg) de vitamina E, 80mg de óxido de zinco e 2mg de óxido cúprico, retardava a progressão da DMI em indivíduos com alto risco de desenvolverem as formas avançadas [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]. Uma análise mais detalhada acabou por demonstrar que esse benefício ocorria sobretudo na prevenção do desenvolvimento das formas exsudativas e não de AG [Chew *et al.*, 2013]. Com base nestes dados e conjugando-os com os que se obtiveram a partir de outros estudos [SanGiovanni *et al.*, 2009a; Sangiovanni *et al.*, 2009b; SanGiovanni and Chew, 2005], o AREDS 2 procurou estabelecer se a adição de luteína (10mg) e zeaxantina (2mg) e/ou de ácidos gordos polinsaturados (PUFA) ómega 3, particularmente o ácido docosahexaenóico (DHA; 350mg) e seu precursor, ácido eicosapentanoico (EPA; 650mg), surtiria em algum efeito adicional benéfico, relativamente à formulação testada inicialmente, na progressão para as formas avançadas da doença [SanGiovanni *et al.*, 2008]. Adicionalmente, avaliou-se a eliminação dos beta-carotenos e a redução dos níveis de zinco da formulação original. Surpreendentemente, a introdução dos ácidos gordos ómega 3 não demonstrou qualquer efeito significativo, benéfico ou negativo [Age-Related Eye Disease Study 2 Research, 2013]. Por outro lado, a adição de luteína e zeaxantina resultou num efeito 20% superior à formulação inicial na redução do risco de progressão da doença. Por este motivo, e pela deteção de um risco acrescido de desenvolvimento de cancro do pulmão nos indivíduos fumadores, suplementados com a formulação original, a recomendação do AREDS 2 consistiu na eliminação dos betacarotenos e sua substituição por luteína e zeaxantina, até porque em ambos os estudos (AREDS e AREDS 2) 50% dos participantes eram fumadores.

A identificação precoce de indivíduos que possam beneficiar dessa suplementação permitirá a implementação de estratégias terapêuticas possivelmente eficazes a médio e longo prazo. Nos EUA estima-se que cerca de 7,6% da população com mais de 60 anos apresente sinais da doença nas suas formas tardia ou intermédia, colocando-se por essa razão em posição de poder beneficiar com a suplementação adequada [Friedman *et al.*, 2004]. Publicações recentes direcionadas para a avaliação a 10 anos da suplementação AREDS

em indivíduos devidamente selecionados, demonstraram a sua eficácia na redução da progressão da doença, com benefício na AV em 25% dos doentes [Chew *et al.*, 2013].

A terapia com antiangiogénicos (anti-VEGF) é a mais eficaz e mais amplamente utilizada, direcionada para a forma neovascular avançada. O VEGF é um fator de crescimento endotelial específico que atua como um regulador da angiogénese e da permeabilidade vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Numerosos estudos têm implicado a inflamação como um importante fator na patogenia da DMI [Anderson *et al.*, 2002] e uma elevada expressão do VEGF tem sido reconhecida como importante promotor da neovascularização na forma exsudativa da DMI [Frank *et al.*, 1996]. A forma de inibir o VEGF tem passado pelo desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanizados tais como o bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc, South San Francisco, CA) e seu derivado, ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc), que neutralizam todas as formas ativas do VEGF, evitando assim o efeito do VEGF no aumento da permeabilidade vascular e, presumivelmente, inibindo também a angiogénese. Uma mais recente terapia anti-VEGF inclui o aflibercept (Eylea®, VEGF Trap-eye, Regeneron Pharmaceuticals, Tarry-town, NY; Bayer Plc) que é uma proteína humana recombinante que funciona como um recetor solúvel para a família VEGF. A utilização intravítrea destes fármacos revolucionou de forma importante o tratamento da forma neovascular da doença. No entanto, nem todos os doentes respondem a estas terapias e apenas cerca de 40% ganham visão. Por estas razões, mantêm-se os esforços investigacionais com o intuito de aumentar a eficácia terapêutica dos fármacos, alargar o seu efeito a um maior número de doentes e criar sistemas de libertação intravítrea que permitam reduzir a frequência da necessidade da sua administração. A maioria destes tratamentos é ainda hoje altamente dispendiosa, exige alguns sacrifícios da parte dos próprios doentes, seus familiares ou cuidadores na gestão do tempo e recursos económicos e requer, da parte dos profissionais e instituições de saúde, recursos humanos, técnicos e estruturais muitas vezes difíceis de ultrapassar. Para além de todos estes inconvenientes, a perda de visão pode ocorrer secundariamente aos tratamentos instituídos, muitas vezes à custa da AG para a qual não há ainda tratamento eficaz comprovado.

Tratamentos inovadores para a DMI não neovascular estão correntemente em desenvolvimento. As variações genéticas na via do complemento têm sido implicadas como um importante contributo na génese da DMI, pelo que diversos ensaios clínicos avaliam o potencial efeito de inibidores desta via. O estudo MAHALO de fase II incluiu 129 participantes com AG bilateral, tendo demonstrado que injeções mensais de lampalizumab (anti-fator D Fab, Roche/Genentech) produziram uma redução de 20% na taxa de progressão da AG [Jack *et al.*, 2016]. Outras vias promissoras que têm sido investigados como estratégias terapêuticas incluem métodos que têm como alvo os inflamossomas [Tarallo *et al.*, 2012], o ciclo dos pigmentos visuais dos fotorreceptores [Kubota *et al.*, 2012; Mata *et al.*, 2013], a neuroprotecção [Trichonas *et al.*, 2010; Wong *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011] e mais recentemente, a transplantação de células estaminais [Schwartz *et al.*, 2012; Schwartz *et al.*, 2015] e a terapia genética.

## CAPÍTULO 2

### SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO PARA A DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

#### 2.1. Introdução

O *Framingham Eye Study* [Leibowitz *et al.*, 1980] foi o primeiro estudo epidemiológico reportando dados relativos à prevalência e fatores de risco para a DMI, seguindo-se a este muitos outros.

O estabelecimento de uma metodologia estandardizada para a classificação de fotografias do fundo ocular, com o desenvolvimento do *Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System* (WARMGS) [Klein *et al.*, 1991a], seguido da descrição da *International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration* (ICGS-ARM/AMD) [Bird *et al.*, 1995], consistiu num importante marco nos estudos epidemiológicos [Klein *et al.*, 1999b]. A documentação fotográfica das lesões de DMI permitiu a validação da metodologia e maior exatidão na identificação dos fenótipos da doença. Admite-se genericamente que, utilizando estes dois sistemas de classificação na maioria dos estudos populacionais [Klein *et al.*, 1992b; Mitchell *et al.*, 1995; Vingerling *et al.*, 1995b], é possível comparar os resultados obtidos nos diferentes estudos, a sua análise conjunta [Smith *et al.*, 2001; Tomany *et al.*, 2004b], a realização de meta-análises e extrapolações para populações semelhantes [Friedman *et al.*, 2004].

Tendo como base estes dois sistemas classificativos, têm sido propostas e elaboradas diversas escalas de gravidade da doença, tais como a usada no *Beaver Dam Eye Study* (BDES) [Klein *et al.*, 2002a], no estudo AREDS [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001a], no *Blue Mountains Eye Study* (BMES) [Mitchell *et al.*, 1995] e no *Rotterdam Study* (RS) [van Leeuwen *et al.*, 2003c]. Os vários sistemas de classificação e escalas de gravidade foram criados com o intuito de fornecer a clínicos e investigadores ferramentas estandardizadas que permitam lidar com o diagnóstico, tratamento e seguimento dos doentes com esta patologia e baseiam-se fundamentalmente na análise de fotografias a cores do fundo ocular.

O desenvolvimento da tecnologia de aquisição de imagem conduziu à substituição das fotografias estereoscópicas do fundo ocular pelas imagens digitais. A utilização das imagens fundoscópicas digitais no contexto dos estudos epidemiológicos na área da DMI, está

hoje amplamente difundida. As principais razões prendem-se com a possibilidade de avaliar de imediato a qualidade das fotografias obtidas e a capacidade de obter outras em caso de necessidade, com a menor morosidade do processo de obtenção das imagens para classificação e com a maior facilidade com que se armazenam e catalogam. Adicionalmente, Leeuwen *et al.* [van Leeuwen *et al.*, 2003a] demonstrou não haver diferenças significativas no *grading* das lesões de DMI utilizando as duas técnicas.

Neste capítulo serão abordados, sequencialmente, os sistemas classificativos mais largamente utilizados, assim como as principais diferenças que caracterizam cada um deles e as repercussões que essas disparidades acarretam na comparação dos resultados obtidos nos estudos em que são utilizados e as estratégias de uniformização de critérios implementadas ao longo do tempo.

## 2.2. Classificações

Até 1995, os estudos epidemiológicos efetuados na área da DMI utilizavam diferentes sistemas de classificação da doença. A AV era, ao contrário do que acontece hoje em dia, um dos critérios utilizados porém, o tamanho, a forma, a definição dos limites e o aspeto dos *drusen* não eram fatores tomados em consideração na maioria das classificações existentes.

O *Framingham Eye Study* foi realizado nos EUA entre 1973 e 1977, incluiu 2631 participantes entre os 52 e 85 anos de idade, nos quais foi avaliada a presença de alterações maculares relacionadas com a idade, tais como *drusen*, alterações pigmentares, exsudação, hemorragias ou proliferação fibrovascular, sendo a diminuição da AV um dos critérios de definição da doença. Não foram obtidas fotografias do fundo ocular de todos os participantes e a prevalência de degenerescência macular senil obtida neste estudo foi de 8,8%. Sequencialmente, surgiram outros estudos populacionais, dos quais se destacam o *National Health and Nutrition Eye Study* (NHANES) e o *Chesapeake Bay Watermen Study* nos EUA, o *Gisborne Study* na Nova Zelândia e o *Copenhagen Study* na Europa, cujas faixas etárias dos participantes incluídos e as principais características de definição da doença são apresentadas na tabela 2.1. A partir de 1995, começaram a ser utilizadas metodologias uniformizadas de classificação da DMI com o desenvolvimento dos sistemas classificativos do Wisconsin (WARMGS) e da classificação internacional (ICGS-ARM/AMD).

Tabela 2.1. Principais estudos epidemiológicos na área da DMI até 1995

Estudo <sup>1</sup>	Ano/País <sup>2</sup>	Definição da doença <sup>3</sup>	Idade limite <sup>4</sup>
<i>Framingham Eye Study</i> [Leibowitz <i>et al.</i> , 1980]	1980 EUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AV inferior ou igual a 20/30</li> <li>▪ Alterações maculares ou do polo posterior ditas senis</li> </ul>	52-85
<i>National Health and Nutrition Eye Study</i> (NHANES) [Goldberg <i>et al.</i> , 1988]	1988 EUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMI: perda do reflexo macular, dispersão ou acumulação de pigmento e <i>drusen</i> + AV inferior ou igual a 20/25</li> <li>▪ DMI disciforme: hemorragia coroideia e proliferação de tecido conjuntivo entre o EPR e a Bruch causando elevação da retina foveal, relacionada com a idade</li> <li>▪ DMI circunada: acumulação perimacular de material lipídico na retina</li> </ul>	1-74
<i>Gisborne Study</i> [Martinez <i>et al.</i> , 1982]	1982 Nova Zelândia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AV inferior ou igual a 20/30</li> <li>▪ Degenerescência macular senil identificada como sendo a responsável pela baixa de visão</li> </ul>	≥ 65
<i>Copenhagen Study</i> [Vinding, 1989]	1989 Dinamarca	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMI: AV inferior ou igual a 20/30 explicada pelas alterações morfológicas na área macular</li> <li>▪ Alterações atróficas: alterações pigmentares (atrofia/acumulação de pigmento) e/ou <i>clusters</i> de pequenos <i>drusen</i> e/ou <i>drusen</i> médios e/ou <i>drusen</i> grandes e/ou pronunciada atrofia/esclerose macular coroideia senil sem envolvimento generalizado do fundo ocular</li> <li>▪ Alterações exsudativas: elevação da retina neuro-sensorial e/ou do EPR e/ou hemorragias e/ou exsudatos duros e/ou tecido fibrovascular</li> <li>▪ Alterações maculares semelhantes, relacionadas com a idade mas sem alteração da AV</li> </ul>	60-80
<i>Chesapeake Bay Study</i> [Bressler <i>et al.</i> , 1989]	1989 EUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AG: uma área bem demarcada de atrofia do EPR em que a retina suprajacente aparece mais fina</li> <li>▪ Alterações exsudativas: neovascularização coroideia, descolamentos do EPR e cicatrizes disciformes</li> <li>▪ Não inclui a AV como critério da doença</li> <li>▪ Classificação da DMI em 4 graus: 4) AG do EPR ou alterações exsudativas; 3) grau 4 ou olhos com <i>drusen</i> grandes ou confluentes ou olhos com hiperpigmentações focais do EPR; 2) grau 4 ou 3 ou olhos com muitos <i>drusen</i> pequenos (20 ou mais) nos 1500µm do centro da fóvea; 1) grau 4, 3 ou 2 ou olhos com pelo menos 5 <i>drusen</i> pequenos dentro dos 1500µm do centro da fóvea ou pelo menos 10 pequenos <i>drusen</i> entre os 1500 e 3000µm do centro da fóvea</li> </ul>	≥ 30
<i>Beaver Dam Eye Study</i> (BDES) [Klein <i>et al.</i> , 1992b]	1992 EUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MRI precoce: ausência dos sinais da MRI tardia + presença de <i>drusen</i> moles indistintos ou <i>drusen</i> reticulares ou presença de qualquer tipo de <i>drusen</i>, exceto os <i>drusen</i> duros distintos, associados a degenerescência do EPR ou hiperpigmentação retiniana macular</li> <li>▪ MRI tardia: presença de sinais de DMI exsudativa ou AG</li> <li>▪ A AV não era tida como critério para a definição da doença</li> <li>▪ O grau da doença era o do olho mais gravemente afetado</li> </ul>	43-86
<i>Rotterdam Study</i> (RS) [Vingerling <i>et al.</i> , 1995b]	1995 Holanda	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Todas as alterações da MRI tinham de se encontrar dentro de um raio de 3000µm da fóvea</li> <li>▪ Não definiu MRI precoce; foram determinadas prevalências separadas para os <i>drusen</i> e alterações pigmentares de hipo e hiperpigmentação atribuídas à MRI</li> <li>▪ MRI tardia (DMI): presença de DMI atrófica (zona bem demarcada de atrofia do EPR com visualização dos vasos da coroide) e/ou DMI-NV (descolamentos serosos ou hemorrágicos do EPR e/ou membranas neovasculares sub-retinianas e/ou hemorragias e/ou cicatrizes fibrosas periretinianas) atribuíveis à idade</li> <li>▪ Em cada participante era considerado o grau mais grave de doença</li> <li>▪ A AV não era tida em consideração</li> </ul>	≥ 55

<sup>1</sup>Nome do estudo; <sup>2</sup>ano e país em que decorreu o estudo; <sup>3</sup>critérios para a definição da doença; <sup>4</sup>limite de idades dos participantes.

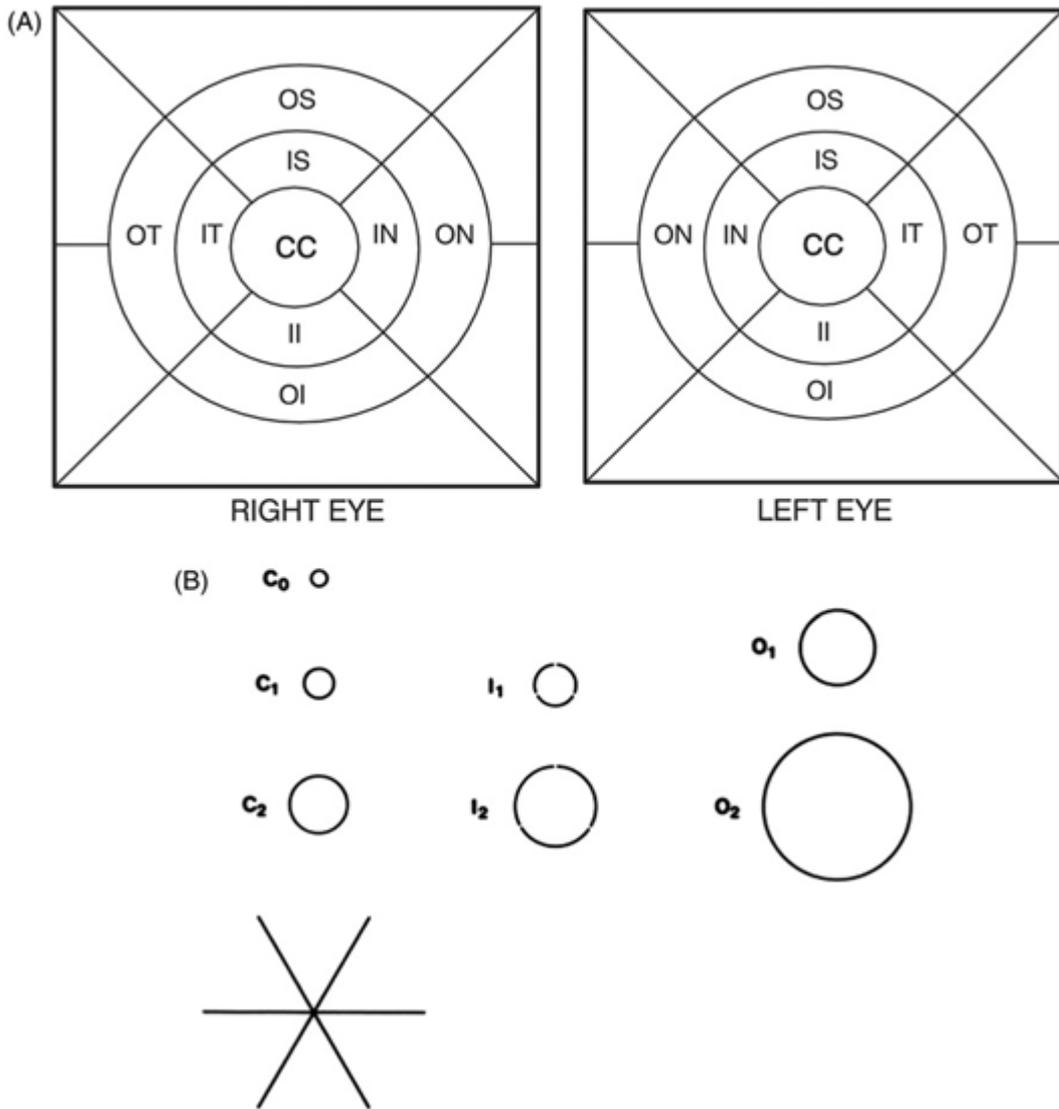
### 2.2.1. Sistema de *grading* de Wisconsin para a MRI

A metodologia utilizada no WARMGS [Klein *et al.*, 1991a] foi criada em 1990 e teve como origem sistemas de classificação usados em ensaios clínicos no âmbito da retinopatia diabética e da DMI [Bressler *et al.*, 1989; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991a, b]. O sistema foi desenvolvido para assistir dois estudos populacionais pioneiros na área da DMI: o BDES [Klein *et al.*, 1991b] e o NHANES III [Klein *et al.*, 1995]. Por se ter mostrado um sistema reprodutível, continua a ser utilizado em diversos estudos populacionais em todo o mundo.

Neste sistema, as lesões características da DMI são avaliadas em fotografias a cores do fundo ocular, estereoscópicas, de 30 graus, às quais se sobrepõe uma grelha que define 9 subcampos (Figura 2.1 – A) e círculos de tamanho *standard* (Figura 2.1 – B) utilizados para avaliar o tamanho e a área ocupada pelas lesões. A grelha que consiste em 3 círculos concêntricos centrados à fóvea e 4 linhas radiárias deve ser sobreposta ao par de fotografias estereoscópicas do campo 2; os raios dos círculos interno, médio e externo correspondem a 500µm, 1500µm e 3000µm, respetivamente, num olho de dimensões médias. Nesta classificação convencionou-se que o diâmetro médio do disco ótico era de 1500µm, apesar dos valores de 1800 a 1900µm se considerarem uma estimativa mais realista. O par de fotografias estereoscópicas dos campos 1 (centrado no disco) e 2 (centrado na fóvea) eram originalmente montados em folhas de plástico transparentes e visualizadas numa *light box* com uma intensidade luminosa de 6200 graus Kelvin, especialmente preparada para o efeito e para possibilitar a identificação de *drusen* mais subtis; os *slides* eram examinados com visualizadores estereoscópicos com uma capacidade amplificadora de 5x, facto que, combinado com a amplificação de 3x da câmara de fundo, resultava numa ampliação global final de 15x.

A grelha utilizada define 9 subcampos: central (dentro do círculo interno); interno superior; interno nasal; interno inferior; interno temporal (entre os círculos interno e médio); externo superior; externo nasal; externo inferior; externo temporal (entre os círculos médio e externo). Algumas características são avaliadas para cada subcampo e outras no campo 2 como um todo. Três grupos de círculos de diferentes tamanhos são usados para avaliar a dimensão e a área ocupada pelos *drusen* e pelas alterações de hiperpigmentação.

Neste sistema classificativo, o *grading* está organizado em três secções: a primeira diz respeito às características dos *drusen*, a segunda a outras lesões típicas de DMI e a terceira a outras anomalias.



**Figura 2.1.** A) Grelhas que definem os 9 subcampos maculares; B) Ferramentas de medição do tamanho e da área ocupada pelas lesões (WARMGS). Círculos representam frações da área total dos subcampos central (C), interno (I) ou externo (O) da grelha representada em A); as 3 linhas cruzadas representam medem 1000µm. CC – círculo central; II – interno inferior; IN – interno nasal; IS – interno superior; IT – interno temporal; OI – externo inferior; ON – externo nasal; OS – externo superior; OT – externo temporal.

### 2.2.1.1. Avaliação das características dos drusen

A aparência dos *drusen* é variável, podendo emergir sobre um fundo de aspeto normal ou sobre uma degenerescência difusa do EPR. Os *drusen* pequenos ou duros geralmente são redondos, de cor amarelada ou esbranquiçada, não têm espessura, surgem no plano do EPR, com limites bem definidos relativamente ao EPR circundante. Porém, por vezes podem ser apenas ligeiramente mais pálidos que o EPR e por isso mais difíceis de detetar mesmo em fotografias de boa qualidade. Os *drusen* maiores podem ser amarelos/brancos e apresentar espessura visível. Quanto à sua morfologia e definição dos seus contornos, alguns apresentam limites bem definidos e um aspeto sólido, nodular (*drusen*

distinto) e outros limites menos definidos e aparência menos sólida (*drusen* indistinto). Quanto à sua distribuição, podem surgir de forma individualizada ou confundir-se com os adjacentes, denominando-se *drusen* confluentes. Neste sistema classificativo são avaliadas, para cada subcampo, o *drusen* de maior tamanho, o tipo predominante, a área e a confluência e, para o campo 2, o *drusen* predominante e confluência.

Os círculos  $C_0$ ,  $C_1$  e  $C_2$  respetivamente com os diâmetros de 63, 125 e 250 $\mu$ m, são usados para avaliar o tamanho e o tipo de *drusen*, permitindo estimar qual o *drusen* de maior tamanho e o predominante. Estas duas características representam formas ligeiramente diferentes de descrever a aparência dos *drusen*, mas estão intimamente relacionadas.

Os *drusen* podem ser classificados quanto ao seu tamanho, tipo, área ocupada e sua confluência nas escalas de gravidade que a seguir se definem:

- a. *Escala de gravidade referente ao tamanho dos drusen*: em cada subcampo, o *drusen* de maior dimensão determina o grau de classificação na escala de gravidade;

Grau	Definição
n/a	Ausência de <i>drusen</i>
0	<i>Drusen</i> duros indistintos/ questionáveis/ pontilhados
1	<i>Drusen</i> duros distintos com diâmetro < $C_0$ (63 $\mu$ m)
2	<i>Drusen</i> $\geq C_0$ mas < $C_1$ em diâmetro (63-124 $\mu$ m)
3	<i>Drusen</i> $\geq C_1$ mas < $C_2$ em diâmetro (125-249 $\mu$ m)
4	<i>Drusen</i> $\geq C_2$ em diâmetro ( $\geq 250\mu$ m)
5	<i>Drusen</i> reticulares
6	<i>Grading</i> impossível- lesões obscurecedoras
7	<i>Grading</i> impossível- qualidade da fotografia
8	Ausência de <i>drusen</i>

- b. *Escala de gravidade referente ao tipo de drusen*: em cada subcampo, o tipo de *drusen* ocupando a maior fração determina o grau relativo à predominância desse tipo de lesão. A tipologia do *drusen* baseia-se no tamanho, na uniformidade da sua consistência e na delimitação dos seus bordos;

Grau	Definição
n/a	<i>Drusen</i> duros – indistintos
0	<i>Drusen</i> duros – distintos
1	<i>Drusen</i> moles – distintos
2	<i>Drusen</i> moles – indistintos
3	<i>Drusen</i> reticulares
4	<i>Drusen</i> desvanecidos/ desaparecidos
5	n/a
6	<i>Grading</i> impossível- lesões obscurecedoras
7	<i>Grading</i> impossível- qualidade da fotografia
8	<i>Drusen</i> duros – indistintos

Os *drusen* <63 $\mu$ m são sempre considerados como duros, os intermédios (63-124 $\mu$ m) podem ser duros distintos ou moles e os  $\geq$ 125 $\mu$ m são sempre classificados como moles. Os *drusen* reticulares, assim como os desvanecidos, não têm tamanho definido mas geralmente são  $\geq$ 125 $\mu$ m.

Os *drusen* duros podem ser distintos ou indistintos. No grupo dos distintos (grau 2 ou 3 quanto ao tamanho e grau 1 quanto ao tipo) incluem-se os que são facilmente identificados como vários pontos esbranquiçados e proeminentes e os que, apesar de menos óbvios, estão definitivamente presentes. Na categoria de duros-indistintos (grau 1 para o tamanho e grau 0 para o tipo) devem ser colocadas as lesões que suscitam dúvidas quanto a serem definitivamente *drusen*, as lesões que o *grader* acredita serem *drusen*, com pelo menos 50% de certeza mas em que esta é inferior a 90% (questionável), e as lesões de aparência pontilhada, em que não é possível definir com exatidão se a aparência é resultante da presença de múltiplos *drusen* muito pequenos ou de uma inusual granularidade do fundo.

Os *drusen* intermédios com um diâmetro  $\geq$  ao círculo  $C_0$ , mas < ao círculo  $C_1$  (63-124 $\mu$ m), devem ser classificados em duros, moles ou desvanecidos com base na uniformidade da sua densidade, do centro para a periferia, da definição dos seus limites e da sua espessura. *Drusen* de limites mal definidos, cuja densidade diminui do centro para a periferia, são classificados em moles-indistintos; os de bordos definidos, densidade uniforme e aparência sólida classificam-se em moles distintos; os de limites bem definidos mas sem aparência sólida, espessa e nodular são classificados como duros-distintos; quando surge o aspeto de toda a substância drusenóide ter desaparecido classificam-se em desvanecidos. A área de *drusen* confluentes que evoluem para *drusen* desvanecidos, deve ser classificada como degenerescência do EPR. Os *drusen*  $\geq$ 125 $\mu$ m podem ser classificados em moles, reticulares (formam redes mal definidas de linhas entrelaçadas) ou desvanecidos.

- c. *Escala de gravidade relativa à área ocupada pelos drusen*: a área total coberta pelos *drusen* em cada subcampo é estimada contabilizando conjuntamente todos os *drusen* classificados nos grupos 2 ou superiores, para o tamanho, como se fossem *drusen* confluentes, e comparando essa área com a área dos círculos *standard*. Para os graus mais baixos da escala, são usados os círculos  $C_1$  e  $C_2$  em cada subcampo. Para os escalões mais elevados, são usados círculos específicos para cada subcampo ( $C_1$  e  $C_2$  para o campo central,  $I_1$  e  $I_2$  para os subcampos internos e  $O_1$  e  $O_2$  para os subcampos externos). Os círculos específicos para cada subcampo representam uma fração desse subcampo:  $C_1$ ,  $I_1$  e  $O_1$  representam 1/64 ou 1,6% do campo central, interno e externo respetivamente;  $C_2$ ,  $I_2$  e  $O_2$  representam 1/6 ou 6,3% dos mesmos subcampos;

Grau	Definição
n/a	Não aplicável (ausência de <i>drusen</i> no grupo 2 ou superior)
0	Área coberta por <i>drusen</i> < C <sub>0</sub>
1	Área coberta por <i>drusen</i> < C <sub>1</sub> *
2	Área coberta por <i>drusen</i> < círculo 1 (<1,6% do subcampo)*
3	Área coberta ≥ círculo 1 mas < a 2 vezes essa área (≥1,6% mas <3,1% do subcampo)
4	Área coberta ≥ a 2 vezes o círculo 1 mas < ao círculo 2 (≥3,1% mas <6,3 % do subcampo)
5	Área coberta ≥ círculo 2 mas < a 2 vezes essa área (≥6,3% mas <12,5% do subcampo)
6	Área coberta ≥ a 2 vezes o círculo 2 mas < a 4 vezes o mesmo círculo (≥12,5% mas <25% do subcampo)
7	Área coberta ≥ 25% do subcampo mas inferior a 50%
8	Área coberta ≥ 50% do subcampo

\* para o campo central os graus 1 e 2 são equivalentes e são expressos na “grading form” como ½

- d. *Escala de gravidade relativa à confluência dos drusen*: quando dois ou mais *drusen* se tocam ou fundem há confluência; esta é graduada em cada subcampo com *drusen* classificados no nível 2 ou superior relativamente ao tamanho e de acordo com a área total de *drusen* envolvidos, usando a escala: nenhuma, questionável ou inferior a 10%; entre 10 e 24%; entre 25 e 49%; 50% ou superior.

### 2.2.1.2. Outras características de DMI avaliadas

Para além das características dos *drusen*, vários outros aspetos são avaliados por subcampo: presença e extensão de lesões de degenerescência e hiperpigmentação do EPR, descolamentos do EPR e/ou da retina neuro-sensorial, exsudatos duros retinianos, hemorragias sub-retinianas e/ou sub-EPR, cicatrizes fibrosas sub-retinianas e/ou sub-EPR, edema retiniano e hemorragias retinianas:

- a. *Degenerescência do EPR*: estima-se como a percentagem do subcampo envolvida e classifica-se em: ausente, questionável, inferior a 25% do subcampo, 25 a 49% do subcampo, superior ou igual a 50% do subcampo e não graduável;
- b. *Hiperpigmentação*: avalia-se a presença e extensão de acumulações de pigmento cinza ou negro ao nível ou abaixo da retina e classifica-se em nenhuma, questionável, área inferior ao círculo C<sub>2</sub>, área superior ou igual ao círculo C<sub>2</sub> e não graduável;
- c. *Descolamento do EPR/retina neuro-sensorial*: este tipo de lesões podem ser contabilizadas conjuntamente, pois nem sempre é possível distingui-las sem recorrer a outros métodos de imagem para além da fotografia do fundo ocular. A extensão dos descolamentos dentro dos 16 discos de área (DA) cobertos pela grelha são estimados em DA num item separado;
- d. *Hemorragias sub-retinianas e sub-EPR*: classificadas em cada subcampo como ausente, questionável, presente ou não graduável;
- e. *Tecido fibroso ou fibrovascular sub-retiniano*: a identificação de qualquer material de cor branca que corresponda a fibrose sub-retiniana será classificada como ausente,

questionável, ocupando menos que 25% do subcampo, 25 a 49% do subcampo, 50% ou mais do subcampo e não graduável;

- f. *AG*: área bem delimitada de perda de EPR, com exposição dos vasos da coróide. Uma área de atrofia deve ter pelo menos a dimensão de um círculo *standard I<sub>2</sub>* para se considerar definitivamente presente. A escala consiste nos graus: ausente, questionável, ocupando menos de 50% do subcampo, ou 50% ou mais do subcampo e não graduável;
- g. *Outras lesões*: cicatrizes coriorretinianas de origem congénita, secundárias a traumas ou de outras etiologias devem ser classificadas nesta categoria.

### 2.2.2. Classificação internacional e sistema de *grading* para a MRI e a DMI

Em 1995, um grupo de investigadores envolvido em estudos epidemiológicos, tendo como base os aspetos fenotípicos fundoscópicos observados em fotografias a cores do fundo ocular e retirando ao critério AV a importância que lhe era dada até então, desenvolveu a classificação internacional para a MRI e DMI – ICGS-ARM/AMD. Esta classificação foi adotada em inúmeros estudos epidemiológicos a partir de 1995 e baseia-se na metodologia utilizada pelo WARMGS [Klein *et al.*, 1991a] com algumas modificações [Bird *et al.*, 1995].

Neste sistema classificativo, para além da idade  $\geq 50$  anos, são os critérios morfológicos detetados em fotografias a cores do fundo ocular que estabelecem a definição de MRI, não sendo a AV tida em consideração para esse efeito.

A MRI é considerada, nesta classificação, como uma doença da área macular da retina que mais frequentemente se torna clinicamente aparente depois dos 50 anos de idade e que se subdivide em dois grupos: a maculopatia precoce relacionada com a idade e a maculopatia tardia relacionada com a idade ou DMI.

A maculopatia precoce relacionada com a idade caracteriza-se pela presença de *drusen*, áreas de hiperpigmentação (na retina externa ou coróideia) associadas a *drusen* e áreas de hipopigmentação ou despigmentação do EPR, geralmente de limites mais definidos que os *drusen*, mas sem visualização dos vasos coróideos, e igualmente associadas a *drusen*. Estes são lesões branco-amareladas externas à neuro-retina ou EPR, podendo ser classificados em variados tipos:

- Moles e confluentes, frequentemente com bordos indistintos;
- Moles distintos com densidade uniforme e bordos nítidos;
- Moles indistintos cuja densidade diminui do centro para a periferia e os bordos são esfumados;
- Duros, não são considerados como fazendo parte da doença e podem aparecer em olhos sem e com MRI.

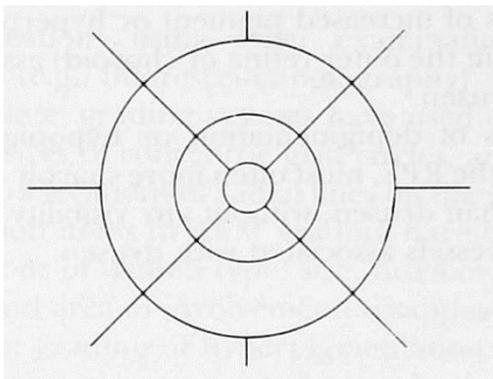
A maculopatia tardia relacionada com a idade ou DMI pode ser de dois tipos:

1. AG – qualquer área de forma redonda ou oval, de despigmentação, hipopigmentação ou aparente ausência de EPR, com pelo menos 175 $\mu$ m de diâmetro, na qual é possível visualizar melhor os vasos coroídeos subjacentes do que na área circundante;
2. DMI-NV, exsudativa ou disciforme – caracteriza-se pela presença de qualquer uma das seguintes lesões:
  - a. Descolamentos do EPR, que podem vir associados a descolamento da retina neuro-sensorial ou a outras formas de MRI;
  - b. Membranas neovasculares sub-retinianas ou sub-epiteliais;
  - c. Hemorragias sub-retinianas (escuras, vermelhas ou amareladas) que não estão relacionadas com outras patologias vasculares retinianas;
  - d. Exsudatos duros maculares relacionados com a patologia anteriormente descrita e não com outras doenças vasculares retinianas;
  - e. Tecido cicatricial ou glial ou depósitos semelhantes à fibrina de localização epirretiniana, intra-retiniana, sub-retiniana ou sub-epitelial.

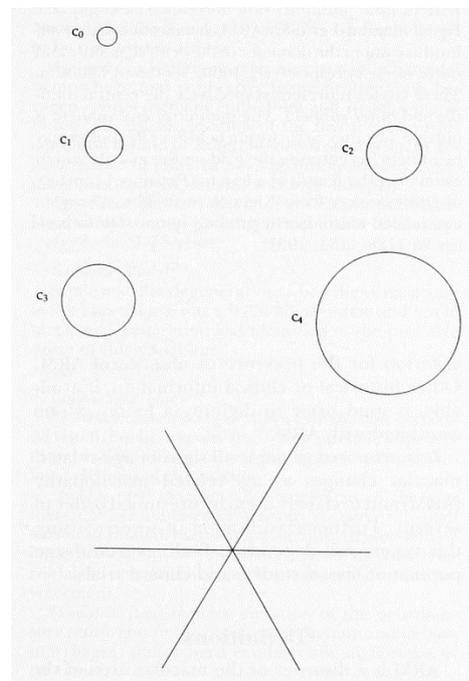
Para este sistema classificativo, devem ser usadas fotografias a cores do fundo ocular, de 30 ou 35 graus, estereoscópicas, após dilatação pupilar e visando os campos: 1 modificado (centrado na margem temporal do disco); 2 (centrado na fóvea) e opcionalmente o 3 modificado (temporal à fóvea mas incluindo a fóvea na margem nasal). A inclusão dos campos 1 e 3 modificados auxilia à deteção de *drusen*, alterações pigmentares e outras lesões mais subtis. A grelha *standard* utilizada para definir subcampos é em tudo semelhante à do sistema anterior, sendo a mácula interna definida como a área dentro do círculo de 3000 $\mu$ m e a mácula externa aquela que se interpõe entre a interna e o círculo de 6000 $\mu$ m. A utilização destas grelhas baseia-se no pressuposto antigo que convencionou o diâmetro do disco com o valor de 1500 $\mu$ m. Inicialmente, os *slides* das fotografias do fundo ocular eram visualizados numa *Light box* com uma luz fluorescente de 6200 graus da classificação Kelvin, ou seja uma luz mais azul que a luz do sol que tem uma intensidade de 5400 graus na mesma classificação. A luz neste comprimento de onda foi escolhida por permitir identificar mais facilmente *drusen* mais subtis. Os *graders* utilizavam visores estereoscópicos com uma ampliação de cerca de 5 vezes que, combinada com a ampliação de 3 vezes da câmara fotográfica, resultava numa ampliação final de 15 vezes. A grelha *standard* (Figura 2.2), que consiste em 3 círculos concêntricos centrados na fóvea e 4 linhas radiárias em posição oblíqua, é sobreposta num par de fotografias estereoscópicas do campo 2 e usada para definir 10 subcampos: o central (dentro do círculo central); o médio (entre o círculo central e o do meio) e que se subdivide em superior, nasal, inferior e temporal; o externo (entre o círculo do meio e o externo) e que também se subdivide em superior, nasal, inferior e temporal e o da média periferia (para fora do círculo externo dentro do campo 2). Considerando que a ampliação produzida por uma câmara de fundo de 30 graus é tal que 4,7mm na grelha correspondem

aproximadamente, e em média, a 1500µm no fundo ocular, a grelha pode ser definida como se o círculo central correspondesse a 1000µm num fundo de um olho médio, e os diâmetros dos círculos médio e externo a 3000 e 6000µm, respetivamente.

O sistema permite uma classificação detalhada das lesões em cada subcampo, ou sumariar o tipo de lesões encontrado dentro de cada um dos círculos ou no campo 2 como um todo. Cinco círculos abertos impressos em plásticos transparentes (Figura 2.3) eram usados para estimar o tamanho dos *drusen*, a área ocupada pelos mesmos, a área ocupada por lesões de hipo e hiperpigmentação ou pelas lesões de DMI. Os círculos C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> equivalem, respetivamente, a 63, 125, 175, 250 e 500µm. O círculo central de 1000µm pode ser usado para o mesmo efeito.



**Figura 2.2.** Grelha *standard* para a classificação da MRI (ICGS-ARM/AMD). Para uma câmara fotográfica do fundo ocular de 30 graus, os diâmetros dos círculos central, médio e interno são respetivamente 1000, 3000 e 6000 µm de diâmetro. Estes círculos representam, respetivamente, os campos central, médio e interno. O campo da média periferia é considerado o que está para fora do círculo externo no campo 2. [Klein *et al.*, 1991a]



**Figura 2.3.** Círculos *standard* para a classificação da MRI (ICGS-ARM/AMD). Os círculos C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> são usados para todos os campos e correspondem respetivamente a 1/24, 1/12, 1/8.6, 1/6 e 1/3 do diâmetro do disco; em média isso corresponde a 63µm, 125µm, 175µm, 250µm e 500µm de diâmetro. Todos os círculos podem ser usados para estimar o tamanho dos *drusen*. O círculo C<sub>0</sub> distingue os *drusen* pequenos dos grandes. Os círculos C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> podem ser usados para estimar áreas de hiper ou despigmentação; o círculo C<sub>2</sub> para áreas mínimas de AG e os círculos C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> para estimar áreas de AG e DMI – NV.

### 2.2.2.1 Avaliação das características dos drusen

- a. *Escala de gravidade relativa à morfologia e tamanho dos drusen*: classifica-se segundo o grau mais elevado presente dentro do círculo externo da grelha;

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	<i>Drusen</i> duro ( $< C_1, 125\mu\text{m}$ )
3	<i>Drusen</i> intermédio, mole ( $> C_0 \leq C_1; > 63\mu\text{m} \leq 125\mu\text{m}$ )
4	<i>Drusen</i> grandes, moles distintos ( $> C_1, 125\mu\text{m}$ )
5	<i>Drusen</i> grandes, moles indistintos ( $> C_1, 125\mu\text{m}$ )
	a) Cristalinos/calcificados
	b) Semissólidos
	c) Serogranulares
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

Nota: ao contrário da classificação de Wisconsin (WARMGS), os *drusen* intermédios são considerados sempre moles)

- b. *Escala de gravidade quanto ao tipo de drusen predominante dentro do círculo externo*: diz respeito à tipologia de *drusen* mais comum dentro do círculo externo da grelha;

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	<i>Drusen</i> duro ( $< C_1, 125\mu\text{m}$ )
3	<i>Drusen</i> intermédio, mole ( $> C_0 \leq C_1; > 63\mu\text{m} \leq 125\mu\text{m}$ )
4	<i>Drusen</i> grandes, moles distintos ( $> C_1, 125\mu\text{m}$ )
5	<i>Drusen</i> grandes, moles indistintos ( $> C_1, 125\mu\text{m}$ )
	a) Cristalinos/calcificados
	b) Semissólidos
	c) Serogranulares
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

- c. *Escala de gravidade quanto ao número de drusen*:

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	1-9
3	10-19
4	$\geq 20$
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

d. *Escala de gravidade quanto ao tamanho dos drusen:*

Grau	Definição
1	$< C_0$ ( $< 63\mu\text{m}$ )
2	$\geq C_0 < C_1$ ( $\geq 63\mu\text{m}, < 125\mu\text{m}$ )
3	$\geq C_1 < C_2$ ( $\geq 125\mu\text{m}, < 175\mu\text{m}$ )
4	$\geq C_2 < C_3$ ( $\geq 175\mu\text{m}, < 250\mu\text{m}$ )
5	$\geq C_3$ ( $\geq 250\mu\text{m}$ )
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

e. *Escala de classificação quanto à principal localização dos drusen:* define onde se localiza a maioria das lesões, dentro ou fora do círculo externo, em cada subcampo, na fóvea ou fora dela;

Grau	Definição
0	Para fora do círculo externo (subcampo da média periferia)
1	No subcampo externo
2	No subcampo médio
3	No subcampo interno a) Fora da fóvea (ponto central) b) Na fóvea
4	n/a
5	n/a
6	Não graduável por lesões obscurecedoras
7	Não graduável por má qualidade da fotografia

f. *Área coberta por drusen no campo 1.5.:* esta área pode ser estimada em cada um dos círculos da grelha e expressa em termos de percentagem de área dentro do subcampo específico definido pela grelha;

Grau	Definição
1	$< 10\%$
2	$< 25\%$
3	$< 50\%$
4	$\geq 50\%$
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

### 2.2.2.2 Classificação das anomalias pigmentares

a. *Hiperpigmentação*

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	Presente $< C_0$ ( $< 63\mu\text{m}$ )
3	Presente $\geq C_0$ ( $\geq 63\mu\text{m}$ )
4	n/a
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

*b. Hipopigmentação*

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	Presente < C <sub>0</sub> (< 63µm)
3	Presente ≥ C <sub>0</sub> (≥ 63µm)
4	n/a
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

*c. Principal localização das hiper/hipopigmentações*

Grau	Definição
1	Para fora do círculo externo (subcampo da média periferia)
2	No subcampo externo
3	No subcampo médio
4	No subcampo interno a) Fora da fóvea (ponto central) b) Na fóvea
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

**2.2.2.3 Classificação da atrofia geográfica**

*a. Presença*

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	Presente: ≥ C <sub>2</sub>
3	n/a
4	n/a
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

*b. Localização – deve escolher-se a localização mais central*

Grau	Definição
1	Para fora do círculo externo (subcampo da média periferia)
2	No subcampo externo
3	No subcampo médio
4	No subcampo interno a) Fora da fóvea (ponto central) b) Na fóvea
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

c. *Área coberta*

Grau	Definição
1	$\geq C_2 < C_3$ ( $\geq 175\mu\text{m} < 250\mu\text{m}$ )
2	$\geq C_3 < C_4$ ( $\geq 250\mu\text{m} < 500\mu\text{m}$ )
3	$\geq C_4 < 1000\mu\text{m}$ ( $\approx$ círculo central da grelha)
4	$\geq 1000\mu\text{m} < 3000\mu\text{m}$ ( $\approx$ círculo médio da grelha)
5	$\geq 3000\mu\text{m} < 6000\mu\text{m}$ ( $\approx$ círculo externo da grelha)
6	$> 6000\mu\text{m}$
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

**2.2.2.4 Classificação das lesões neovasculares**

a. *Presença*

Grau	Definição
0	Ausente
1	Questionável
2	Presente
3	n/a
4	n/a
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

b. *Tipificação das lesões*

Grau	Definição
1	Exsudatos duros
2	Descolamento seroso da retina
3	Descolamento seroso do EPR
4	Descolamento hemorrágico do EPR
5	Hemorragia retiniana <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sub-retiniana</li> <li>b) No plano da retina</li> <li>c) Sub-hialoideia</li> <li>d) Intravítrea</li> </ul>
6	Tecido fibroso/glial/cicatricial <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sub-retiniano</li> <li>b) Pre-retiniano</li> </ul>
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

c. *Localização – deve-se escolher a localização mais central*

Grau	Definição
1	Fora do círculo externo (subcampo da média periferia)
2	Subcampo externo
3	Subcampo médio
4	Subcampo interno <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Fora da fóvea (ponto central)</li> <li>b) Na fóvea central)</li> </ul>
5	n/a
6	n/a
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

d. *Área coberta*

Grau	Definição
1	$\geq C_2 < C_3$ ( $\geq 175\mu\text{m} < 250\mu\text{m}$ )
2	$\geq C_3 < C_4$ ( $\geq 250\mu\text{m} < 500\mu\text{m}$ )
3	$\geq C_4 < 1000\mu\text{m}$ ( $\approx$ círculo central da grelha)
4	$\geq 1000\mu\text{m} < 3000\mu\text{m}$ ( $\approx$ círculo médio da grelha)
5	$\geq 3000\mu\text{m} < 6000\mu\text{m}$ ( $\approx$ círculo externo da grelha)
6	$> 6000\mu\text{m}$
7	Não graduável por lesões obscurecedoras
8	Não graduável por má qualidade da fotografia

O aparecimento de uma forma neovascular num olho previamente classificado como tendo AG sobrepõe-se ao *grading* inicial, obrigando à sua reclassificação. Uma vez demonstrada a natureza neovascular da lesão, mesmo que posteriormente os sinais de neovascularização sejam mínimos ou surja apenas AG em fotografias subsequentes, mantém-se a classificação de DMI-NV.

Uma das principais diferenças desta classificação relativamente ao WARMGS diz respeito à classificação dos *drusen*. No WARMGS, os *drusen*  $< 63\mu\text{m}$  são sempre classificados como duros, de limites bem definidos e sem espessura evidente; os *drusen* intermédios, com diâmetro entre 63 a  $124\mu\text{m}$ , podem ser duros ou moles consoante os seus limites e sua consistência; e os *drusen* com diâmetro  $\geq 125\mu\text{m}$  são considerados sempre moles. Na classificação internacional ICGS-ARM/AMD, os *drusen* duros, de limites definidos e sem espessura, são excluídos como critério de MRI e podem ter diâmetro até  $124\mu\text{m}$ . Os *drusen* moles têm espessura evidente, são de diâmetro  $>$  a  $63\mu\text{m}$  (intermédios:  $> 63$  e  $\leq 125\mu\text{m}$ ; grandes:  $> 125\mu\text{m}$ ) e podem ser distintos ou indistintos, consoante a uniformidade da sua densidade e definição dos seus contornos.

Na tabela que se segue (Tabela 2.2), podemos analisar as principais diferenças nas características dos *drusen* levadas em consideração entre os dois sistemas classificativos. Esta discrepância de critérios na definição da tipologia dos *drusen* entre os dois sistemas de classificação, assim como a utilização de diferentes critérios de estadiamento da doença, podem condicionar a comparação de resultados de estudos populacionais que utilizam diferentes sistemas classificativos e de estadiamento.

Em 2003, Leeuwen *et al.* [van Leeuwen *et al.*, 2003a], no contexto de um estudo epidemiológico multicêntrico desenvolvido na Europa, o *European Eye Study* (EUREYE) [Augood *et al.*, 2006], avaliaram a qualidade e reprodutibilidade do *grading* das lesões de DMI, utilizando imagens estereoscópicas digitais e comparando-as com o obtido utilizando as primordiais fotografias a cores do fundo ocular, de 35mm, estereoscópicas, montadas em transparências. Esta análise revelou resultados semelhantes na identificação das lesões de DMI tardia (AG e DMI-NV) [van Leeuwen *et al.*, 2003a]. A concordância na deteção de lesões precoces, como os *drusen* e as alterações pigmentares de hiper e hipopigmentação, foi mais

variável, dependendo substancialmente da experiência do *grader* e do tipo de lesão; as lesões de hiperpigmentação foram as que obtiveram menor grau de concordância [Scholl *et al.*, 2004].

**Tabela 2.2.** Diferenças na classificação dos *drusen* entre o WARMGS e a ICGS-ARM/AMD

<i>Drusen</i>	Classificação	
	WARMGS	ICGS-ARM/AMD
Duros	< 125µm Limites definidos Sem espessura	< 125µm Limites definidos Sem espessura
Moles	≥ 63µm Com espessura Distintos ou indistintos	> 63µm Com espessura Distintos ou indistintos
Pequenos	< 63µm Sempre duros	≤ 63µm Sempre duros
Intermédios	63 – 124µm Duros ou moles	> 63 e ≤ 125µm Duros ou moles
Grandes	≥ 125µm Moles	> 125µm Moles

### 2.2.3. Escala de gravidade da DMI usada no estudo AREDS

O AREDS é um estudo multicêntrico, prospectivo, levado a cabo nos EUA e cujos principais objetivos assentam em avaliar dados relacionados com a história natural, o prognóstico e os fatores de risco associados a patologias oculares como a DMI e a catarata. Tendo como base estes objetivos, foi desenvolvida uma escala de gravidade específica para a DMI que, definindo categorias de risco na visita inicial, permitisse projetar o risco de progressão da doença das formas precoces para tardias [Davis *et al.*, 2005].

Utilizando uma metodologia semelhante à usada nos sistemas de classificação anteriores, as fotografias a cores do fundo ocular são obtidas com uma câmara fotográfica de 30 graus (*Zeiss FF – séries 30 degree fundus camera on Kodachrome ou Ektachrome*) em pares de fotos estereoscópicas dos campos 1 (centrado no bordo temporal do disco ótico) e 2 (centrado a 1/8 a 1/4 de disco de diâmetro acima do centro da mácula) e uma, não estereoscópica, do campo 3 (centrado a cerca de 1 disco de diâmetro temporal ao centro da mácula). As fotografias são montadas em transparências e analisadas utilizando *light boxes* com um visualizador estereoscópico que permite uma amplificação de 5x e que, combinada com a de 2,4x da câmara de fundo, permite obter uma amplificação global de 12x.

A classificação das imagens é feita tendo como base a presença e extensão das lesões características da DMI, usando uma grelha *standard* adaptada da usada no *Early Treatment*

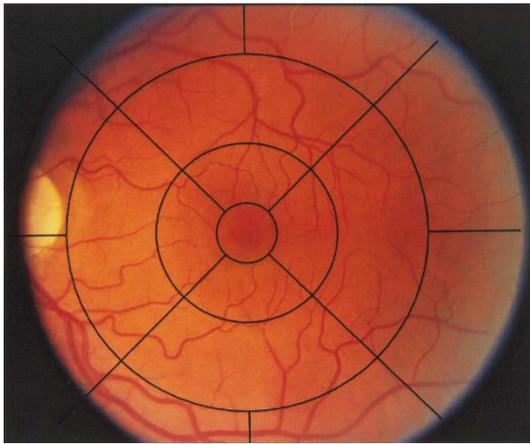
*Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) e que consiste em linhas negras opacas impressas em transparências que podem ser colocadas por cima ou por baixo das transparências das fotografias do fundo ocular a classificar (Figura 2.4). Um conjunto de círculos *standard* é igualmente usado para estimar o tamanho dos *drusen* e a área ocupada pelas anomalias pigmentares e *drusen* (Figura 2.5). As áreas são expressas em DA de tal forma que, para cada círculo, a área corresponde ao quadrado do seu diâmetro; por exemplo, um círculo com dois discos de diâmetro contém quatro DA.

Neste estudo, e no sentido de desenvolver uma escala de gravidade para a DMI, foram obtidas imagens do fundo ocular na visita inicial, aos 2 anos de seguimento e, em seguida, anualmente. As fotografias do fundo ocular foram classificadas segundo a classificação AREDS para a DMI, na qual as características da forma não avançada da doença (tamanho, área ocupada e tipo de *drusen* assim como as anomalias pigmentares), as suas definições e os níveis de gravidade para cada característica são muito semelhantes às usadas no WARMGS e na ICGS-ARM/AMD. Ao longo do seguimento dos participantes incluídos no estudo, foram exploradas as associações entre a gravidade das características dos *drusen* e das alterações pigmentares na visita inicial e o desenvolvimento das formas tardias da doença aos 5 anos de seguimento. As principais características avaliadas na visita inicial foram o tamanho dos maiores *drusen* identificados e a presença e extensão das alterações de hiperpigmentação, despigmentação do EPR e AG não central. Os seguintes parâmetros, em termos de área, foram estimadas no subcampo central, no campo central e 4 subcampos internos e dentro da grelha total.

- 1 Área ocupada pelos *drusen* (todos os tipos e tamanhos)
- 2 Áreas de hiperpigmentação relacionadas com DMI
- 3 Áreas de despigmentação do EPR
- 4 Áreas de AG – definida como uma área de despigmentação, parcial ou completa, do EPR com pelo menos 2 das 3 seguintes características: forma arredondada ou oval, limites bem definidos e permitindo a visualização dos vasos da coroideia subjacentes.

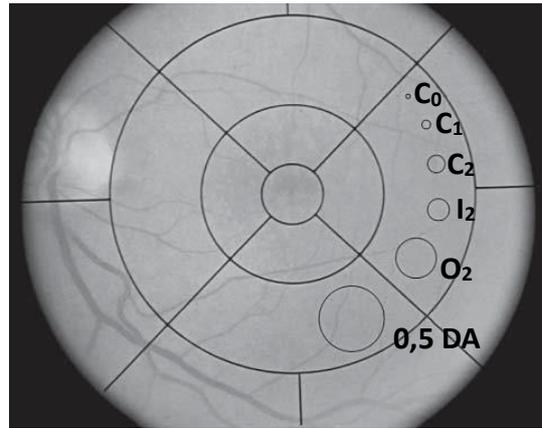
Os principais *outcomes* avaliados para a construção da escala de gravidade foram o desenvolvimento das formas avançadas de DMI, DMI–NV ou AG, nos 5 anos após a visita inicial.

A escala de gravidade desenvolvida baseou-se nas características observadas na visita inicial e nos *outcomes* dos olhos direitos de 3212 participantes, em que ambos os olhos estavam livres de doença avançada na visita inicial. Mediante os resultados obtidos, foi criada uma escala de gravidade para a DMI, com 9 estadios e que combina uma escala de 6 estadios para a área ocupada pelos *drusen* com uma escala de 5 estadios para as alterações pigmentares (Tabela 2.3). Esta escala permite identificar categorias de risco na *baseline* de ensaios clínicos e avaliar o risco de progressão da doença.



**Figura 2.4.** Grelha usada no AREDS sobreposta a uma fotografia do fundo ocular de um olho esquerdo sem sinais de DMI.

A grelha é composta de 3 círculos concêntricos centrados à mácula e de 4 linhas radiárias dispostas nos meridianos 1:30, 4:30, 7:30 e 10:30. O raio do círculo interno corresponde a 1/3 do diâmetro do disco de um olho médio, o raio do círculo médio a 1 disco de diâmetro e o raio do círculo externo a 2 discos de diâmetro, ocupando áreas de 4/9, 4 e 16 discos de diâmetro, respectivamente. Estes valores correspondem a medidas 500, 1500 e 3000 $\mu$ m respectivamente, de acordo com a convenção clínica antiga de que o disco ótico mede cerca de 1500  $\mu$ m de diâmetro, apesar de a estimativa de 1800 a 2000 $\mu$ m parecer mais adequada. Desta forma, a grelha define 9 subcampos: central, interno superior, interno nasal, interno inferior e interno temporal; externo superior, externo nasal, externo inferior e externo temporal. Dois segmentos de uma linha horizontal projetam-se a partir do círculo externo para que a grelha possa ser alinhada com o meridiano horizontal do fundo para estar centrada à mácula.



**Figura 2.5.** Grelha e círculos *standard* usados para avaliar o tamanho, área e localização das lesões (AREDS): o raio dos círculos da grelha são 1/3, 1 e 2 discos de diâmetro, respectivamente e as suas áreas 4/9, 4 e 16 DA. Tomando o diâmetro do disco ótico como sendo 1500 $\mu$ m, o raio do círculo central é 500 $\mu$ m, o do círculo médio (interno) de 1500 $\mu$ m e o do círculo externo é de 3000 $\mu$ m. Os círculos *standard* têm os seguintes diâmetros e áreas:

- C<sub>0</sub>, 63  $\mu$ m e 0,0017 DA
- C<sub>1</sub>, 125  $\mu$ m e 0,0069 DA
- C<sub>2</sub>, 250  $\mu$ m e 0,028 DA
- I<sub>2</sub>, 354  $\mu$ m e 0,056 DA
- O<sub>2</sub>, 650  $\mu$ m e 0,19 DA
- 0,5 DA, 1061 $\mu$ m e 0,50 DA

Um círculo adicional que não é mostrado na figura, I-1 (diâmetro de 175 $\mu$ m) é usado para definir a mais pequena área de despigmentação que pode ser classificada como AG.

Tabela 2.3. Escala de gravidade de 9 níveis para a DMI, utilizada no AREDS

Grau	Drusen maiores	Área drusen	Hiperpigmentação	Despigmentação	Atrofia geográfica	Predominância de drusen moles
0	Ausente	Ausente, questionável ou $< C_0$	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	Questionável	$\geq C_0, < C_1$	Questionável	Questionável	Questionável	Questionável
2	$< C_0$	$\geq C_1, < C_2$	$< C_0$	$< I_2$	$< I_2$	Presente, não predominante
3	$\geq C_0, < C_1$	$\geq C_2, < I_2$	$\geq C_0, < C_1$	$\geq I_2, < O_2$	$\geq I_2, < O_2$	Predominante em 1 de 3 zonas
4	$\geq -C_1, < C_2$	$\geq I_2, < O_2$	$\geq C_1, < C_2$	$\geq O_2, < 0,5 DA$	$\geq O_2, < 0,5 DA$	2 de 3 zonas
5	$\geq C_2$	$\geq O_2, < 0,5 DA$	$\geq C_2, < O_2$	$\geq 0,5, < 1,0 DA$	$\geq 0,5, < 1,0 DA$	3 de 3 zonas
6	n/a	$\geq 0,5, < 1,0 DA$	$\geq O_2$	$\geq 1,0, < 2,0 DA$	$\geq 1,0, < 2,0 DA$	n/a
7	n/a	$\geq 1,0 DA$	Não relacionada com DMI	$\geq 2,0 DA$	$\geq 2,0 DA$	n/a
8	Impossível classificar	Impossível classificar	Impossível classificar	Impossível classificar	Impossível classificar	Impossível classificar

“Questionável” é escolhido quando o *grader* tem pelo menos 50%, mas menos de 90%, de certeza que a anomalia está presente.

No sentido de uma utilização mais adaptada à prática clínica, foi criada uma escala simplificada da classificação AREDS que se baseia na identificação de lesões mais facilmente acessíveis à oftalmoscopia e na fotografia do fundo ocular, como sejam os *drusen* de maior tamanho presentes e as alterações pigmentares identificadas em cada um dos olhos (Tabela 1.1; Capítulo 1) [Ferris *et al.*, 2005]. Esta escala permite clinicamente, definir categorias de risco para o desenvolvimento das formas tardias de DMI, em indivíduos com os estadios precoces dessa doença.

A versão simplificada da escala AREDS quantifica em fatores de risco as anomalias encontradas dentro dos 2 DA do centro da fóvea. A presença de um ou mais *drusen* grandes ( $\geq 125\mu\text{m}$  de diâmetro), e de qualquer anomalia pigmentar definitiva, conta como um fator de risco cada, e a sua presença em ambos os olhos é adicionada, quando ambos estão livres de doença avançada. Um fator de risco é também contabilizado quando ambos os olhos não apresentam *drusen* grandes mas evidenciam *drusen* intermédios ( $\geq 63\mu\text{m}$ ). Dois fatores de risco são contabilizados para os indivíduos com uma forma avançada num dos olhos e fatores de risco adicionais são contabilizados pela presença de *drusen* grandes ou alterações pigmentares no olho de risco. Nesta escala de classificação, ao contrário da escala original, usa-se o tamanho dos *drusen*, em vez da área ocupada por eles, por ser clinicamente mais simples estimar o seu tamanho do que estimar a área total que ocupam. Aplicando esta escala, é possível verificar que os doentes com mais combinações destes fatores de risco têm risco aumentado de desenvolver as formas tardias da doença. O risco a 5 anos de desenvolvimento das formas tardias da doença aumenta 100 vezes de um somatório de 0 para um somatório de 4 fatores de risco. O risco de desenvolvimento das formas tardias é baixo para somatórios de fatores de risco de 0 e 1, duplicando esse valor quando se consideram somatórios de 2 e 3, e 3 e 4 fatores de risco (12%, 25% e 50%, respetivamente). Outros fatores de risco como os demográficos, ambientais e genéticos podem influenciar estas estimativas, podendo o seu efeito ser avaliado utilizando calculadores de risco para a DMI [Klein *et al.*, 2011a].

A classificação AREDS para a DMI conta hoje com 4 categorias cujos critérios são reportados na tabela que se segue (Tabela 2.4).

No estudo AREDS 2, as fotografias do fundo ocular passaram a ser obtidas com câmaras digitais a classificadas utilizando um *software* de visualização de imagens da *Topcon IMAGENet*, que permite a sobreposição de uma grelha macular ETDRS, semelhante à utilizada nas transparências primordiais, assim como dos círculos *standard* para avaliar o tamanho e área ocupada pelos *drusen* e anomalias pigmentares presentes [Danis *et al.*, 2013]. Este novo sistema adotado difere do inicialmente utilizado, assumindo uma dimensão mais realista para diâmetro do disco ótico, de  $1800\mu\text{m}$ , em contraste com a inicial presunção de  $1500\mu\text{m}$ . Consequentemente, a grelha usada no AREDS 2 é modificada relativamente à do AREDS, mantendo-se o diâmetro dos círculos de 1/3 DA, 1 DA e 2 DA mas equivalendo agora a  $600\mu\text{m}$ ,  $1800\mu\text{m}$  e  $3600\mu\text{m}$ , respetivamente. Os dados do AREDS e AREDS 2 podem ser

comparados aplicando uma constante aos obtidos no AREDS. Para medições lineares, os valores devem ser multiplicados por 1,20 e para medições de áreas por 1,44.

**Tabela 2.4.** Classificação AREDS para a DMI

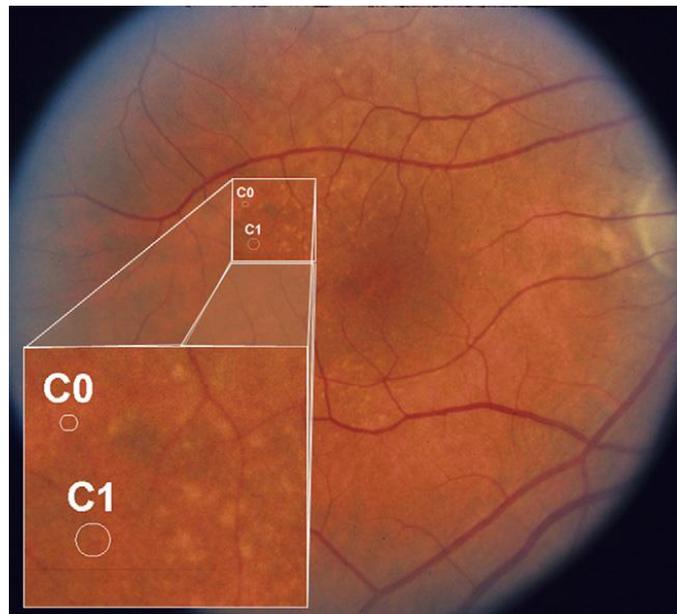
<b>Categoria da DMI</b>	<b>Critérios de diagnóstico</b>
Sem DMI (1)	<i>Drusen</i> de maior tamanho < C <sub>0</sub> (63µm de diâmetro) e uma área total < C <sub>1</sub> (125µm de diâmetro)
DMI precoce (2)	Presença de um ou mais dos seguintes: a) <i>Drusen</i> de maior tamanho ≥ C <sub>0</sub> mas < C <sub>1</sub> b) Área total de <i>drusen</i> ≥ C <sub>1</sub> c) Anomalias pigmentares consistentes com DMI definidas como uma ou mais das que se seguem nos campos central e internos: 1) Despigmentação 2) Hiperpigmentação ≥ C <sub>1</sub> 3) Hiperpigmentação presente e despigmentação pelo menos questionável
DMI intermédia (3)	Presença de um ou mais dos seguintes: a) <i>Drusen</i> de maior tamanho ≥ C <sub>1</sub> b) <i>Drusen</i> de maior tamanho ≥ C <sub>0</sub> e área total < I <sub>2</sub> e tipo de <i>drusen</i> moles indistintos c) <i>Drusen</i> de maior tamanho ≥ C <sub>0</sub> e área total ≥ I <sub>2</sub> e tipo de <i>drusen</i> moles indistintos d) AG dentro da grelha mas não envolvendo o centro da mácula
DMI tardia (4)	Presença de um ou mais dos seguintes: a) AG no subcampo central com envolvimento pelo menos questionável do centro da mácula b) Evidência de DMI-NV pela presença de 1) Descolamento fibrovascular/seroso do EPR 2) Descolamento seroso ou hemorrágico da retina neuro-sensorial 3) Hemorragia sub-EPR 4) Tecido fibroso sub-retiniano (ou fibrina) 5) Sinais de fotocoagulação relacionada com a DMI

#### 2.2.4. Classificação clínica para a DMI

A maioria dos esquemas de classificação, sistemas de *grading* e escalas de gravidade para a DMI, que têm sido desenvolvidos para o diagnóstico, estadiamento e tratamento desta patologia, baseia-se em fotografias de fundo ocular classificadas de forma standardizada [Bird *et al.*, 1995; Davis *et al.*, 2005; Ferris *et al.*, 2005; Klaver *et al.*, 2001; Klein *et al.*, 2007b; Seddon *et al.*, 2006c; van Leeuwen *et al.*, 2003c; Wang *et al.*, 2007; Zweifel *et al.*, 2010a]. No entanto, é um facto que até ao momento não existem definições precisas e universalmente aceites, existindo mesmo em termos de terminologia, algumas discrepâncias com grupos que falam de DMI, enquanto outros se referem à mesma entidade como MRI ou ainda degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI). Para além disso, os termos

*precoce* e *intermédio* têm significados diferentes em vários sistemas de classificação. Foi por estas razões que, em 2013, um comité de *experts* na área de DMI (*Macular Research Classification Committee*), desenvolveu um sistema classificativo adequado à prática clínica e com valor na avaliação do risco de desenvolvimento das formas tardias da DMI [Ferris *et al.*, 2013].

Com esta classificação surgiram conceitos novos, nomeadamente no que diz respeito à importância prognóstica do tamanho dos *drusen*. Considerou-se que a presença de *drusen* pequenos, de diâmetro  $\leq 63\mu\text{m}$ , por estarem associados a um risco mínimo de desenvolvimento das formas tardias da doença, deviam ser considerados como uma variante da normalidade com a idade. Por oposição, a presença de *drusen* maiores ( $>63\mu\text{m}$  e particularmente  $>125\mu\text{m}$ ) deve ser considerada como um importante fator de risco de progressão [Davis *et al.*, 2005; Ferris *et al.*, 2005; Klaver *et al.*, 2001; Klein *et al.*, 2007b; Seddon *et al.*, 2006c; van Leeuwen *et al.*, 2003c; Wang *et al.*, 2007]. Com o intuito prático de evitar denominações dúbias considerou-se ainda a possibilidade de passar a utilizar-se o termo *drupelet* para referenciar os *drusen* pequenos, ficando a designação de *drusen*, exclusiva para os de tamanho intermédio e grande. (Figura 2.6). Foram consideradas alterações pigmentares relacionadas com a DMI todas as anomalias de hiper ou hipopigmentação, presentes dentro dos 2 discos de diâmetro do centro da mácula, nos olhos com *drusen*  $\geq 63\mu\text{m}$  e não relacionadas com outras patologias retinianas. Desta forma seria sempre necessária a presença de pelo menos 1 *drusen*  $\geq 63\mu\text{m}$  para as alterações pigmentares poderem considerar-se relacionadas com DMI.



**Figura 2.6.** Retinografia de um olho com *drusen* pequenos e intermédios (Classificação Clínica para a DMI): retinografia de um olho com *drusen* de variados tamanhos; os círculos  $C_0$  e  $C_1$  têm respetivamente 63 e 125 $\mu\text{m}$  de diâmetro. Os *drusen* pequenos são os que têm diâmetro  $\leq C_0$  (denominados *drupelets*), os  $> C_0$  mas  $\leq C_1$  são os intermédios e os grandes são  $> C_1$ . Na imagem é possível observar pequenos *drusen* mas também *drusen* intermédios.

O comité chegou igualmente a um consenso no que diz respeito a outras questões de nomenclatura: 1) preferiu adotar um termo único para os vários estadios da doença, optando pelo mais amplamente utilizado de DMI, em vez de MRI ou de DMRI; 2) diferenciou os seguintes estadios da doença: DMI precoce ou intermédia (excluindo os *drusen* pequenos), DMI-NV ou AG; 3) apesar das denominações seca e húmida poderem ser aceitáveis, preferiu utilizar o termo *seca* para a AG e não para as formas precoces de DMI e o termo húmida para a DMI-NV.

Nesta classificação, e à semelhança do que acontece quando se usa a escala simplificada do sistema AREDS, é possível avaliar o risco de progressão para as formas tardias, dependendo da identificação de determinadas lesões em toda a área compreendida entre as arcadas, excluindo a área peripapilar: a) 1 ou mais *drusen* grandes, com diâmetro  $\geq 125\mu\text{m}$  (Figura 2.7); e b) qualquer alteração pigmentar (hipo ou hiperpigmentação) definitivamente presente, associada a pelo menos um *drusen*  $\geq 63\mu\text{m}$  e não relacionada com outras patologias retinianas.



**Figura 2.7.** *Drusen* de tamanho intermédio e grande na Classificação Clínica para a DMI. O maior *drusen* nesta imagem é um pouco maior que o círculo C<sub>1</sub> (125  $\mu\text{m}$ ) sendo por isso classificado como um *drusen* grande. Os *drusen* adjacentes são menores e considerados de tamanho intermédio.

A análise do risco de desenvolvimento das formas tardias da doença, em indivíduos com *drusen* de tamanhos diferentes, constituiu a base para a elaboração da seguinte classificação clínica estratificada em 5 estadios (Tabela 2.5).

**Tabela 2.5.** Classificação Clínica para a DMI (*Macular Research Classification Committee*)

Classificação de DMI	Definição (lesões encontradas dentro do 2 disco de diâmetro do centro da fóvea em cada olho)
Sem alterações aparentes de envelhecimento	Sem <i>drusen</i>
Alterações normais do envelhecimento	Só <i>drupelets</i> ( <i>drusen</i> pequeno $\leq 63\mu\text{m}$ ) e sem alterações pigmentares
DMI precoce	<i>Drusen</i> médios $>63\mu\text{m} \leq 125\mu\text{m}$ e sem alterações pigmentares*
DMI intermédia	<i>Drusen</i> grandes $>125\mu\text{m}$ e/ou qualquer alteração pigmentar*
DMI tardia	DMI-NV e/ou qualquer AG

\*alterações pigmentares de DMI = qualquer alteração definitivamente presente de hiper ou hipopigmentação associada a pelo menos um *drusen* médio ou grande mas não associada a outra patologia conhecida.

Tendo como base os aspetos fenotípicos das lesões de DMI, foi criado um sistema de classificação e estadiamento com utilidade clínica em que o tamanho dos *drusen* foi reconhecido como um fator importante na avaliação do risco de progressão para as formas tardias.

São vários os estudos que têm tentado correlacionar as características fenotípicas do fundo ocular com o desenvolvimento das formas tardias de DMI [Davis *et al.*, 2005; Ferris *et al.*, 2005; Klaver *et al.*, 2001; Klein *et al.*, 2007b; Seddon *et al.*, 2006c; van Leeuwen *et al.*, 2003c; Wang *et al.*, 2007]. O sistema de classificação simplificado do AREDS permitiu identificar características de risco de desenvolvimento de DMI tardia a partir da análise das características do fundo ocular [Davis *et al.*, 2005] e, mais recentemente, considerou-se que é possível determinar o risco de desenvolvimento de DMI tardia com base nas características fenotípicas definidas pelo AREDS [Klein *et al.*, 2011a], associando outras variáveis, tais como as características demográficas, os fatores individuais e ambientais (idade, género, raça, índice de massa corporal (IMC), HTA e outras doenças cardiovasculares, diabetes, nível educacional, exposição solar, história de doença de cancro da pele, artrite e história atual e passada de medicação e suplementação nutricional) e a identificação de genes associados à DMI.

O sistema de classificação descrito anteriormente consiste numa iniciativa do *Macular Research Classification Committee* [Ferris *et al.*, 2013] e, apesar de não ser ainda largamente utilizado, tem vindo a conquistar o seu lugar, não só porque adota uma nomenclatura clara, uniforme e de simples aplicação na prática clínica e para fins investigacionais, mas também por ter valor preditivo na avaliação do risco de progressão da doença, de capital importância no estabelecimento de ações preventivas nesta área.

### 2.2.5. Harmonização da classificação da DMI pelo Consórcio dos Três Continentes

É uma evidência que nos estudos epidemiológicos a capacidade para detetar associações entre potenciais fatores de risco e efeitos, quando estes são raros, é frequentemente baixa. Associações genéticas e de interações entre fatores genéticos e ambientais na gênese da DMI têm sido investigadas recorrendo à análise conjunta de dados provenientes de diferentes estudos e a meta-análises por forma a minimizar esse problema [Chen *et al.*, 2011; Priya *et al.*, 2012]. Porém, as diferenças metodológicas entre os estudos podem condicionar os resultados obtidos nestas análises conjuntas, tornando-se fundamental, para o seu sucesso e acreditação, uma harmonização dos fenótipos da doença [Cornelis *et al.*, 2010].

Dados provenientes do BDES, do BMES e do RS foram avaliados conjuntamente no sentido de determinar associações entre as prevalência e incidência da DMI aos cinco anos e potenciais fatores de risco [Smith *et al.*, 2001; Tomany *et al.*, 2004b; van Leeuwen *et al.*, 2004b]. Esta colaboração conduziu à formação, em 2009, do Consórcio dos Três Continentes para a DMI, reunindo 4 grande estudos populacionais (BDES, BMES, *Los Angeles Latino Eye Study* (LALES), RS), com a intenção de avaliar os efeitos da interação de fatores genéticos, individuais e ambientais na incidência das formas precoce e tardia desta patologia e a sua progressão. A harmonização da classificação dos fenótipos da DMI, particularmente da forma precoce, onde as diferenças eram mais problemáticas e a definição de uma escala de gravidade da doença, para utilizar na análise dos dados provenientes das diferentes coortes, consistiu numa tarefa de primordial importância para o sucesso desta iniciativa. Para tal, foram comparados protocolos e formulários de classificação, assim como definições de níveis de gravidade da doença utilizados em cada estudo, com o intuito de identificar diferenças sistemáticas nas definições dos estadios de DMI e categorização das lesões entre os três centros de leitura de imagens envolvidos. Nesse sentido, utilizou-se um conjunto de 60 imagens de olhos com lesões específicas das formas precoce e tardia de DMI que foram classificadas independentemente por cada um dos centros de leitura e posteriormente avaliada a concordância de resultados, em termos de tamanho, tipo e área ocupada pelos *drusen*, anomalias pigmentares, AG e DMI-NV e também o nível de gravidade final reportado e os possíveis motivos de discordância encontrada [Klein *et al.*, 2014].

Entre os quatro estudos populacionais envolvidos nesta harmonização classificativa foram encontradas diferenças relativas às definições de presença e gravidade das lesões de DMI precoce e de AG. Por exemplo, no RS a área ocupada pelos *drusen* foi avaliada em termos de % de ocupação no campo central, anéis interno e externo da grelha, enquanto nos restantes estudos a área ocupada pelos *drusen* era definida em termos de  $\mu\text{m}^2$ ; *drusen* intermédios, com 63-125 $\mu\text{m}$  de diâmetro, foram categorizados apenas no BMES, mas não em nenhum dos outros estudos. Mesmo no que diz respeito à AG, o número de características

que definia a sua presença variou de estudo para estudo. Com a classificação do consórcio, estas diferenças relativamente à definição de lesões específicas foram eliminadas.

De forma semelhante, a presença e grau de gravidade da DMI precoce foi definida de forma diferente para cada um dos estudos analisados; por exemplo, no BDES e no LALES, a DMI precoce era definida pela presença definitiva de *drusen* de qualquer tamanho associada a anomalias pigmentares. Porém, o RS e o BMES requeriam a presença de *drusen* com pelo menos 63µm e 125µm de diâmetro, respetivamente associados a anomalias pigmentares para a classificação de DMI precoce. Desta forma, um olho com *drusen* duros distintos e com diâmetro < a 63µm associados a anomalias pigmentares, seria classificado como apresentando DMI precoce no BDES e sem DMI no RS e no BMES, o que viria a condicionar diferenças na estimativa de prevalência da forma precoce da doença, entre os diferentes estudos populacionais.

A harmonização classificativa permitiu gerar definições comuns, relativas à presença ou ausência de cada uma das lesões, utilizando *cutpoints* semelhantes em todos os estudos (Tabela 2.6) e conduziu à elaboração de uma escala de gravidade para a DMI (Tabela 2.7) que permitirá, no futuro, analisar dados globais e realizar meta-análises conduzidas pelo consórcio.

A comparação das estimativas de prevalência de DMI precoce e tardia, obtidas para os quatro estudos utilizando os dois métodos pode ser analisada na tabela 2.8. A prevalência de DMI precoce em cada um dos quatro estudos populacionais revela uma maior concordância quando se utiliza a metodologia de harmonização do que quando se usam as definições originais. As maiores discrepâncias refletem diferenças nos *cutpoints* relativos ao tamanho e área ocupada pelos *drusen*. Não surpreendentemente, as taxas de prevalência relativas às formas tardias não sofreram qualquer alteração após a harmonização de critérios.

**Tabela 2.6.** Definição das lesões de DMI usadas globalmente nos 4 estudos avaliados pelo Consórcio dos Três Continentes

Lesão	Definição global
Tamanho dos <i>drusen</i> grandes	≥125µm de diâmetro
Área dos <i>drusen</i> grandes	≥650µm de diâmetro
Hiperpigmentação	Qualquer hiperpigmentação relacionada com DMI
Despigmentação do EPR	Qualquer despigmentação relacionada com DMI
AG	Área de atrofia ≥350µm de diâmetro e a presença de pelo menos 2 das seguintes características: limites bem definidos, ausência de EPR, vasos da coroideia visíveis, forma arredondada
DMI - NV	Presença de qualquer uma das seguintes características: descolamento do EPR e/ou da retina, hemorragia sub-retiniana, fibrose sub-retiniana, neovasos sub-retinianos, sinais de tratamento de lesões exsudativas

**Tabela 2.7.** Escala de gravidade para a DMI do Consórcio dos Três Continentes

Nível	Grau	Descrição
10	Sem DMI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência, presença questionável ou presença de <i>drusen</i> pequenos ou intermédios (&lt; 125 µm de diâmetro) apenas independentemente da área envolvida e na ausência de alterações pigmentares (de hiper ou hipopigmentação) <u>ou</u></li> <li>- Ausência definitiva de <i>drusen</i> na presença de qualquer anomalia pigmentar</li> </ul>
20	DMI precoce minimamente grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Drusen</i> pequenos ou intermédios (&lt;125 µm de diâmetro), independentemente da área envolvida na presença de qualquer anomalia pigmentar <u>ou</u></li> <li>- <i>Drusen</i> grande (≥125µm de diâmetro) com uma área de <i>drusen</i> &lt;331,820µm<sup>2</sup> (equivalente ao círculo O<sub>2</sub>, definido como um círculo com um diâmetro de 650µm) e sem anomalias pigmentares</li> </ul>
30	DMI precoce moderadamente grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Drusen</i> grande (≥125µm de diâmetro) com uma área de <i>drusen</i> &lt;331,820µm<sup>2</sup> (equivalente ao círculo O<sub>2</sub>, definido como um círculo com 650µm de diâmetro) e com anomalias pigmentares <u>ou</u></li> <li>- <i>Drusen</i> grandes (≥125µm de diâmetro) ocupando uma área ≥331,820µm<sup>2</sup> (equivalente ao O<sub>2</sub>), com ou sem hiperpigmentações mas sem despigmentações do EPR</li> </ul>
40	DMI precoce grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Drusen</i> grandes (≥125µm de diâmetro) ocupando uma área ≥331,820µm<sup>2</sup> (equivalente ao O<sub>2</sub>), com despigmentação do EPR presente, com ou sem alterações de hiperpigmentação</li> </ul>
50	DMI tardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AG pura na ausência de DMI exsudativa <u>ou</u></li> <li>- DMI-NV sem AG presente (DMI-NV) <u>ou</u></li> <li>- DMI mista (AG e DMI-NV presente em um dos olhos (mista)</li> </ul>

**Tabela 2.8.** Prevalência da DMI precoce e tardia, ajustada à idade e ao género, nos 4 estudos populacionais, utilizando as definições originais de cada centro de leitura e as definições criadas pelo Consórcio dos Três Continentes para a DMI

	BDES		BMES		RS		LALES	
	DO	DC	DO	DC	DO	DC	DO	DC
Lesão/nível	%	%	%	%	%	%	%	%
DMI precoce	18,8	20,3	4,0	12,8	7,6	17,4	14,1	15,8
<i>Drusen</i> grandes	15,9	15,8	5,4	5,4	8,9	12,9	14,8	14,8
Área de <i>drusen</i>	6,7	4,0	n/a	7,4	n/a	10,6	3,0	3,0
Hiperpigmentação	12,4	12,4	9,1	9,1	7,5	7,5	4,7	4,7
Despigmentação EPR	7,3	7,3	5,6	5,6	7,2	7,2	1,9	1,9
DMI tardia	1,8	1,8	1,8	1,8	1,6	1,6	0,2	0,3
AG	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,2	0,2
DMI-NV	1,2	1,2	1,2	1,2	1,0	1,0	0,1	0,1

DO – Definição original; DC – Definição do consórcio.

Em suma, o Consórcio dos Três Continentes para a DMI foi criado com o intuito de analisar interações genéticas e ambientais e sua relação com a incidência de DMI. Para tal, foram considerados quatro estudos populacionais de grande dimensão em que as imagens do fundo ocular foram classificadas em três centros de leitura diferentes, utilizando sistemas de classificação modificados do WARMGS para classificar e definir as lesões de DMI. Estas modificações conduziram a várias discrepâncias sistemáticas na forma como as fotografias do fundo ocular eram classificadas, assim como nos critérios de definição para a DMI precoce, traduzindo-se numa consequente diferença de taxas de prevalência para essa forma da doença entre os diferentes estudos analisados. Estas diferenças tornaram fundamental recorrer a uma harmonização dos fenótipos da DMI, essencial para projetos investigacionais conjuntos.

Em conclusão, harmonizar critérios de classificação dos fenótipos e das características fenotípicas das lesões de DMI, previamente à análise conjunta de dados e à realização de meta-análises, aumentará a capacidade de detetar potenciais fatores de risco genéticos e ambientais, especialmente se essas análises envolverem uma multiplicidade de estudos. Apesar de não ser um método tão perfeito como seria se fossem usadas sempre as mesmas técnicas para identificar indivíduos afetados e não afetados, consiste numa forma prática de reduzir a heterogeneidade fenotípica que se observa transversalmente aos estudos efetuados nesta área.



## CAPÍTULO 3

### EPIDEMIOLOGIA DA DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE

#### 3.1. Prevalência da DMI

##### 3.1.1. Prevalência da DMI tardia na população branca dos países desenvolvidos

Até à década de 1990, poucos estudos e com amostras relativamente pequenas de participantes foram conduzidos com o objetivo de estimar a prevalência da DMI [Bressler *et al.*, 1989; Sperduto and Seigel, 1980; Vinding, 1989; Wu, 1987].

Em meados dos anos 90, surgiram os primeiros estudos populacionais em que fotografias *standard* do fundo ocular e sistemas de classificação uniformes e devidamente certificados foram usados para determinar o fenótipo da DMI. O *Baltimore Eye Survey* [Friedman *et al.*, 1999], o BDES [Klein *et al.*, 1992b] e o projeto *Salisbury Eye Evaluation* [West *et al.*, 1997], nos EUA, o RS [Vingerling *et al.*, 1995b] na Europa e o BMES [Mitchell *et al.*, 1995], assim como o *Visual Impairment Project* (VIP) [VanNewkirk *et al.*, 2000] na Austrália, constituem-se como os primordiais estudos populacionais que, utilizando esta metodologia, permitiram obter estimativas mais fidedignas da prevalência da doença nos indivíduos de raça branca com 40 anos ou mais.

Estudos como os realizados pelo NHANES III [Klein *et al.*, 1999c; Klein *et al.*, 1995], o *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) [Klein *et al.*, 1999a] e o *Cardiovascular Health Study* (CHS) [Klein *et al.*, 2003a] permitiram conhecer estimativas de prevalência da doença noutras populações. O NHANES III foi conduzido numa população multirracial dos EUA com mais de 40 anos de idade, enquanto que o estudo ARIC envolveu apenas participantes entre os 45 e 64 anos e o CHS entre os 69 e 97 anos. Em todos eles foram adquiridas imagens do fundo ocular de apenas um dos olhos. Esta particularidade poderá explicar, parcialmente, o facto de a prevalência das formas tardias da DMI, em indivíduos brancos não hispânicos, ter sido no NHANES muito inferior (0,5%) [Klein *et al.*, 1999c] à reportada no BDES (1,6%) [Klein *et al.*, 1992b], BMES (1,9%) [Mitchell *et al.*, 1995] e RS (1,7%) [Vingerling *et al.*, 1995b], estudos em que fotografias de ambos os olhos foram obtidas e o estadiamento da doença feito com base no olho afetado de forma mais grave. A mesma explicação se aplica a estudos

como o ARIC [Klein *et al.*, 1999a] em que também apenas um dos olhos foi fotografado e a prevalência encontrada foi a mais baixa de todas (0,2%). Por outro lado, no estudo CHS foram reportadas prevalências ajustadas ao sexo e idade, para as formas precoce e tardia da doença nos participantes de raça branca, semelhantes aos valores encontrados nos principais estudos previamente mencionados (BDES, BMES e RS). A inclusão de participantes de uma faixa etária superior neste estudo pode explicar a similaridade com os valores encontrados nos estudos de maior referência, uma vez que a doença é caracteristicamente bilateral em que o envolvimento dos dois olhos aumenta com o avanço da idade [Wang *et al.*, 1998b].

Na tabela 3.1 são apresentados os principais estudos epidemiológicos conduzidos em populações brancas dos países industrializados. Foram incluídos apenas estudos que utilizaram fotografias *standard* do fundo ocular e classificações uniformizadas baseadas no WARMGS [Klein *et al.*, 1991a] e na ICGS-ARM/AMD [Bird *et al.*, 1995], com o intuito de tornar mais fácil o estabelecimento de comparações entre os estudos.

Nos EUA, a prevalência da DMI tardia variou entre 0,2% [Klein *et al.*, 1999a] e 1,6% [Klein *et al.*, 1992b], dependendo dos estudos. Uma vez que a prevalência da DMI tardia aumenta com a idade, as diferenças encontradas podem ser explicadas maioritariamente pela diferença na distribuição etária dos participantes, mas também por diferenças na metodologia utilizada, como por exemplo, a obtenção de fotografias do fundo ocular de um, ou de ambos os olhos.

As estimativas de prevalência de DMI tardia encontradas nas populações brancas da Europa e Austrália são muito semelhantes às reportadas nos EUA, se tivermos em conta a distribuição etária da população analisada. Nos estudos Europeus, a prevalência da DMI tardia variou entre 1,65% no RS [Vingerling *et al.*, 1995b] e 3,5% no *Reykjavik Eye Study*. No *EUREYE Study* [Augood *et al.*, 2006], que decorreu em sete países europeus (Noruega, Estónia, Irlanda, França, Itália, Grécia e Espanha), a análise de prevalência para a DMI tardia não evidenciou diferenças significativas entre os países incluídos, tendo sido o valor global reportado de 3,3%.

Na Austrália, a prevalência da DMI tardia variou entre 0,68% no VIP [VanNewkirk *et al.*, 2000] e 2,06% no BMES [Mitchell *et al.*, 1995].

Em 2004, a meta-análise de Friedman, reportada pelo grupo do estudo AREDS [Friedman *et al.*, 2004], consistiu talvez na mais realista estimativa de prevalência da DMI nos países envolvidos da América do Norte, Austrália e Europa, uma vez que incluiu, na totalidade, 25 000 participantes provenientes de diferentes estudos populacionais. Nesta meta-análise verificou-se que a prevalência de DMI tardia (AG e DMI-NV) aumentava de forma exponencial com a idade nos indivíduos de raça branca e, transversalmente, nas diferentes populações analisadas, subindo de valores inferiores a 0,5% nos indivíduos entre os 50 e 60 anos para cerca de 12% e 16% nos homens e mulheres com 80 anos ou mais, respetivamente.

**Tabela 3.1.** Prevalência da DMI tardia na raça branca dos países industrializados

Autor, Estudo	Ano e país em que foi conduzido o estudo	Número de indivíduos	Idade	Prevalência de DMI tardia (%)
<b>EUA</b>				
Friedman, <i>Baltimore Eye Survey</i> [Friedman <i>et al.</i> , 1999]	1985-1988 EUA	2518	≥ 40	1,23
Klein, <i>Beaver Dam Eye Study (BDES)</i> [Klein <i>et al.</i> , 1992b]	1988-1990 EUA	4752	≥ 40	1,64
Bressler, <i>Salisbury Eye Evaluation Project</i> [Bressler <i>et al.</i> , 2008]	1993-1995 EUA	1773	≥ 65	1,7(DMI-NV); 1,8(GA)
Klein, <i>Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)</i> [Klein <i>et al.</i> , 1999a]	1993-1995 EUA	8984	48-72	0,2
Klein, <i>Cardiovascular Health Study</i> [Klein <i>et al.</i> , 2003a]	1997-1998 EUA	1998	69-97	1,3
Klein, <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)</i> [Klein <i>et al.</i> , 2006]	2000-2002 EUA	2315	45-84	0,6
<b>Austrália</b>				
Mitchell, <i>Blue Mountains Eye Study (BMES)</i> [Mitchell <i>et al.</i> , 1995]	1992-1994, Austrália	3632	≥ 50	2,06
Van Newkirk, <i>Melbourne Visual Impairment Project (VIP)</i> [VanNewkirk <i>et al.</i> , 2000]	1992-1996, Austrália	4345	≥ 40	0,68
<b>Europa</b>				
Vingerling, <i>Rotterdam Study (RS)</i> [Vingerling <i>et al.</i> , 1995b]	1990-1993, Holanda	6774	≥ 55	1,65
Delcourt, <i>POLA Study</i> [Delcourt <i>et al.</i> , 1998]	1995-1997, França	2196	≥ 60	1,9
Jonasson, <i>Reykjavik Eye Study</i> [Jonasson <i>et al.</i> , 2003]	1996, Islândia	1022	≥ 50	3,5
Topouzis, <i>Thessaloniki Eye Study</i> [Topouzis <i>et al.</i> , 2006]	2000, Grécia	2554	≥ 60	2,5
Bjornsson, <i>Oslo Macular Study</i> [Bjornsson <i>et al.</i> , 2006]	2002, Noruega	459	≥ 50	2,8
Augood, <i>EUREYE</i> [Augood <i>et al.</i> , 2006]	2001-2002, 7 países Europeus	4753	≥ 65	3,3
Cachulo, <i>Coimbra Eye Study</i> [Cachulo <i>et al.</i> , 2015]	2009-2013, Portugal	5996	≥ 55	1,16

A DMI tardia inclui duas entidades clínicas diferentes: a AG e a DMI-NV. Na maioria dos estudos, a última é responsável por cerca de 55% de todos os casos de DMI tardia [Friedman *et al.*, 2004]. No norte da Europa, particularmente na Noruega e Islândia, os escassos estudos existentes mostram uma inversão desta tendência, já que a AG se sobrepõe à DMI-NV [Bjornsson *et al.*, 2006; Jonasson *et al.*, 2003].

### 3.1.2. Prevalência da DMI tardia em outros grupos étnicos

Na tabela 3.2 são apresentados os principais estudos de prevalência, conduzidos nos EUA, envolvendo vários grupos étnicos e, na tabela 3.3 os estudos levados a cabo em outros países.

**Tabela 3.2.** Prevalência da DMI tardia em outros grupos étnicos dos EUA

Autor, Estudo	Ano e país em que foi conduzido o estudo	Número de indivíduos	Idade	Prevalência de DMI tardia (%)
<b>Afro-Americanos</b>				
Friedman, <i>Baltimore Eye Survey</i> [Friedman <i>et al.</i> , 1999]	1985-1988 EUA	1843	≥ 40	0,22
Bressler, <i>Salisbury Eye Evaluation Project</i> [Bressler <i>et al.</i> , 2008]	1993-1995 EUA	666	≥ 65	1,1(DMI-NV); 0,3(GA)
Klein, <i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i> [Klein <i>et al.</i> , 1999a]	1993-1995 EUA	2548	48-72	0,04
Klein, <i>Cardiovascular Health Study</i> [Klein <i>et al.</i> , 2003a]	1997-1998 EUA	363	69-97	0,3
Klein, <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> [Klein <i>et al.</i> , 2006]	2000-2002 EUA	1590	45-84	0,3
<b>Hispânicos</b>				
Cruickshanks, <i>San Luis Valley</i> [Cruickshanks <i>et al.</i> , 1997]	1993 EUA	1541	21-74	0,09
Muñoz, <i>Projeto VER</i> [Munoz <i>et al.</i> , 2005]	1997-1999 EUA	2776	≥ 50	0,5
Varma, <i>Los Angeles Latino Eye Study (LALES)</i> [Varma <i>et al.</i> , 2004]	2000-2003 EUA	5875	≥ 40	0,43
Klein, <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> [Klein <i>et al.</i> , 2006]	2000-2002 EUA	1280	45-84	0,2
<b>Chineses</b>				
Klein, <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> [Klein <i>et al.</i> , 2006]	2000-2002 EUA	699	45-84	1,0

As estimativas de prevalência de DMI tardia nas populações não brancas têm, a maioria das vezes, origem em estudos multiétnicos que comparam os valores obtidos entre Afro-Americanos e Caucasianos. De uma forma geral, os estudos existentes sugerem que a prevalência da DMI tardia é cerca de duas vezes inferior nos indivíduos Afro-Americanos. No *Barbados Eye Study* [Schachat *et al.*, 1995], cujo alvo foram indivíduos de origem Africana da ilha de Barbados, a prevalência de DMI tardia reportada de 0,57% foi muito semelhante à observada nos Afro-Americanos. Desta forma, indivíduos de origem Africana parecem deter

menor risco de desenvolver as formas tardias da doença, quando comparados com os de raça branca, apesar de não haver dados disponíveis relativamente aos países Africanos.

Também os Hispano-Americanos (Hispânicos brancos) parecem ter menor risco de desenvolvimento de DMI tardia, relativamente aos Caucasianos, com prevalências que variam entre 0,09% [Cruickshanks *et al.*, 1997] e 0,5% [Munoz *et al.*, 2005], nos diferentes estudos. Estes dados foram confirmados pelo LALES [Varma *et al.*, 2004], um estudo populacional com uma amostra bastante mais alargada que os anteriores. As razões que permitem explicar estas diferenças não são, para já, conhecidas. Os enviesamentos na seleção de participantes de diferentes origens étnicas pode ser uma explicação, porém fatores protetores genéticos, bem como relacionados com uma maior pigmentação ocular na população negra, deverão ser investigados de forma mais consistente para poderem ser considerados válidos.

Na Europa não existem, até ao momento, dados que permitam avaliar diferenças de prevalência da DMI em distintos grupos étnicos.

**Tabela 3.3.** Prevalência da DMI tardia em outros países

Autor, Estudo	Ano e país em que foi conduzido o estudo	Número de indivíduos	Idade	Prevalência de DMI tardia (%)
<b>Barbados</b>				
Schachat, <i>Barbados Eye Study</i> [Schachat <i>et al.</i> , 1995]	1987-1992 Barbados	3444	40-84	0,57
<b>Japão</b>				
Oshima, <i>Hisayama Study</i> [Oshima <i>et al.</i> , 2001]	1998 Japão	889	≥ 50	0,89
Kawasaki, <i>Fungata Study</i> [Kawasaki <i>et al.</i> , 2008b]	2000-2002 Japão	1625	≥ 35	0,5
<b>Índia</b>				
Krishnaiah, <i>Andrah Pradesh Study</i> [Krishnaiah <i>et al.</i> , 2005]	1996-2000 Índia	3723	≥ 40	1,9
Nirmalan, <i>Aravind Eye Study</i> [Nirmalan <i>et al.</i> , 2004]	1995-1997 Índia	4197	≥ 40	0,6
Krishnan, <i>INDEYE</i> [Krishnan <i>et al.</i> , 2010]	2005-2007 Índia	4266	≥ 60	1,2
<b>China</b>				
Li, <i>Beijing Eye Study</i> [Li <i>et al.</i> , 2008]	2001 China	4376	≥ 40	0,2
<b>Taiwan</b>				
Chen, <i>Shihpai Study</i> [Chen <i>et al.</i> , 2008]	1999-2000 Taiwan	1105	≥ 65	1,9
<b>Singapura</b>				
Kawasaki, <i>Singapore Malay Eye Study</i> [Kawasaki <i>et al.</i> , 2008a]	2004-2006 Singapura	3265	--	0,7
<b>Gronelândia</b>				
Andersen, <i>Greenland Inuit Eye Study</i> [Andersen <i>et al.</i> , 2008]	2002-2003 Gronelândia	642	≥ 60	9,1

Outros estudos epidemiológicos têm sido conduzidos em diversos países Asiáticos (Japão, Índia, China, Singapura e Coreia). Ao contrário do que se pensava inicialmente, a DMI tardia não é uma entidade rara nas populações da Ásia. Em dois estudos populacionais Japoneses [Kawasaki *et al.*, 2008b; Oshima *et al.*, 2001], a prevalência de DMI nos homens foi muito semelhante à reportada nos Caucasianos dos países industrializados, apesar de rara nas mulheres. Esta diferença relacionada com o sexo e não observada nos países industrializados pode ser explicada pelo facto de o tabagismo, principal factor de risco ambiental para a DMI, na maioria dos estudos populacionais, ser no Japão um hábito frequente nos indivíduos do sexo masculino, mas raro entre as mulheres. Três estudos epidemiológicos conduzidos na Índia reportaram prevalências de DMI tardia, variando entre 0,6% e 1,9% [Krishnaiah *et al.*, 2005; Krishnan *et al.*, 2010; Nirmalan *et al.*, 2004], e similares às reportadas nos países industrializados. Três estudos epidemiológicos foram realizados em indivíduos de origem Chinesa. Um deles decorreu nos EUA e os outros dois na China, um em Pequim e outro na ilha de Taiwan. A prevalência de DMI tardia na população Chinesa do estudo MESA [Klein *et al.*, 2006] e de Taiwan [Chen *et al.*, 2008] foi de 1% e 1,9% respetivamente e, por isso, semelhante à reportada para a raça branca. No entanto, a prevalência na população Chinesa de Pequim foi muito inferior (0,2%) [Li *et al.*, 2008]. A razão para estas diferenças também não é clara. Poderá estar relacionada com a distribuição etária das populações ou, por outro lado, com interações genético-ambientais, já que as populações Chinesas dos EUA e de Taiwan vivem tendencialmente mais de acordo com o estilo de vida Americano do que os Chineses da China continental. A prevalência encontrada para a DMI tardia em Singapura foi semelhante à reportada para a população Caucasiana (0,7%) [Kawasaki *et al.*, 2008a]. Em conclusão, a prevalência de DMI tardia na Ásia é alta, à exceção da reportada na China continental que é bastante inferior.

Um estudo efetuado numa população de esquimós da Gronelândia mostrou altas taxas de DMI tardia (9,1%), particularmente da forma neovascular [Andersen *et al.*, 2008]. Este achado está em contradição com outros estudos de países nórdicos da Europa, onde foi reportada uma taxa mais elevada de AG relativamente à DMI-NV [Bjornsson *et al.*, 2006; Jonasson *et al.*, 2003]. As razões para estas discrepâncias também não são conhecidas.

### **3.1.3. Prevalência da DMI precoce**

A variabilidade das estimativas de prevalência relativas à DMI tardia é, entre os diversos estudos, relativamente ténue e explicável pelas diferenças na distribuição etária das populações selecionadas, nas metodologias utilizadas, na seleção dos participantes e, em última análise, pelas diferenças étnicas e exposição a diferentes fatores de risco genéticos e ambientais. Porém, no que concerne à prevalência das suas formas precoces, as variações são muito mais exuberantes, podendo esse facto ser parcialmente explicado por não haver até ao momento um consenso geral na definição precisa de DMI precoce e de coexistirem vários

sistemas de classificação e escalas de gravidade para a mesma patologia. Estas evidências tornam difícil a tarefa de estabelecer comparações entre os valores de prevalência em diferentes áreas geográficas e grupos étnicos. Na realidade, se por um lado há consenso quanto ao facto de a presença de *drusen* moles grandes, com diâmetro  $\geq 125\mu\text{m}$ , e de alterações pigmentares serem o marcador da DMI precoce, o mesmo não acontece quando se fala de *drusen* intermédios, com tamanho entre  $64\mu\text{m}$  e  $124\mu\text{m}$ , quando estes surgem isolados, não associados a alterações pigmentares, ou quando em número reduzido. Contudo, é genericamente aceite que a DMI precoce é uma entidade clínica frequente na população com 55 anos ou mais e que a sua prevalência aumenta com a idade, tal como acontece com as formas tardias da doença.

No BDES, a prevalência de *drusen* grandes aumentou de 1,9%, no grupo etário entre os 43 e 54 anos, para 24% nos participantes com idade  $\geq 75$  anos; a mesma tendência se verificou para as alterações pigmentares (1,9% *versus* 26,6%) [Klein *et al.*, 1992b]. No BMES, a prevalência de DMI precoce reportada foi ligeiramente inferior, variando de 1,3% entre os 49-54 anos, e os 28% para os participantes com 85 anos ou mais [Mitchell *et al.*, 1995]. Na meta-análise de Friedman *et al.* foi igualmente reportado um aumento da prevalência de *drusen* grandes com a idade, subindo de 1,5% entre os 40 e 49 anos para mais de 25% no grupo etário de 80 anos ou mais na população branca analisada [Friedman *et al.*, 2004]. Taxas semelhantes foram encontradas no estudo Europeu, EUREYE [Augood *et al.*, 2006].

Da mesma forma que a prevalência de DMI tardia é inferior nos Afro-Americanos, relativamente aos indivíduos de raça Caucasiana, também a prevalência de DMI precoce foi superior nos últimos [Klein *et al.*, 2006]. Por outro lado, enquanto as formas tardias da doença são menos frequentes nos Hispano-Americanos relativamente à raça branca, a prevalência das formas de apresentação precoce é tendencialmente semelhante ou até superior [Cruickshanks *et al.*, 1997; Klein *et al.*, 2006; Munoz *et al.*, 2005; Varma *et al.*, 2004]. As causas para estas diferenças não são até agora conhecidas, mas sugerem que distintos fatores etiológicos poderão estar na base do desenvolvimento das formas precoce e tardia.

## **3.2. Incidência e progressão das lesões da DMI**

### **3.2.1. Incidência da DMI na raça branca**

Em 1995, já tinham sido reportados dados relativos à incidência e desaparecimento das lesões marcadoras da forma precoce da doença (*drusen* grandes e confluentes, e alterações pigmentares relacionadas com a DMI) no *Chesapeake Bay Waterman Study* [Bressler *et al.*, 1995], mas as estimativas de incidência das formas tardias da doença tinham como base o conhecimento das taxas de prevalência. A primeira referência relativa à incidência da DMI reporta-se a 1997 e diz respeito à incidência cumulativa aos 5 anos no BDES [Klein *et al.*, 1997b]. Este estudo reportou um aumento significativo das lesões de DMI

precoce e tardia com a idade, uma incidência de 8,2% e 0,9% para as formas precoce e tardia, com a forma neovascular, e de AG responsáveis por 0,6% e 0,3%, respetivamente. A presença de *drusen* moles indistintos e de alterações pigmentares foram considerados como os sinais de maior risco de progressão para as formas tardias.

Com o virar do século XXI, outros estudos populacionais se seguiram na determinação da incidência da DMI nas populações de raça caucasiana [Jonasson *et al.*, 2005; Klaver *et al.*, 2001; Mitchell *et al.*, 2002b; Mukesh *et al.*, 2004; van Leeuwen *et al.*, 2003c]. Os valores reportados de incidência cumulativa aos 5 anos para a DMI precoce e tardia, no RS [van Leeuwen *et al.*, 2003c] e no BMES [Mitchell *et al.*, 2002b] foram muito semelhantes aos obtidos previamente no BDES (7,9% e 0,9% para o RS; 8,7% e 1,1% para o BMES), apesar de os limites de idade para os participantes nos três estudos ser um pouco diferente: mais baixo no BDES (43-86 anos) e mais elevado no RS (55-98 anos), relativamente ao BMES (49-97 anos). No estudo VIP [Mukesh *et al.*, 2004], os valores de incidência aos 5 anos foram inferiores, quer para a DMI precoce (5,4%) como para a tardia (0,5%), podendo refletir a inclusão de participantes de idade inferior (40-102 anos). No *Reykjavik Eye Study* [Jonasson *et al.*, 2005], a incidência de AG aos 5 anos foi de 0,85%, superior à reportada no RS (0,4%), mas similar à encontrada no BMES (0,8%). No mesmo estudo, a incidência cumulativa de DMI precoce, de 14,8%, foi muito superior ao valor estimado nos restantes estudos, o que pode ser explicado pela divergência na definição deste estadió da doença (foram incluídos indivíduos com *drusen* intermédios na definição de DMI precoce, o que não aconteceu nos restantes estudos em que apenas os *drusen* grandes eram incluídos nesse estadió da doença); a incidência da forma exsudativa da doença foi de 0%, facto difícil de explicar a não ser pela pequena dimensão da amostra.

Na generalidade, e similarmente ao encontrado para a prevalência da DMI, a incidência desta condição tem-se mostrado fortemente associada à idade, aumentando exponencialmente com este fator.

A incidência do envolvimento do segundo olho em indivíduos com DMI-NV unilateral é alta, variando entre 12% e 39% aos 5 anos [Chang *et al.*, 1995; Macular Photocoagulation Study Group, 1993; Marques *et al.*, 2013; Roy and Kaiser-Kupfer, 1990; Sandberg *et al.*, 1998; Uyama *et al.*, 2000]. No BMES, a taxa de afeção do segundo olho, por qualquer uma das formas de DMI tardia, foi aos 5 anos de 19% [Mitchell *et al.*, 2002b].

Os valores estimados de incidência cumulativa e progressão da DMI aos 10 e 15 anos foi reportada apenas no BDES [Klein *et al.*, 2007b; Klein *et al.*, 2002a]. A incidência aos 10 anos foi de 12,2% e 2,1% para a DMI precoce e tardia (1,4% para a DMI-NV e 0,8% para a AG), respetivamente [Klein *et al.*, 2002a]. Para além da idade, a incidência de DMI tardia mostrou-se fortemente relacionada com a gravidade das lesões de DMI precoce na observação inicial. Aos 15 anos, a incidência cumulativa reportada foi de 14,3% para a forma precoce, definida pela presença de *drusen* moles indistintos, ou alterações pigmentares associadas a qualquer

tipo de *drusen*, e de 3,1% para as formas tardias (DMI-NV e AG). A taxa de incidência de lesões, tais como *drusen* grandes, *drusen* moles indistintos, alterações pigmentares e de DMI tardia, aumentou de forma significativa com a idade. Comparando as taxas de incidência nos participantes com idade  $\geq 70$  anos e na faixa etária entre os 43 e 54 anos, obtiveram-se valores de 24% *versus* 10,6% para os *drusen* grandes ( $\geq 125\mu\text{m}$ ), de 18,7% *versus* 6,5% para os *drusen* moles indistintos, de 20,2% *versus* 3,7% para as alterações pigmentares e de 4,4% *versus* 0,4% e 3,2% *versus* 0% para a DMI-NV e AG respectivamente [Klein *et al.*, 2007b].

Muito poucos dados existem sobre a incidência da DMI em outros grupos étnicos à exceção da raça negra. O *Barbados Eye Study* [Leske *et al.*, 2006] confirmou a baixa incidência de DMI tardia nos indivíduos de origem africana, reportando valores de 0,9% aos 9 anos de seguimento e um aumento significativo com a idade. Em oposição, a estimativa de incidência de DMI precoce observada (12,6%) foi semelhante à reportada para a raça caucasiana.

O *Hisayama Study* [Miyazaki *et al.*, 2005] reportou incidências cumulativas aos 5 anos, para a DMI precoce e tardia, de 8,0% e 0,8%, respectivamente. A semelhança dos valores obtidos com os observados nas populações caucasianas confirmaram a tendência das prevalências estimadas.

### 3.2.2. Progressão da DMI

Alguns estudos envolvendo séries de casos têm demonstrado a progressão de lesões de DMI precoce como os *drusen* moles ou reticulares associados ou não a anomalias pigmentares para as formas tardias da doença [Arnold *et al.*, 1995; Bressler *et al.*, 1988; Holz *et al.*, 1994; Pieramici and Bressler, 1998]. As lesões de DMI precoce que mais frequentemente têm sido relacionadas com um incremento à predisposição para o desenvolvimento de DMI tardia são os *drusen* grandes ( $\geq 125\mu\text{m}$ ) [van Leeuwen *et al.*, 2003c], a área ocupada pelos *drusen* superior ou igual a 10% [van Leeuwen *et al.*, 2003c], os *drusen* moles indistintos [Klein *et al.*, 1997b] e as lesões de hiperpigmentação focal [Bressler *et al.*, 1995; Klein *et al.*, 1997b]. No BDES e BMES, as lesões de DMI precoce foram estudadas de forma detalhada em termos de distribuição, localização, tamanho, tipo de lesão e área envolvida e relacionadas com o risco subsequente de progressão para as formas tardias da doença [Klein *et al.*, 2002a; Wang *et al.*, 2003a; Wang *et al.*, 1996]. A presença de *drusen* grandes, moles ( $\geq 125\mu\text{m}$ ), *drusen* moles de bordos indistintos (moles indistintos ou reticulares) ou de alterações pigmentares envolvendo extensas áreas maculares e com maior proximidade à fóvea foram indicadores de risco acrescido para o desenvolvimento das formas tardias da doença [Klein *et al.*, 2002a; Wang *et al.*, 2003a]. Aos 15 anos de seguimento, no BDES verificou-se que a presença de *drusen* moles indistintos, ou anomalias pigmentares na visita inicial, representavam um risco acrescido para o desenvolvimento de DMI tardia (17,8% *versus* 1,2% para os *drusen* moles indistintos e 12,9% *versus* 1,7% para as alterações pigmentares) [Klein *et al.*, 2007b]. A identificação de *pseudodrusen* reticulares tem sido

igualmente considerada como um fator de risco significativo para o desenvolvimento das duas formas de DMI tardia. Em 2014, Hogg *et al.* reportaram, em dois anos de seguimento, que os olhos com *pseudodrusen* reticulares na visita inicial detinham um risco cerca de 5 vezes superior de desenvolvimento de DMI-NV relativamente aos que não apresentavam essas lesões. O mesmo estudo concluiu também que todos os olhos em que se verificou o desenvolvimento de AG apresentavam, na visita inicial, esse tipo de lesões de DMI precoce [Hogg *et al.*, 2014].

O risco de envolvimento do segundo olho é igualmente maior. A incidência anual de desenvolvimento de MNC no segundo olho de doentes com um dos olhos afetado com DMI-NV foi de 6 a 15% [Gregor *et al.*, 1977; Macular Photocoagulation Study Group, 1993]. Um estudo a três anos, que avaliou os fatores de risco oculares na conversão de olhos adelfos de doentes com DMI-NV unilateral revelou que o número absoluto de *drusen*, independentemente do seu tamanho ou morfologia, localizados nos 1000 e 3000 $\mu$ m centrais, assim como o número absoluto de *drusen*  $\geq 125\mu$ m nos 3000 e 6000 $\mu$ m centrais, constituíam fatores de risco significativo para o desenvolvimento de DMI-NV [Marques *et al.*, 2013].

### **3.3. Impacto individual e socioeconómico da doença**

Algumas evidências sugerem um aumento da incidência da DMI. Evans e Wormald avaliaram os dados populacionais de censos e de inquéritos levados a cabo no Reino Unido e compararam-nos com os dados obtidos nos anos de 1950, 1960, 1970, 1980 e 1990 [Evans and Wormald, 1996], conseguindo demonstrar que o aumento na taxa de registo de DMI é da ordem dos 30%. Independentemente disso, parece certo que o envelhecimento populacional conduzirá a um aumento da prevalência desta patologia com o consequente impacto na capacidade individual de cada um viver de forma independente, na sociedade e nos respetivos sistemas de saúde de cada país.

#### **3.3.1. Impacto individual da DMI**

##### **3.3.1.1. Mortalidade**

Há evidências de que a baixa visão poderá estar associada a um aumento da mortalidade e comorbilidades nos indivíduos idosos [Lee and Scudds, 2003; McCarty *et al.*, 2001b]. Porém, há quem advogue que o défice visual pode funcionar como fator protetor no prolongamento da vida por condicionar vivências mais pacatas e com menor risco [Thompson *et al.*, 1989]. Dados recentes sugerem que a DMI não está por si só associada a um aumento da mortalidade, mas pode funcionar como um marcador de outras doenças, essas sim fatais [Borger *et al.*, 2003].

### 3.3.1.2. *Saúde Mental, qualidade de vida e bem-estar*

O déficit visual tem sido considerado como uma das incapacidades relacionadas com a idade com maior impacto na qualidade de vida do indivíduo idoso, tornando-o naturalmente mais suscetível a perturbações afetivas, particularmente a depressão [Branch *et al.*, 1989]. Williams *et al.* avaliaram esse impacto na qualidade de vida e bem-estar de indivíduos afetados por esta doença [Williams *et al.*, 1998], demonstrando níveis mais baixos de qualidade de vida e perturbações emocionais mais graves nos doentes com DMI, quando comparados com grupos de indivíduos com idade semelhante mas sem historial da doença. Esses níveis foram comparáveis aos de indivíduos com doenças crónicas e incapacitantes [Mitchell *et al.*, 2002a]. A condicionar o aumento do *stress* emocional, que constitui o diagnóstico desta doença para o indivíduo, está o facto de muitas vezes o próprio médico não esclarecer as dúvidas que se lhe colocam no momento do diagnóstico, não fornecer as informações precisas relativas a essa condição, nem apresentar de forma clara os serviços existentes à sua disposição para a sua reabilitação. A qualidade de vida de idosos vivendo em comunidade tem-se mostrado significativamente relacionada com a disfunção sensorial; o nível de humor e o relacionamento em sociedade é particularmente afetado nos casos de disfunção visual [Carabellese *et al.*, 1993].

### 3.3.1.3. *Quedas e incapacidade funcional*

Entre os idosos, as quedas são consideradas como causa *major* de morbilidade e alguns estudos indicam que anualmente 30% dos indivíduos com 65 anos ou mais são vítimas deste problema, aumentando esta taxa para 40% na faixa etária  $\geq 80$  anos [Prudham and Evans, 1981]. Tinetti *et al.* demonstraram que, apesar de o déficit visual não ser o único fator responsável pelas quedas em indivíduos idosos, tinha um efeito aditivo importante nesta condição multifatorial [Tinetti *et al.*, 1988]. Uma das principais consequências das quedas nos idosos é a fratura da anca, constituindo um *outcome* valorizável na determinação da relação entre déficit visual e quedas nos grupos etários mais altos. Cummings *et al.* realizaram um estudo prospetivo em 9516 mulheres caucasianas com mais de 65 anos de idade, conseguindo demonstrar que a baixa sensibilidade ao contraste, assim como a redução da capacidade de perceção da profundidade, foram fatores de risco independentes para a fratura da anca [Cummings *et al.*, 1995]. O BMES confirmou, posteriormente, que o déficit visual estava associado a uma maior taxa de quedas e fraturas da anca [Ivers *et al.*, 2002].

#### **3.3.1.4. Condução e independência**

A independência constitui uma importante medida da qualidade de vida nos indivíduos idosos. A capacidade de poder continuar a conduzir é muitas vezes considerada como um primordial fator da manutenção da sua independência. A degenerescência e hemorragia maculares foram consideradas das principais causas médicas para a inibição da condução em indivíduos com mais de 70 anos de idade [Campbell *et al.*, 1993]. Há igualmente evidência que o défice visual e/ou a constrição do campo visual útil no indivíduo idoso constituem fatores de risco para a colisão com veículos automóveis, se comparados com indivíduos da mesma idade sem esses défices visuais [Owsley, 1994]. Outros estudos demonstraram, de forma mais generalizada, essa perda de independência. Branch *et al.* evidenciaram que nos indivíduos de 65 anos ou mais com défice visual reportado, as atividades diárias simples, tais como a lida da casa, as compras ou a preparação das refeições eram largamente afetadas [Branch *et al.*, 1989]. Williams *et al.* reportaram também uma maior necessidade de auxílio na realização das tarefas diárias nos doentes com DMI [Williams *et al.*, 1998].

#### **3.3.2. Impacto socioeconómico da DMI**

Quantificar o impacto socioeconómico que doenças como a DMI têm a nível individual e global é certamente tarefa difícil, tendo em conta que a informação disponível relativa a este complexo aspeto é ainda escassa e insuficiente para uma abordagem adequada do tema.

Adicionalmente aos problemas de saúde que acarreta para o indivíduo afetado, não podemos deixar de ter em conta o impacto económico que esta doença provoca. Para além dos encargos económicos diretos, relativos a tratamentos e a programas de reabilitação visual individuais, devem ser considerados os indiretos, referentes ao pagamento a funcionários de saúde, pagamento a cuidadores externos e de reformas por incapacidade secundárias à redução drástica da capacidade de trabalho dos indivíduos afetados [Velez-Montoya *et al.*, 2014].

Em termos de economia global, a avaliação dos custos anuais, inerentes ao tratamento desta doença e das suas repercussão, não é simples. Tradicionalmente, os estudos de custo-eficácia medem apenas o custo e os efeitos em saúde associados a um aspeto particular, mas na generalidade não incluem o custo global relacionado com efeitos sistémico adversos prováveis e as suas sequelas. Isto é particularmente relevante, já que o *standard of care* da DMI-NV inclui os anti-VEGF, fármacos cujos efeitos adversos sistémicos (a curto e longo prazo) podem não ser totalmente conhecidos [Foster *et al.*, 2010]. Nos EUA, em 2004, o custo dos cuidados médicos no tratamento da DMI foi estimado em 575 milhões de dólares, excluindo despesas relacionadas com cuidados de enfermagem, cuidadores e

instituições cuidadoras, bem como os associados à perda da produtividade dos indivíduos afetados [Rein *et al.*, 2006].

### **3.4. Fatores de risco para a DMI**

Dos fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da doença mais amplamente estudados, distinguem-se os demográficos, individuais, sistêmicos, ambientais e genéticos.

#### **3.4.1. Demográficos**

##### **3.4.1.1. Idade**

Todos os estudos populacionais efetuados nesta área demonstraram um aumento da prevalência da doença com a idade [Kini *et al.*, 1978; Klein *et al.*, 1992b; Mitchell *et al.*, 1995; VanNewkirk *et al.*, 2000; Vingerling *et al.*, 1995b]. Na meta-análise efetuada por Chakravarthy *et al.* [Chakravarthy *et al.*, 2010], em todos os estudos analisados foi demonstrada uma forte associação da DMI com o aumento da idade. A meta-análise efetuada em três grandes e expressivas populações dos três continentes (Americano, Australiano e Europeu) levada a cabo por Smith *et al.* [Smith *et al.*, 2001] reportou a prevalência específica por grupo etário para as formas precoce e tardias da doença. Nesta análise, os autores reviram os dados referentes a 3 estudos populacionais em que o sistema classificativo para a DMI utilizado foi o de Wisconsin (WARMGS). Por esta razão, foi possível estabelecer comparações relativas às taxas de prevalência da doença nos estudos de BDES, BMES e RS. As lesões de DMI tardia (AG e DMI-NV) surgiram em 1,63% da população combinada, considerando-se para esta estimativa apenas os participantes entre os 55 e os 86 anos. Nenhuma lesão de DMI tardia foi encontrada no grupo etário <55 anos em nenhuma das populações analisadas. Tal como a prevalência, também a incidência da doença aumenta com a idade, subindo de 0,21% no grupo etário dos 55 aos 64 anos para os 0,85% entre os 65 e os 74 anos e, depois, sofrendo um incremento drástico para os 4,59% entre os 75-84 anos, e para os 13,05% nos participantes com 85 anos ou mais [van Leeuwen *et al.*, 2003d]. A idade média para o desenvolvimento da forma neovascular foi, numa revisão da história natural e terapêutica da DMI, 75 anos [Pauleikhoff, 2005].

##### **3.4.1.2. Sexo**

Os dados existentes quanto à importância do sexo como fator de risco para a DMI são controversos e por vezes contraditórios. O BDES reportou uma maior incidência de DMI precoce nas mulheres com mais de 75 anos (2.2:1) [Klein *et al.*, 1997b] e uma prevalência

igualmente mais elevada de DMI-NV no mesmo grupo (2.6:1) [Klein *et al.*, 1992b]. No entanto, em outros estudos esta diferença não foi objetivada. No RS, apesar de as alterações pigmentares de hipo e hiperpigmentação terem sido encontradas mais frequente nos homens, o mesmo não aconteceu para as formas tardias da doença [Vingerling *et al.*, 1995b]. No BMES, a taxa de prevalência de DMI por grupo etário, foi sempre superior nas mulheres, mas essa diferença deixou de ser estatisticamente significativa quando efetuado o ajustamento para a idade através de uma regressão logística [Mitchell *et al.*, 1995]. A análise efetuada por Smith *et al.* [Smith *et al.*, 2001] não mostrou diferença nas prevalências ajustadas à idade entre mulheres e homens nos três estudos populacionais analisados. Numa análise de fatores de risco para a DMI, Evans *et al.* [Evans, 2001] concluíram que, apesar de um maior número de estudos ter demonstrado um maior de risco de doença para as mulheres dos grupos etários mais altos, os efeitos da idade e dos comportamentos de risco não contabilizados podem ter condicionado a diferença encontrada. A meta-análise de Chakravarthy *et al.* [Chakravarthy *et al.*, 2010] sugeriu não haver uma associação significativa entre sexo feminino e DMI tardia. Nos estudos de caso-controlo incluídos na análise o *odds ratio* (OR) para as mulheres foi de 1,00 (95% CI: 0,83-1,21), nos estudos de corte transversal foi de 1,06 (95% CI: 0,78-1,44) e nos estudos prospetivos de 1,01 (95% CI: 0,89-1,16).

#### 3.4.1.3. *Etnia*

Vários estudos populacionais demonstraram existir diferenças na prevalência e incidência da doença em diferentes grupos étnicos. A análise de três grandes estudos populacionais da Europa, EUA e Austrália objetivou uma menor taxa de DMI-NV na população de origem Europeia (0,72% para a população Europeia *versus* 0,88% e 1,20% para as populações dos EUA e Australiana, respetivamente) [Smith *et al.*, 2001]. A raça negra parece estar mais protegida da doença relativamente à branca e, comparativamente a negros e hispânicos, a taxa de prevalência das formas tardias da doença é superior nos indivíduos de origem caucasiana [Cruickshanks *et al.*, 1997; Klein *et al.*, 1999c]. A incidência de DMI-NV é igualmente inferior, tendo o *Salisbury Eye Study* objetivado uma prevalência 1,1% e 1,7% na raça negra e branca respetivamente [Chang *et al.*, 2008].

No estudo MESA, a maior taxa de prevalência de DMI-NV foi encontrada na população Chinesa e, comparativamente à população branca, o OR ajustado ao sexo e idade, foi de 4,30 (95% CI: 1,30-14,27) [Klein *et al.*, 2006].

No *Baltimore Eye Survey*, a comparação de indivíduos de raça branca e negra objetivou que as alterações relacionadas com a idade, tais como os *drusen* grandes ( $\geq 125\mu\text{m}$ ), as alterações pigmentares e a DMI tardia eram mais frequentes nos participantes de raça branca do que nos negros. Enquanto a prevalência de DMI tardia era de 2,1% nos brancos com mais de 70 anos, nenhum caso desta forma da doença foi reportado dentre os 243 negros na mesma faixa etária [Friedman *et al.*, 1999].

A prevalência relativa das duas formas conhecidas de DMI tardia (AG e DMI-NV) varia de acordo com a população estudada. Nos BDES [Klein *et al.*, 1992b], RS [Vingerling *et al.*, 1995b] e BMES [Mitchell *et al.*, 1995] a relação DMI-NV/AG foi de 2:1. Já no *Reykjavick Eye Study* [Jonasson *et al.*, 2003], a relação encontrada foi inversa, com a AG a predominar relativamente à forma neovascular numa proporção de 4.5 para 1.

No Japão, há evidências de que a prevalência da doença está a aumentar dramaticamente, o que vem dar força à importância dos fatores de risco ambientais e dos estilos de vida na génese desta doença, para além dos fatores genéticos e raciais [Tamakoshi *et al.*, 1997].

Na Gronelândia tem sido descrita uma variável pouco comum de DMI que se denomina atrofia retino-coroideia. Clinicamente, esta forma caracteriza-se por uma atrofia peripapilar e central, cursa com uma disfunção visual grave e uma AV geralmente  $\leq 6/60$ , tratando-se provavelmente de uma forma específica de AG. Em 1997, Ostensfeld-Akerblom examinou 22 doentes com DMI tardia e destes, 12 apresentavam esta forma da doença que é a mais comum a Gronelândia [Ostensfeld-Akerblom, 1999].

Também nos Afro-Americanos e Asiáticos, o padrão da doença parece ser um pouco distinto, aparecendo a PCV como uma das formas mais comuns [Ciardella *et al.*, 2004].

#### **3.4.1.4. Geografia**

É difícil separar a influência geográfica da étnica, havendo poucas evidências de que a localização geográfica por si só possa ser um fator determinante na génese desta patologia. Por outro lado, há estudos que evidenciam que a prevalência da doença nos imigrantes tende a assemelhar-se à da população nativa, facto que dá força à hipótese de fatores como a dieta e o estilo de vida adotado influenciarem, de forma significativa, a frequência da doença [Oguido *et al.*, 2008; Pagliarini *et al.*, 1997].

#### **3.4.1.5. Fatores socioeconómicos**

Não existem propriamente mecanismos biológicos compreensíveis que suportem uma associação causal entre os fatores socioeconómicos e a DMI. Estabelecer uma ligação entre o nível socioeconómico e a doença é difícil, sobretudo porque estão envolvidas variáveis de confusão difíceis de quantificar.

Tem sido demonstrado que o défice visual reflete o nível socioeconómico, mas há poucos estudos que especificamente avaliem os dados sociodemográficos dos indivíduos com DMI. Há, no entanto, alguns estudos de corte transversal que suportam uma associação entre a doença e os níveis educacionais mais baixos, como adiante veremos. Na população do BDES não foi possível estabelecer uma relação entre DMI e um nível socioeconómico mais baixo, numa análise de dados de um corte transversal na visita inicial. No entanto, foi possível

correlacionar de forma positiva, e controlando para a idade e o gênero, com a ocupação profissional e a formação educacional inferior, numa análise de incidência de DMI precoce aos 5 anos [Klein *et al.*, 2001b]. O estudo AREDS reportou também uma associação entre um nível educacional inferior e a DMI [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000]. No *Eye Disease Case Control Study* (EDCCS) estabeleceu-se uma relação entre esse mesmo fator e a DMI-NV [The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992b]. Já o *Beijing Eye Study* reportou resultados contraditórios. Numa primeira análise, a DMI precoce apareceu associada de forma estatisticamente significativa a um nível educacional inferior e também à condição de viver num ambiente rural ( $p < 0.001$ ; 95% CI: 0,17-0,49) [Xu *et al.*, 2006]. Posteriormente, em 2010, essa diferença inicialmente reportada deixou de ser estatisticamente significativa [Xu *et al.*, 2010]. Outro estudo Chinês realizado em 2011, no qual se avaliaram os fatores de risco para a DMI numa população Chinesa de Shenyang, identificou como fator protetor para a DMI um nível educacional superior (OR=0,761, 95%CI: 0,51-0,98) [Jia *et al.*, 2011].

A inconsistência destes achados sugere que uma associação positiva entre o nível socioeconômico ou educacional e a doença pode ser apenas uma questão de acaso, sujeita a enviesamentos de seleção, ou resultante da ação de fatores de confusão residuais ou não avaliados.

### **3.4.2. Características individuais**

#### ***3.4.2.1. Coloração do cabelo e sensibilidade cutânea ao sol***

Apesar da exposição ao sol poder ser um fator de risco para a DMI, a sensibilidade individual à radiação solar, assim como as formas de proteção contra este eventual fator de risco, são variáveis de confusão a ter em consideração [Mitchell *et al.*, 1998].

Um estudo caso-controlo de Darzin *et al.* [Darzins *et al.*, 1997] na Austrália demonstrou que os indivíduos de pele mais clara (pele tipo I e II) apresentavam um maior risco de DMI do que os de pele mais escura. Porém, neste estudo não foram considerados fatores de confusão como a idade, o tabagismo e o tempo de exposição solar. Dados do BMES [Mitchell *et al.*, 1998] evidenciaram um maior risco de desenvolvimento de DMI tardia em indivíduos com maior e menor sensibilidade cutânea à luz solar, ou seja, os de pele mais clara e os de pele mais escura. Esta distribuição poderia explicar-se, por um lado, por uma maior sensibilidade biológica dos indivíduos de pele mais clara e, por outro lado, por uma maior suscetibilidade nos indivíduos de pele mais escura, secundária a uma menor procura de proteção e que conduziria a uma maior exposição ao fator de risco. Um estudo posterior de Khan *et al.* não evidenciou qualquer associação entre sensibilidade cutânea ao sol e DMI tardia [Khan *et al.*, 2006a].

A coloração do cabelo, podendo estar associada à pigmentação ocular, é uma variável que tem sido considerada como eventual marcador de risco para a DMI. Porém, nem no

BMES, nem no estudo caso-controlo de Khan *et al.* se encontrou qualquer associação [Khan *et al.*, 2006a; Mitchell *et al.*, 1998].

#### **3.4.2.2. Coloração da íris**

A variável qualitativa íris clara foi associada a um ligeiro aumento do risco de DMI em quatro estudos caso-controlo [Frank *et al.*, 2000; Hyman *et al.*, 1983; Khan *et al.*, 2006a; Weiter *et al.*, 1985]. Nos três primeiros, os casos de DMI foram definidos de forma abrangente, incluindo formas precoce e tardias, e em todos eles se estabeleceu uma associação entre DMI e menor pigmentação da íris. Limitações destes estudos incluem a ambiguidade na exata definição da coloração da íris e o facto de não terem sido considerados fatores como a idade e o tabagismo, numa análise de regressão logística adequada. Estas limitações tornam estes estudos pouco expressivos. Khan *et al.* [Khan *et al.*, 2006a] levaram a cabo um estudo bem desenhado, utilizando definições precisas das formas tardias de DMI (AG e DMI-NV) e ajustando aos potenciais fatores de confusão. Neste estudo foi possível demonstrar uma tendência para a coloração clara da íris estar mais frequentemente associada a AG, mas essa tendência não se revelou estatisticamente significativa.

A avaliação da coloração da íris foi também alvo de interesse em alguns estudos populacionais. No entanto, o pequeno número de casos de DMI tardia torna difícil estabelecer uma associação credível. No BMES [Mitchell *et al.*, 1998] detetou-se uma associação entre íris azul e DMI precoce e tardia, utilizando um modelo regressão logística, incluindo fatores de correção para a idade, o tabagismo, o género e a história familiar de DMI. No LALES também se estabeleceu uma relação entre íris claras e AG (OR=5,0; 95% CI: 1,0-25,3) [Fraser-Bell *et al.*, 2010].

Em conclusão, apesar de poder haver uma associação entre coloração da íris e DMI, o efeito parece ser pouco preponderante, já que outros fatores poderão sobrepor-se ao seu potencial efeito.

#### **3.4.2.3. Erro refrativo e comprimento axial**

Alguns estudos de séries de casos [Boker *et al.*, 1993], casos-controlo [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Chaine *et al.*, 1998; Sandberg *et al.*, 1993; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992b] e populacionais de corte transversal [Goldberg *et al.*, 1988; Ikram *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 1998a], apontam para a possibilidade de uma ligação entre a hipermetropia e a DMI. Sandberg *et al.* demonstraram uma relação entre hipermetropia e DMI, mais especificamente DMI-NV. [Sandberg *et al.*, 1993] No *Beijing Eye Study* [Xu *et al.*, 2006], a hipermetropia foi, para além da idade, o mais importante fator de risco para esta patologia, na população adulta Chinesa.

À exceção do RS, a maioria dos dados populacionais longitudinais não suportam uma relação entre erro refrativo e incidência de DMI [Klein *et al.*, 1998b; Wang *et al.*, 2004a; Wong *et al.*, 2002].

Não havendo até à data explicação para um mecanismo biológico plausível, os achados iniciais de uma eventual e fraca correlação entre erro refrativo (hipermetropia) e DMI podem ser exclusivamente resultado do acaso ou de enviesamentos de seleção.

### 3.4.3. Fatores de risco sistêmicos

Muitos fatores de risco cardiovasculares, como a idade [Miyazaki *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2001], o tabagismo [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Delcourt *et al.*, 1998; Klein *et al.*, 1993b; McCarty *et al.*, 2001a; Smith *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1996; Tamakoshi *et al.*, 1997; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992b; Vingerling *et al.*, 1996], a aterosclerose [Vingerling *et al.*, 1995a], a HTA [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Hyman *et al.*, 2000; McCarty *et al.*, 2001a], a hipercolesterolemia [The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992b], a utilização de terapêutica de substituição hormonal pós menopausa, a diabetes, o elevado IMC [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Delcourt *et al.*, 2001b; Smith *et al.*, 1998], o consumo de dieta rica em gorduras ou álcool [Ritter *et al.*, 1995] e a dieta pobre em antioxidantes, têm sido associados, em múltiplos estudos, à DMI. Estes achados apontam para a possibilidade de doença cardiovascular e DMI partilharem fatores de risco comuns [Snow and Seddon, 1999].

No sentido inverso, associações negativas entre DMI e fatores de risco cardiovascular têm sido reportadas em alguns estudos de corte transversal [Delcourt *et al.*, 2001b; Klein *et al.*, 1993a; Klein *et al.*, 2003a].

Alguns estudos longitudinais, observacionais têm permitido estabelecer uma ligação entre o desenvolvimento e a progressão da DMI e fatores como tabagismo [Klein *et al.*, 1998c; Mitchell *et al.*, 2002c; Tomany *et al.*, 2004b], pesado consumo de álcool [Klein *et al.*, 2002b], níveis elevados de IMC [Seddon *et al.*, 2003a], pressão de pulso elevada [Klein *et al.*, 2003b; van Leeuwen *et al.*, 2003b], aumento da tensão arterial sistólica [Klein *et al.*, 2003b; van Leeuwen *et al.*, 2003b], aterosclerose [van Leeuwen *et al.*, 2003b], aumento dos níveis séricos de colesterol [Tomany *et al.*, 2004b] e sinais fundoscópicos de retinopatia hipertensiva. [Wang *et al.*, 2004b] Por outro lado, há dados analíticos longitudinais que evidenciam uma associação entre níveis elevados de lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoprotein* – HDL) e o aumento do risco de DMI [Klein *et al.*, 2003b; van Leeuwen *et al.*, 2004a], assim como uma associação inversa entre colesterol sérico total e incidência de DMI-NV [Tomany *et al.*, 2004b].

As terapias anti-hipertensora, redutora dos níveis de colesterol, bem como a utilização de ácido acetilsalicílico em baixa dose, testadas em grandes estudos populacionais,

não parece ter efeito protetor significativo na prevalência [Wu *et al.*, 2004] e incidência da DMI [Klein *et al.*, 2001a; Klein *et al.*, 2003d; van Leeuwen *et al.*, 2003e].

#### **3.4.3.1. Doença cardiovascular**

Não são muitos os estudos que têm procurado a doença cardiovascular como fator de risco para a DMI.

Um estudo de caso-controlo mostrou uma associação estatisticamente significativa entre doença arterial coronária e DMI [Chaine *et al.*, 1998].

No NHANES III foi detetada uma associação entre DMI não exsudativa e enfarte agudo do miocárdio em participantes brancos não hispânicos [Klein *et al.*, 1999c].

Um estudo retrospectivo, em que se investigou a relação entre DMI e enfarte agudo do miocárdio, diabetes e HTA, incluiu e avaliou 134246 indivíduos com DMI não exsudativa e 32788 com DMI exsudativa. As três patologias foram associadas à DMI, particularmente à sua forma exsudativa. A identificação de sinais de DMI na visita inicial relacionou-se, significativamente, com a incidência de enfarte agudo do miocárdio, o que, mais uma vez, sugere a possibilidade de existirem antecedentes patológicos comuns entre a DMI e o enfarte agudo do miocárdio [Duan *et al.*, 2007].

No estudo prospetivo de caso-controlo, envolvendo 776 indivíduos do AREDS em risco de desenvolvimento das formas tardias da doença, não se detetou aumento da incidência de DMI tardia aos 6,3 anos de seguimento, em média, nos participantes com antecedentes de angina de peito, como medida de doença cardiovascular [Clemons *et al.*, 2005].

Em muitos outros estudos populacionais não foi reportada qualquer associação entre DMI e doença cardiovascular [Buch *et al.*, 2005; Klein *et al.*, 1999a; Klein *et al.*, 2007a; Klein *et al.*, 2003b; Smith *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1998; Tomany *et al.*, 2004b; Xu *et al.*, 2006].

#### **3.4.3.2. Tensão arterial**

Alguns estudos populacionais e de caso-controlo têm estabelecido associações entre DMI e HTA [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Chaine *et al.*, 1998; Duan *et al.*, 2007; Goldberg *et al.*, 1988; Hyman *et al.*, 2000; Kahn *et al.*, 1977]. Em dois destes estudos, a associação só foi significativa para a DMI-NV [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Hyman *et al.*, 2000].

O BDES reportou a HTA associada à incidência de DMI precoce e exsudativa aos 10 anos de seguimento [Klein *et al.*, 2003b]. Neste estudo evidenciou-se uma diferença no efeito da tensão arterial sistólica e diastólica. Foi reportada uma associação positiva entre tensão arterial sistólica elevada e a forma exsudativa da doença e de lesões de despigmentação do

EPR. A tensão arterial diastólica esteve inversamente associada com a incidência de DMI precoce (tensão arterial diastólica mais alta relacionou-se com menor incidência de DMI precoce).

Uma relação inversa entre tensão arterial sistólica e DMI-NV foi reportada no *Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study* [Klein *et al.*, 2007a].

Noutros estudos caso-controlo e populacionais não foi possível estabelecer qualquer relação estatisticamente significativa entre DMI e HTA. Para isso pode contribuir o facto de uma série de fatores não controlados, como o tempo de duração da patologia, o seu tratamento e a objetivação do seu controlo não terem sido levados em consideração [Clemons *et al.*, 2005; Delcourt *et al.*, 1998; Hyman *et al.*, 2000; Hyman *et al.*, 1983; Klein *et al.*, 1999a; Klein *et al.*, 1997a; McCarty *et al.*, 2001a; Seddon *et al.*, 2003a; Smith *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1998; Tomany *et al.*, 2004b; Xu *et al.*, 2006].

#### **3.4.3.3. Aterosclerose**

O ARIC e o RS investigaram a aterosclerose como fator de risco para a DMI através da avaliação ultrassonográfica da espessura da íntima-média da carótida comum, no sentido de avaliar a presença de placas de aterosclerose [Klein *et al.*, 1999a; van Leeuwen *et al.*, 2003b; Vingerling *et al.*, 1995a]. A presença de placas na artéria carótida (OR=1,77; 95% CI: 1,18-2,65) e o estreitamento arteriolar retiniano focal (OR=1,79; 95% CI: 1,07-2,98) foram associados à presença de lesões de despigmentação do EPR no ARIC, não tendo sido detetada qualquer associação com DMI. No RS, as lesões de aterosclerose fizeram aumentar o risco de DMI entre 2,5 a 4,7 vezes, sugerindo vias patogénicas comuns para as duas patologias, ou a influência de alterações do fluxo sanguíneo na génese da DMI.

#### **3.4.3.4. Lípidos séricos e marcadores inflamatórios**

O colesterol tem sido encontrado nos depósitos drusenóides [Curcio *et al.*, 2001], e a dislipidémia, apontada como fator de risco bem estabelecido para a aterosclerose, também pode constituir um fator de risco importante para a DMI. Porém, a maioria dos estudos não identificou qualquer associação entre colesterol sérico total, HDL e LDL (*Low Density Lipoprotein* – Lipoproteína de Baixa Densidade), ou de triglicédeos e DMI [Delcourt *et al.*, 1998; Goldberg *et al.*, 1988; Klein *et al.*, 1993a; Klein *et al.*, 1999c; Smith *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1998; Tomany *et al.*, 2004b].

Dois estudos populacionais com resultados a 10 anos mostraram uma associação entre colesterol HDL e DMI, apesar de efeitos adversos e protetores terem sido reportados. Níveis elevados de colesterol HDL na visita inicial foram associados a uma maior incidência de AG pura [Klein *et al.*, 2003b]. O aumento dos níveis séricos de colesterol HDL correlacionou-se

inversamente com a incidência de DMI tardia, e uma relação colesterol total/colesterol HDL elevada constituiu um fator preditivo de DMI tardia e AG [Tan *et al.*, 2007b].

Outros fatores de risco bioquímico para a doença cardiovascular têm sido investigados relativamente à sua potencial associação com a DMI. Para além dos lípidos séricos e do fibrinogénio, também a proteína C reativa (PCR) tem sido alvo de estudo.

Alguns marcadores inflamatórios, como o número de leucócitos e o nível plasmático de fibrinogénio, foram associados à prevalência [Klein *et al.*, 1993a; Smith *et al.*, 1998] e incidência [Klein *et al.*, 2003c] da DMI no BDES e BMES.

O fibrinogénio e a PCR são biomarcadores inflamatórios preditores da doença coronária. O fibrinogénio foi positivamente associado com DMI na visita inicial do BMES, mas essa relação deixou de ser estatisticamente significativa aos 10 anos de seguimento [Smith *et al.*, 1998; Tan *et al.*, 2007b]. No estudo AREDS verificaram-se valores de PCR significativamente mais elevados entre os participantes com DMI tardia relativamente ao grupo controlo [Seddon *et al.*, 2004]. Estes achados suportam a teoria da importância do processo inflamatório na patogenia da DMI [Klein *et al.*, 2007a; Klein *et al.*, 2003b; Smith *et al.*, 1998; Tomany *et al.*, 2004b].

#### **3.4.3.5. Acidente vascular cerebral**

A maioria dos estudos não conseguiram estabelecer nenhuma relação entre acidente vascular cerebral (AVC) e DMI [Klein *et al.*, 1999c; Smith *et al.*, 2001].

No estudo ARIC, a DMI precoce foi reportada como fator de risco independente na incidência de AVC, nos indivíduos de média idade. Não foi possível estabelecer uma associação à DMI tardia dado, o baixo número de casos com essa forma da doença. Este achado corrobora a relação estabelecida entre a incidência de DMI precoce e o AVC, determinada no BMES [Tan *et al.*, 2007b]. Não foi ainda possível estabelecer uma associação entre DMI tardia e AVC.

#### **3.4.3.6. Índice de massa corporal**

Têm sido reportadas algumas associações entre elevado IMC e DMI precoce [Hirvela *et al.*, 1996; Klein *et al.*, 2007a; Klein *et al.*, 2003b; Schaumberg *et al.*, 2001; Seddon *et al.*, 2003a; Tan *et al.*, 2007b].

No estudo AREDS, maior IMC foi associado a um maior risco de incidência de AG após um seguimento médio de 6,3 anos [Clemons *et al.*, 2005]. Também Seddon *et al.* avaliaram a progressão das formas precoce e intermédia de DMI para as formas tardias, demonstrando um risco mais elevado de progressão nos indivíduos com IMC mais elevado [Seddon *et al.*,

2003a]. Porém, a análise conjunta de três grandes populações não permitiu confirmar essa associação [Smith *et al.*, 2001; Tomany *et al.*, 2004b].

#### **3.4.3.7. Hiperglicemia e diabetes**

Em teoria, a diabetes poderia constituir um fator de risco para a DMI, por potencialmente influenciar a circulação coróideia [Klein *et al.*, 1992c] e aumentar o fibrinogênio plasmático que também pode estar associado a essa patologia de forma independente.

Em alguns estudos têm sido estabelecidas associações entre diabetes e DMI exsudativa. Contudo, não há evidência da sua associação com a forma não exsudativa da doença [Clemons *et al.*, 2005; Duan *et al.*, 2007; Klein *et al.*, 2007a; Klein *et al.*, 1992c]. No BMES, não foi possível estabelecer uma associação com a DMI-NV mas sim e de forma significativa com a forma seca [Mitchell and Wang, 1999].

Numa meta-análise de quatro estudos prospectivos de coorte, demonstrou-se que a diabetes estava associada a um maior risco de DMI tardia (OR=1,66; 95% CI: 1,05-2,63) [Fraser-Bell *et al.*, 2008; Leske *et al.*, 2006; Tan *et al.*, 2007b; Wang *et al.*, 2003b]. Noutra meta-análise semelhante, incluindo dois estudos de corte transversal, a mesma associação não foi significativa (OR=1,09; 95% CI: 0,61-1,92) [Delcourt *et al.*, 2001b].

Em conclusão, as evidências são de que há apenas uma fraca associação entre diabetes e a DMI.

#### **3.4.3.8. Outras doenças crônicas**

Algumas doenças poderão partilhar vias patogénicas com a DMI. No BDES, por exemplo, a história de enfisema na visita inicial esteve associada à incidência de despigmentação do EPR (OR=2,84; 95% CI: 1,40-5,78), hiperpigmentação (OR=2,20; 95% CI: 1,11-4,35) e DM-NV (OR=5,12; 95% CI: 1,63-16,06). Também a história médica de hiperuricemia foi relacionada com a incidência de AG (OR=3,48; 95% CI: 1,27-9,53) [Klein *et al.*, 2003c]. No RS, apesar de a população com as formas avançadas de DMI, na visita inicial, ter maior risco de desenvolver doença de Alzheimer (risco relativo = 2,1), esse risco diminuiu quando se controlou para fatores como o tabagismo e a aterosclerose (risco relativo =1,5).

Outros investigadores procuraram estabelecer uma relação entre o polimorfismo *CFH* Y402H, considerado o gene de maior risco para a DMI, e a doença de Alzheimer. Porém essa associação ainda não foi estabelecida [Le Fur *et al.*, 2010].

### 3.4.4. Fatores de risco modificáveis: estilo e hábitos de vida

Nas últimas décadas, os múltiplos estudos epidemiológicos desenvolvidos na área da DMI permitiram identificar fatores de risco ambientais, como o tabagismo e a nutrição, como os principais fatores potencialmente modificáveis e que previsivelmente serão alvo de estratégias preventivas e de terapêuticas adequadas.

O tabagismo é um fator de risco individual que tem sido associado de forma consistente à prevalência e incidência da DMI, na maioria dos estudos. A importância e influência dos fatores nutricionais e relacionados com a exposição à radiação solar têm sido menos consistentes, o que pode ser explicado, em parte, pela complexidade metodológica utilizada na avaliação e quantificação desses fatores.

#### 3.4.4.1. Tabagismo

Dos múltiplos e potenciais fatores de risco ambientais que têm sido investigados para a DMI, o tabagismo é, sem dúvida, o melhor caracterizado [Jager *et al.*, 2008].

O mecanismo exato através do qual o tabaco exerce o seu efeito não está completamente esclarecido, mas estará certamente relacionado com fatores como a indução de *stress* oxidativo e inflamação bem, como com a redução da pigmentação macular. Algumas evidências experimentais suportam a hipótese de o tabaco ser um fator de risco para a DMI. A região foveal contém um pigmento amarelo constituído por luteína e zeaxantina. Esses pigmentos protegem a mácula da ação das radiações actínicas, quer através da filtração das radiações de onda curta, potencialmente lesivas, quer quelando e neutralizando a ação dos radicais livres de oxigénio. Alguns estudos evidenciaram o tabaco como indutor da redução dos níveis de carotenóides no sangue [Aoki *et al.*, 1987] e outro estudo demonstrou que a densidade do pigmento macular e o tabagismo estavam inversamente relacionados, dependendo dessa relação da dose [Hammond *et al.*, 1996]. O tabaco mostrou também ter um papel importante na desregulação dos mediadores inflamatórios, e contém um pró-oxidante que induz *stress* e lesão oxidativa [Kew *et al.*, 1985; Sastry and Hemontolor, 1998].

As primeiras observações relativas à população de raça branca, oriunda dos países ocidentais [Thornton *et al.*, 2005], foram posteriormente corroboradas noutras etnias, nomeadamente nos Afro-Americanos [Chang *et al.*, 2008], Latino-Americanos [Fraser-Bell *et al.*, 2006] e Asiáticos [Cackett *et al.*, 2008; Kawasaki *et al.*, 2008b; Krishnaiah *et al.*, 2005]. Na maioria dos estudos, o risco de DMI tardia, nos indivíduos fumadores, aumenta entre 2 a 5 vezes [Age-Related Eye Disease Study Research, 2000; Delcourt *et al.*, 1998; Klein *et al.*, 1993b; McCarty *et al.*, 2001a; Smith *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1996; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992b; Vingerling *et al.*, 1996]. Porém, noutros estudos não foi possível estabelecer essa associação [Blumenkranz *et al.*, 1986; Chaine *et al.*, 1998; Hyman *et al.*, 1983; Kahn *et al.*, 1977; West *et al.*, 1989].

O efeito da dose de tabaco foi também avaliado em alguns estudos [Cackett *et al.*, 2008; Delcourt *et al.*, 1998; Khan *et al.*, 2006b; Klein *et al.*, 1998c; Seddon *et al.*, 1996; Vingerling *et al.*, 1996]. Na maioria deles demonstrou-se que o risco de DMI aumentava com a dose, dependendo quer do número de cigarros fumados por dia, como do número de anos de consumo (média do número de cigarros fumados por dia x duração em anos desse hábito), indicando um risco cumulativo ao longo da vida. Outros estudos vieram demonstrar que o risco da doença parecia diminuir com o tempo, desde a cessação dos hábitos tabágicos. Os ex-fumadores teriam, assim, um menor risco da doença relativamente aos fumadores, e vários estudos reportaram que o risco dos ex-fumadores há mais de 20 anos se igualava aos dos que nunca haviam tido esse hábito [Chakravarthy *et al.*, 2007; Delcourt *et al.*, 1998; Khan *et al.*, 2006b; Vingerling *et al.*, 1996]. Apenas dois estudos avaliaram o risco dos fumadores passivos. Um deles reportou um risco acrescido de DMI [Khan *et al.*, 2006a], mas no outro a diferença encontrada não atingiu significado estatístico [Smith *et al.*, 1996].

No que concerne ao tipo de DMI tardia, o tabagismo relacionou-se como fator de risco e com igual consistência quer com a forma exsudativa como com a forma atrófica da doença [Chakravarthy *et al.*, 2007; Khan *et al.*, 2006b; Tan *et al.*, 2007a; Tomany *et al.*, 2004b].

Na maioria dos estudos, a associação entre este fator de risco ambiental e a forma precoce da doença foi ténue e, maioritariamente, sem significado estatístico [Chakravarthy *et al.*, 2007; Delcourt *et al.*, 1998; Khan *et al.*, 2006b; Klein *et al.*, 2002b; Mitchell *et al.*, 2002c; Tan *et al.*, 2007a].

Estudos recentes investigaram a importância da interação dos fatores genéticos com os ambientais, nomeadamente o tabagismo, demonstrando que fatores de risco modificáveis podem induzir alterações na susceptibilidade genética. Desta forma, o risco de desenvolvimento de DMI pode ser superior em fumadores, detentores de determinados polimorfismos nos genes *CFH* e *LOC387715* [Francis *et al.*, 2007; Schmidt *et al.*, 2006; Seddon *et al.*, 2006b].

#### **3.4.4.2. Micronutrientes, dieta e consumo de álcool**

Recentemente, vários estudos epidemiológicos têm focado a sua atenção na identificação de fatores nutricionais com impacto na génese da DMI. Os principais fatores nutricionais investigados pelo seu potencial efeito protetor contra o processo de envelhecimento são os antioxidantes como as vitaminas C, E e o zinco, os carotenóides, luteína e zeaxantina e os PUFA ómega-3.

O papel da vitamina C na retina tem sido experimentalmente reconhecido em modelos animais. Tso *et al.* demonstraram que, sob condições de exposição contínua à luz, o nível de ácido ascórbico na retina diminuía [Tso *et al.*, 1984]. O mesmo grupo de

investigadores reportou um papel protetor ao ácido ascórbico na retina exposta à lesão provocada pela luz [Organisciak *et al.*, 1990]. Adicionalmente, é possível induzir uma degenerescência da retina em macacos através da deficiência em antioxidantes como as vitaminas A e E [Hayes, 1974]. Por outro lado, o zinco encontra-se em grandes concentrações no EPR, local onde algumas lesões patológicas foram demonstradas em animais com deficiente consumo de micronutrientes [Leure-duPree and McClain, 1982]. Os carotenóides são produtos encontrados nos vegetais, essenciais ao bom funcionamento ocular e que se concentram na mácula sob a forma de luteína e zeaxantina, atuando como antioxidantes que neutralizam os radicais livres.

A retina é um tecido particularmente suscetível ao *stress* oxidativo devido à elevada produção de espécies reativas de oxigénio secundária à exposição à luz e sua intensa atividade metabólica [Beatty *et al.*, 2000].

A maioria dos estudos epidemiológicos são a favor de um papel protetor dos agentes antioxidantes contra o processo de envelhecimento e a DMI [Chiu and Taylor, 2007].

Com base nas evidências experimentais da importância destes agentes, o EDCCS lançou-se na pesquisa da relação entre concentração sérica de nutrientes e DMI exsudativa [The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992a, 1993]. Compararam-se os níveis séricos de carotenóides, vitamina C e E, selénio e zinco entre os participantes com DMI-NV e um grupo controlo. Apesar de não ter sido evidenciado um efeito protetor significativo para as vitaminas C e E ou selénio individualmente, a combinação das medidas de poder antioxidante dos quatro micronutrientes mostrou uma redução estatisticamente significativa do risco de DMI-NV nos participantes com índices de antioxidantes mais elevados. A avaliação de um questionário de frequência alimentar, implementado no mesmo grupo de participantes, reportou que o elevado aporte dietético de carotenóides estava associado a uma redução de 43% para o risco de DMI.

O estudo AREDS foi um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado e multicêntrico, levado a cabo nos EUA e que englobou cerca de 5000 participantes com DMI, aos quais foram administrados suplementos nutricionais durante um período de 5 anos [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]. O estudo AREDS 1 evidenciou que a suplementação com altas doses de vitaminas poderá reduzir a perda visual secundária à DMI. O tratamento com zinco, com ou sem vitaminas com poder antioxidante, mostrou reduzir o risco de progressão para as formas tardias da doença, nos grupos com sinais da forma intermédia da doença (particularmente nos grupos com *drusen* intermédios extensos, *drusen* grandes ou AG não central num ou ambos os olhos, assim como naqueles com DMI tardia num dos olhos). A estimativa do risco relativo sugeriu uma redução desse risco em 21% com a formulação apenas com zinco, em 17% na formulação com antioxidantes e em 25% na formulação com ambos os componentes. Nos grupos de participantes com as formas menos graves de DMI, a incidência de progressão da doença para as formas tardias aos 5 anos foi

muito baixa para ser possível estabelecer qualquer efeito da suplementação. Também não se detetou qualquer efeito da suplementação no retardar da progressão da doença das formas mais ligeiras para as mais graves, durante o período do estudo.

Não é desprezível o facto da suplementação vitamínica nos EUA ser uma prática muito mais comum do que nos países europeus. Note-se, por exemplo, que 2/3 dos participantes do estudo AREDS consumiam suplementos vitamínicos para além da suplementação utilizada no estudo. A concentração plasmática de vitamina C, por exemplo, na visita inicial do AREDS, foi cerca de duas vezes superior à determinada no estudo POLA (*Pathologies Oculaires Liées à l'Age*) implementado no sul de França [Birlouez-Aragon *et al.*, 2001; Fletcher *et al.*, 2008], e no EUREYE levado a cabo em sete países europeus. Conclui-se, desta forma, que o aporte de antioxidantes é muito inferior nas populações europeias relativamente às dos EUA, sendo que na Europa uma parte da população pode estar em risco de deficiência destas vitaminas. Este facto pode, de certa forma, condicionar a generalização dos achados do AREDS a outras populações com hábitos diferentes.

Na Europa, dois estudos demonstraram o efeito benéfico do aporte nutricional de antioxidantes na redução do risco de DMI. No estudo POLA observou-se uma redução de 80% do risco de desenvolvimento de DMI tardia nos participantes com altos níveis plasmáticos de vitamina E relativamente aos que registavam valores mais baixos [Delcourt *et al.*, 1999]. Este efeito foi significativamente superior aos 25% reportados no AREDS. No mesmo estudo verificou-se ainda uma redução do risco em 25% do aparecimento de sinais de DMI precoce, enquanto no AREDS o benefício da terapia de suplementação com antioxidantes não mostrou qualquer efeito benéfico na prevenção deste estadió da doença. O RS reportou igualmente uma redução do risco de DMI precoce nos indivíduos com aporte elevado de vitamina E ou zinco, quando comparados com os participantes com um menor aporte dietético destes componentes [van Leeuwen *et al.*, 2005].

Mais recentemente, tem sido avaliado o papel dos carotenóides, luteína e zeaxantina como nutrientes protetores da retina e do cristalino. Os carotenóides acumulam-se na mácula, constituindo o pigmento macular [Whitehead *et al.*, 2006]. O seu efeito prende-se com as suas propriedades antioxidantes devido à sua capacidade em filtrar a luz azul e de neutralizar os seus efeitos fototóxicos. Até ao momento, cinco estudos epidemiológicos investigaram a associação entre os níveis plasmáticos de luteína e zeaxantina e o risco de DMI [Delcourt *et al.*, 2006; Gale *et al.*, 2003; Mares-Perlman *et al.*, 1995a; Mares-Perlman *et al.*, 2001; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1993]. Em todos eles o risco de DMI diminuiu com as altas concentrações plasmáticas de luteína e zeaxantina, apesar de atingir níveis estatisticamente significativos em apenas dois deles [Delcourt *et al.*, 2006; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1993]. Relativamente ao aporte dietético destes nutrientes, quatro estudos populacionais prospetivos foram reportados [Cho *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2008; van Leeuwen *et al.*, 2005; VandenLangenberg *et al.*, 1998]. Nestes trabalhos avaliou-se o risco de desenvolvimento de DMI em participantes livres de sinais clínicos da

doença, de acordo com o aporte dietético de luteína e zeaxantina. Os resultados deste tipo de estudos são menos claros do que os que estabelecem relação com os níveis plasmáticos desses nutrientes. Em apenas um dos estudos se encontrou um risco significativamente menor para o desenvolvimento da DMI nos participantes com maior aporte nutricional de luteína e zeaxantina [Tan *et al.*, 2008]. Por outro lado, a metodologia de acesso ao aporte nutricional individual depende de muitas variáveis, nomeadamente da memória e da fiabilidade das respostas dos participantes, da variabilidade diária da dieta e da estimativa do aporte nutricional dos diferentes componentes da dieta, entre outras.

Outros estudos populacionais não conseguiram demonstrar o efeito protetor dos micronutrientes antioxidantes. No BDES foi reportado um efeito protetor do zinco em altas doses, nas formas precoces, mas não nas tardias da DMI, não tendo sido detetada qualquer associação com o aporte de outros agentes antioxidantes [Mares-Perlman *et al.*, 1996]. Talvez a maior limitação deste estudo tenha sido a obtenção de dados nutricionais dos participantes de há 10 anos atrás, o que pode ter condicionado enviesamentos relacionados com a sua capacidade de recordar, ou memorizar, informações relativas a esses aspetos da sua vida pessoal, facto que poderá ter impedido a revelação de alguma associação. Também no NHANES III não foi possível encontrar uma associação entre os níveis séricos de luteína/zeaxantina ou aporte nutricional dietético e a DMI na amostra total avaliada [Mares-Perlman *et al.*, 2001].

Os PUFA ómega-3 incluem um precursor, o ácido alfa-linolénico (ALA), e três derivados de cadeia longa: o EPA, o ácido docosapentaenóico (DPA) e o DHA. O primeiro, o ALA, é um nutriente essencial que o ser humano, não conseguindo sintetizar, obtém a partir da dieta. A síntese dos derivados de cadeia longa está também limitada nos humanos, pelo que o seu aporte dietético é fundamental e dependente do consumo de peixe e marisco [Arterburn *et al.*, 2006]. Os PUFA ómega-3 têm um papel importante na estrutura e proteção do tecido retiniano, sendo o DHA o principal constituinte dos fotorreceptores e exercendo funções de proteção na retina pelo seu efeito anti-inflamatório, antiangiogénico e antiapoptótico, para além de aumentar a atividade da lipase ácida lisossómica que é responsável pela degradação lipídica nas células do EPR [SanGiovanni and Chew, 2005].

Em vários estudos de caso-controlo, de corte transversal [Augood *et al.*, 2008; Delcourt *et al.*, 2007; Heuberger *et al.*, 2001; Mares-Perlman *et al.*, 1995b; SanGiovanni *et al.*, 2007; Seddon *et al.*, 2006a; Seddon *et al.*, 2001] e prospetivos [Cho *et al.*, 2001; Chua *et al.*, 2006; Sangiovanni *et al.*, 2009b; Seddon *et al.*, 2003b], foi investigada a associação entre o aporte dietético de PUFA ómega-3 de cadeia longa, ou o consumo de peixe, e DMI. Em todos os estudos foi demonstrada uma redução do risco de DMI nos indivíduos com dietas ricas em PUFA ómega-3 de cadeia longa, ou peixe, apesar de nem sempre essas associações serem estatisticamente significativas.

Em 2008, uma meta-análise de Chong *et al.* analisou os dados dos principais estudos nesta área, chegando à conclusão sobre a redução do risco de DMI em 38%, nos participantes com dietas ricas nestes componentes [Chong *et al.*, 2008a].

Em contraste, outros dois estudos reportaram um aumento do risco de DMI nos participantes com níveis mais elevados de PUFA ómega-3 [Parekh *et al.*, 2009; Robman *et al.*, 2007]. Porém, nestes estudos, foi avaliado o aporte total destes ácidos gordos, incluindo o ALA e seus derivados, enquanto nos outros estudos foi reportado um menor risco de DMI associado ao aporte de PUFA ómega-3 de cadeia longa, de acordo com o pressuposto científico de proteção. A explicação desta diferença pode estar relacionada com o facto de os óleos vegetais serem a principal fonte de ALA, mas também de PUFA ómega-6, reconhecidos como potenciadores do risco de DMI em alguns estudos [Seddon *et al.*, 2003b; Seddon *et al.*, 2006b; Seddon *et al.*, 2001].

No AREDS 2, avaliou-se a capacidade de melhorar a formulação testada no AREDS 1. O estudo demonstrou que incluir luteína + zeaxantina, PUFA ómega-3 (DHA e EPA), ou ambos, na formulação inicial, não reduzia mais o risco de progressão para as formas tardias da doença. Porém, dado o risco acrescido de cancro do pulmão nos ex-fumadores suplementados com carotenóides, a luteína e zeaxantina constituíram uma alternativa eficaz e segura na formulação [Age-Related Eye Disease Study 2 Research, 2013].

Há evidências experimentais que sugerem o álcool como potenciador do risco de DMI exsudativa [Bora *et al.*, 2006]. A partir deste pressuposto, alguns estudos tentaram encontrar o papel do consumo de álcool no risco de desenvolvimento de DMI e, dentre estes, alguns não conseguiram evidenciar qualquer associação [Ajani *et al.*, 1999; Boekhoorn *et al.*, 2008; Miyazaki *et al.*, 2003]. Outros mostraram uma associação positiva para algumas formas da doença [Cho *et al.*, 2000; DeAngelis *et al.*, 2004; Klein *et al.*, 2002b; Knudtson *et al.*, 2007; Moss *et al.*, 1998; Ritter *et al.*, 1995] e outros reportaram ainda uma associação inversa [Arnarsson *et al.*, 2006; Krishnaiah *et al.*, 2005].

Numa análise de uma subamostra do estudo populacional NHANES I [Obisesan *et al.*, 1998], os participantes que reportaram um consumo moderado de vinho tiveram um risco inferior, relativamente aos que não tinham esses hábitos, para o desenvolvimento de DMI. Esta subamostra (3072 dentre um total de 10127 participantes) foi selecionada com base em critérios de idade (45-74 anos) e de disponibilidade de dados relativos ao consumo de bebidas alcoólicas. Porém, esta associação não foi confirmada noutros estudos de corte transversal [Ajani *et al.*, 1999; Ritter *et al.*, 1995] e longitudinais [Cho *et al.*, 2000; Moss *et al.*, 1998], obtidos a partir de estudos populacionais alargados. No BDES, numa avaliação aos cinco anos de seguimento evidenciou-se que os homens consumidores de cerveja detinham um maior risco de aparecimento de *drusen* moles indistintos [Moss *et al.*, 1998]. Aos dez anos, no mesmo estudo, os participantes com hábitos alcoólicos pesados, na visita inicial,

tiveram um risco acrescido de desenvolvimento de DMI tardia [Klein *et al.*, 2002b]. Todavia, estes achados não foram confirmados no BMES, nem no RS.

Uma meta-análise de Chong *et al.* demonstrou que os consumidores de álcool de forma pesada possuíam maior risco de desenvolvimento das formas precoces da doença, mas não conseguiu estabelecer qualquer associação entre consumo de álcool e DMI tardia. Os dados disponíveis não permitiram avaliar a existência de uma associação entre a dose de consumo de bebidas alcoólicas e DMI [Chong *et al.*, 2008b].

Até à data, as evidências relativas à associação entre consumo de álcool e DMI sugerem uma distribuição em U, com os consumidores moderados a registarem um menor risco e os não consumidores, ou consumidores pesados, um risco mais elevado de desenvolvimento desta patologia.

#### **3.4.4.3. Exposição à luz solar**

A exposição à luz solar pode ter efeitos nefastos para o globo ocular, particularmente para a retina, que é um tecido suscetível ao *stress* oxidativo devido à elevada produção de espécies reativas de oxigénio secundária à exposição à luz e sua intensa atividade metabólica [Algvere *et al.*, 2006]. É por esta razão que a exposição solar tem vindo a ser investigada como um potencial fator de risco para a DMI em múltiplos estudos, até agora com resultados inconsistentes [Cruickshanks *et al.*, 1993; Darzins *et al.*, 1997; Delcourt *et al.*, 2001a; Fletcher *et al.*, 2008; McCarty *et al.*, 2001a; Prince *et al.*, 2009; Taylor *et al.*, 1992; Tomany *et al.*, 2004a].

No *Chesapeake Bay Waterman Study* não foi possível evidenciar um aumento do risco de DMI com a exposição a altos níveis de radiações ultravioleta B ou A (UV-B e UV-A) [West *et al.*, 1989]. Posteriormente, foi sugerido que a exposição a elevados níveis de luz azul ou visível poderia induzir lesão ocular tardia, particularmente lesões de DMI [Taylor *et al.*, 1992].

O BDES sugeriu que a quantidade de tempo passada em atividades de lazer ao ar livre, no verão, estava relacionada de forma significativa com a DMI tardia. Também o uso de óculos de proteção solar estava inversamente relacionado com a presença de alterações de hiperpigmentação e o recurso a chapéu e óculos de sol inversamente associado com a deteção de *drusen* moles indistintos [Cruickshanks *et al.*, 1993].

Dados do BMES revelaram um aumento do risco de DMI tardia associado, quer a uma maior, como menor sensibilidade cutânea [Mitchell *et al.*, 1998]. A explicação baseou-se, por um lado, num aumento do risco biológico nos indivíduos de pele mais clara e, por outro numa maior exposição solar nos indivíduos de pele mais escura, potencialmente menos suscetíveis. Neste caso, ambos os fatores sensibilidade cutânea e proteção funcionaram como potenciais fatores de confusão.

Em muitos outros estudos, os resultados não permitiram suportar a exposição à luz solar como fator de risco para a DMI [Darzins *et al.*, 1997; Khan *et al.*, 2006a; McCarty *et al.*, 2001a; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992b]. No estudo POLA, por exemplo, verificou-se que os utilizadores regulares de óculos de proteção solar tinham menor risco de aparecimento de *drusen* moles, mas não suportou uma evidente associação nefasta entre exposição à luz solar e DMI [Delcourt *et al.*, 2001a].

Genericamente, sugere-se que o efeito desta exposição é ténue e que, continuando a faltar evidências fortes que suportem uma ligação entre DMI e a exposição solar, ela não constitui um determinante *major* para a DMI, podendo ser um fator de risco a considerar em indivíduos mais suscetíveis.

#### **3.4.4.4. Cirurgia de catarata**

A cirurgia de catarata tem sido associada a um aumento da incidência de DMI em alguns trabalhos publicados [Cugati *et al.*, 2006; Ho *et al.*, 2008; Kaiserman *et al.*, 2007; Klein *et al.*, 2002c; Krishnaiah *et al.*, 2005; Pham *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2003b], mas não em todos [Chew *et al.*, 2009; Sutter *et al.*, 2007]. Numa análise combinada de dois grandes estudos populacionais, como o BDES e o BMES, os olhos submetidos a cirurgia de catarata detiveram um risco 5,7 vezes superior de desenvolvimento de DMI tardia, sendo maior o risco de desenvolvimento de DMI-NV do que AG [Wang *et al.*, 2003b]. As razões que podem fundamentar este incremento não são conhecidas mas poderão estar relacionadas com uma mais intensa exposição à luz solar. De facto, o cristalino absorve naturalmente as radiações ultravioleta e, com o envelhecimento, torna-se mais amarelo, permitindo-lhe absorver maior quantidade de luz azul com suas propriedades fototóxicas. A sua ausência nos indivíduos afáquicos, ou a sua substituição por uma lente intraocular nos pseudofáquicos, podem tornar o globo ocular, particularmente o tecido retiniano, mais suscetível à influência dessas radiações nefastas.

Sendo a cirurgia de catarata um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns, eficaz, difundido mundialmente e em contínuo crescimento, o potencial aumento do risco de DMI nos olhos afáquicos ou pseudofáquicos necessita de ser mais profundamente avaliado e caracterizado, com o intuito de identificar as causas e as estratégias de combate adequadas no futuro.

A possibilidade de um aumento do risco de progressão da doença em indivíduos já com alguns sinais de risco (particularmente sinais de DMI tardia num dos olhos, ou sinais evidentes de DMI precoce em ambos os olhos) deve ser apresentada antes da submissão ao procedimento cirúrgico, por forma a que essa eventualidade não consista numa absoluta surpresa para o doente.

### 3.4.5. Fatores de risco genéticos

De acordo com diversos estudos familiares, os indivíduos com história familiar de DMI detêm risco acrescido de desenvolvimento da mesma doença [Guymer, 2001; Seddon *et al.*, 2007]. Nas décadas passadas, vários estudos vieram comprovar que os cromossomas 1q (1q25-31) e 10q (10q26) continham genes com importância na gênese desta patologia [Fisher *et al.*, 2005; Klein *et al.*, 1998a; Majewski *et al.*, 2003].

As tecnologias de sequenciação e mapeamento do ADN permitiram identificar diferentes polimorfismos (variações de sequências genéticas) no genoma humano. Os mais frequentes são os SNPs. Estes polimorfismos podem aumentar ou reduzir a suscetibilidade para determinadas doenças, entre as quais a DMI e, por isso, funcionar como seus marcadores genéticos. Os SNPs associados a processos inflamatórios e imunológicos, à manutenção da MEC, ao metabolismo e transporte de lípidos, ao *stress* oxidativo celular e angiogênese têm sido relacionados com a DMI.

Alguns genes localizados nos cromossomas 1q (1q25-31) e 10q (10q26) têm grande significado em vias biologicamente importantes como a inflamatória e da imunidade, a responsável pela manutenção da MEC, pelo metabolismo e transporte de lípidos, pelo *stress* oxidativo celular e a toxicidade. Até ao momento já foram identificados diversos polimorfismos que modulam o risco para a DMI.

#### 3.4.5.1. Fator H do complemento (CFH)

A atividade do sistema do complemento é fundamental na resposta imune do organismo contra agentes patogénicos, mas quando surge uma resposta exagerada deste sistema protetor pode ocorrer lesão tecidual indesejável.

O 1q32 contém genes evolutivamente relacionados (*CFH*, *CFHR1-5* e *F13B*) todos com um papel importante na regulação do sistema do complemento. O *CFH* é um regulador inibitório da via alternativa do complemento que é codificado por um gene localizado no cromossoma 1q23-32 e cuja disfunção conduz a um processo inflamatório exagerado e consequente lesão tecidual [Johnson *et al.*, 2006]. Os genes *CFHR1-5* poderão ter um papel adicional no metabolismo dos lípidos e o *F13B* na manutenção da MEC.

É hoje aceite que o gene que codifica o *CFH* pode ser um importante marcador de DMI, podendo condicionar um maior ou menor risco para esta patologia. Foram reportadas seis variantes genéticas do *CFH* associadas ao desenvolvimento de DMI na raça branca [Edwards *et al.*, 2005; Hageman *et al.*, 2005; Haines *et al.*, 2005; Klein *et al.*, 2005; Tuo *et al.*, 2006] mas, em populações da China e Japão, foram identificados apenas três desses SNPs [Chen *et al.*, 2006; Okamoto *et al.*, 2006]. É possível que o *CFH* tenha um papel importante na patogenia da DMI, que os múltiplos SNPs que modificam a sua função possam contribuir para o desenvolvimento da DMI e que a sua importância varie consoante a etnia.

Uma das associações mais evidentes é a da variante *Y402H* do *CFH*, codificada no 1q23-32, em que a tirosina é substituída por histidina no aminoácido 402. A disfunção deste gene regulador do complemento pode conduzir a inflamação desregulada e consequente lesão tecidual. O risco de desenvolvimento de DMI é entre duas a quatro vezes maior para os heterozigotos (alelo de risco TC) e três a sete vezes para os homozigotos (alelo de risco CC), quando comparados com os que não têm o alelo de risco TT [Thakkinstian *et al.*, 2006].

Os genes *CFHR* (*CFH*-related) 1-5 localizam-se também na região de ativação do complemento e a sua funcionalidade parece estar relacionada com o sistema imune e/ou com a sua regulação. Uma deleção na região de ativação do complemento que envolve os genes *CFHR1* e *CFHR3* parece ser um achado comum e largamente difundido em diversas populações a nível mundial. A frequência da homozigotia dessas deleções varia em diferentes grupos étnicos, ocorrendo em 17,3% dos Africanos, 15,9% dos Afro-americanos, 6,8% dos Hispânicos, 4,7% dos Caucasianos e em 2,2% dos Chineses [Hageman *et al.*, 2006]. Estas taxas estão de acordo com as conhecidas estimativas de prevalência da DMI, mais baixas entre os Afro-americanos quando comparadas com as reportadas para os Caucasianos ou Chineses. As proteínas codificadas por estes genes poderão competir com o *CFH* para se ligarem ao componente 3 do complemento (C3) e desta forma interferir com a regulação do sistema do complemento. Os homozigotos para estas deleções não expressam as respetivas proteínas e por isso beneficiam de proteção contra a DMI [Hageman *et al.*, 2006].

#### **3.4.5.2. Fator B (FB) e componente 2 do complemento (C2)**

O Fator B (FB) está envolvido na ativação do complemento através da via alternativa e o componente 2 do complemento (C2) na ativação através da via clássica; ambos os genes se localizam no cromossoma 6p21.3 dentro do complexo maior de histocompatibilidade [Gold *et al.*, 2006]. A análise de haplótipos permitiu identificar os que conferem maior risco ou proteção, relativamente à DMI. As variantes *L9H* do FB e *E318D* do C2, assim como a variante no *intrão 10* de C2 e a *R32Q* do FB conferem uma redução significativa no risco de DMI [Gold *et al.*, 2006].

#### **3.4.5.3. Componente 3 do complemento (C3)**

O componente 3 do complemento (C3) é o elemento central da cascata do complemento e comprovadamente envolvido no processo patológico da DMI; um dos seus produtos de clivagem, o C3a, não só tem sido encontrado na constituição dos *drusen* como também tem o poder de induzir a expressão do VEGF e promover a neovascularização corioideia quer *in vitro* como *in vivo* [Hageman *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2001; Nozaki *et al.*, 2006]. As variantes *R102G* e *P314L* de C3 aumentam de forma significativa o risco de desenvolvimento de DMI precoce assim como de todas as formas de DMI tardia, sendo esse

risco independente de outros fatores genéticos (*CFH Y402H*, *LOC387715 A69S*) ou ambientais como por exemplo o tabaco [Despriet *et al.*, 2009].

#### 3.4.5.4. *LOC387715/ARMS2 e HTRA1*

O 10q26 contem 3 genes fortemente interligados: o *PLEKHA1*, o *LOC387715/ARMS2* e o *HTRA1* [Fisher *et al.*, 2005].

##### *ARMS2 (LOC387715)*

A associação do gene *ARMS2* com DMI tem sido reportada em diversos estudos independentes, particularmente para as formas tardias da doença (DMI-NV e AG) [Conley *et al.*, 2006; Kanda *et al.*, 2007; Rivera *et al.*, 2005; Ross *et al.*, 2007]. O polimorfismo de risco consiste numa substituição da alanina por serina na posição 69 do aminoácido codificado. A frequência do alelo de risco é mais alta nos indivíduos com DMI tardia relativamente aos que apresentam sinais de DMI precoce ou intermédia [Jakobsdottir *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2008].

##### *HTRA1 (High-Temperature Required factor A1)*

Este gene localiza-se também no cromossoma 10q26.3 muito próximo do *ARMS2* (10q26.13) e tem duas funções distintas: regula a homeostasia da MEC e tem papel ativo no crescimento e sobrevivência das células [Oka *et al.*, 2004]. Quando confrontado com uma situação de inflamação crónica, ele vai ativar as proteases da MEC e inibir o TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor*), que é um pró-angiogénico mas também um potente inibidor da resposta imune, com papel primordial na sobrevivência neuronal; a inibição deste fator pode conduzir à morte neuronal [Launay *et al.*, 2008]. O mais bem identificado SNP relacionado com a DMI foi o *rs11200638 (G625A)*. A heterozigotia para o alelo de risco (G/A) em caucasianos, chineses e japoneses confere um OR mais elevado (1,60-2,61) e a homozigotia (A/A) de 6,5-10,0 [Cameron *et al.*, 2007; Dewan *et al.*, 2006; Mori *et al.*, 2007; Tam *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2006].

Outros SNPs envolvendo o fator B, os C2 e o gene da Apolipoproteína E foram também relacionados com um aumento da suscetibilidade para esta doença [Gold *et al.*, 2006; Schmidt *et al.*, 2002; Zarepari *et al.*, 2004].



## CAPÍTULO 4

### ESTIMATIVA DA PREVALÊNCIA DA DMI EM PORTUGAL E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM DUAS POPULAÇÕES COM LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DIFERENTE (POPULAÇÃO COSTEIRA VERSUS POPULAÇÃO DO INTERIOR)

#### 4.1. Introdução

Considerada hoje como a principal causa de perda visual irreversível após os 55 anos, nos países desenvolvidos [Miller, 2013; Pascolini *et al.*, 2004; Tomany *et al.*, 2004b], é expectável que a DMI se mantenha como uma das principais ameaças à função visual nas próximas décadas [Fine, 2005]. Estima-se que 10 a 13% dos adultos com mais de 65 anos de idade na América do Norte, Austrália, Europa e Ásia estejam afetados por esta patologia [Kawasaki *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2001]. Em 2000, estimou-se que nos Estados Unidos da América (EUA) mais de 9 milhões de indivíduos estivessem afetados por esta doença e que cerca de 35% dos adultos com mais de 80 anos de idade apresentassem sinais de DMI intermédia ou tardia [Friedman *et al.*, 2004]. Nos países Asiáticos, apesar da catarata e os erros refrativos permanecerem as principais causas de cegueira, o número de indivíduos com défice visual grave secundário à DMI tem aumentado nas duas últimas décadas, duplicando o reportado globalmente a nível mundial [Jonas *et al.*, 2014; Pascolini *et al.*, 2004].

O aumento da esperança de vida, o conseqüente envelhecimento populacional e o contributo dos fatores de risco ambientais torna provável que o número de indivíduos afetados por esta condição continue a aumentar nos próximos anos [Bartlett and Eperjesi, 2007] e que a incidência desta patologia pelo menos duplique em 2020 [Friedman *et al.*, 2004; Gemmy Cheung *et al.*, 2013; Klein *et al.*, 2013; Seddon *et al.*, 2003a; Seddon *et al.*, 1996]. O impacto que tem na qualidade de vida dos doentes [Miskala *et al.*, 2004], assim como as implicações que provoca nos seus familiares e cuidadores, tornou esta doença uma das que mais tem progredido em termos diagnósticos e terapêuticos.

Os estadios precoces da doença caracterizam-se pela presença de *drusen* associados ou não a alterações pigmentares, quando localizados dentro de dois discos de diâmetro do centro da fóvea [Bird *et al.*, 1995; Klein *et al.*, 1991a]. Estas lesões têm também sido

identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento das formas tardias de DMI, apesar da proporção de indivíduos que vem a apresentar sinais dos estadios avançados ser relativamente baixa [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]. Relativamente aos estadios tardios, duas formas da doença têm sido identificadas: a AG caracteriza-se por uma perda de células do EPR, fotorreceptores e coriocapilar subjacente; a DMI-NV caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma MNC com o consequente derrame de fluido, exsudação, descolamentos do EPR e da neuro-retina, hemorragias e fibrose. Estudos populacionais indicam que a forma neovascular representa cerca de dois terços das formas tardias e, apesar de corresponder a apenas 20% de todos os casos de DMI, é responsável por 90% dos casos de cegueira secundários a esta patologia [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]. Na realidade, esta forma da doença, quando não submetida a tratamento, resulta numa deterioração visual grave e numa perda média de 4 linhas de visão em dois anos [Wong *et al.*, 2008]. Os doentes com AG também sofrem perda visual mas de forma tendencialmente mais gradual.

Dada a relevância clínica desta doença relacionada com a idade, múltiplos estudos epidemiológicos têm vindo a ser realizados em todo o mundo nas últimas décadas. Os estudos de prevalência nesta área têm fornecido informações que permitem inferir acerca dos diferentes padrões de distribuição da doença no mundo. Nos EUA a prevalência de DMI tardia varia entre 0,2 e os 1,6%, dependendo dos estudos considerados [Bressler *et al.*, 2008; Friedman *et al.*, 1999; Klein *et al.*, 1999a; Klein *et al.*, 2006; Klein *et al.*, 1992b; Klein *et al.*, 2003a]. Estimativas semelhantes têm sido obtidas em populações brancas da Austrália [Mitchell *et al.*, 1995; VanNewkirk *et al.*, 2000] e da Europa [Augood *et al.*, 2006; Delcourt *et al.*, 1998; Delcourt *et al.*, 2010; Topouzis *et al.*, 2006; Vingerling *et al.*, 1995b], apesar da constatação da variabilidade da faixa etária considerada em cada um dos estudos populacionais. Na Europa, a prevalência de DMI tardia, variou entre 1,65 e 3,5%, tendo em conta os mais notórios estudos populacionais de referência [Augood *et al.*, 2006; Delcourt *et al.*, 1998; Delcourt *et al.*, 2010; Topouzis *et al.*, 2006; Vingerling *et al.*, 1995b]. Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos populacionais na área da DMI, publicados antes de 2013 em todo o mundo, revelou que 8,7% da população mundial apresenta sinais de DMI e estima-se que em 2020 e 2040, 196 e 288 milhões de indivíduos, respetivamente, possam vir a ser afetados por qualquer uma das formas da doença [Wong *et al.*, 2014]. Nesta mesma análise, as formas precoces da doença foram mais prevalentes na Europa do que na Ásia, mas as estimativas das formas tardias apresentaram valores similares, o que vem confirmar dados de estudos populacionais multirraciais prévios [Klein *et al.*, 2006]. Contrariamente ao que se pensava originalmente, a DMI tardia não é rara na população Asiática: as taxas de prevalência de DMI tardia na população Chinesa dos EUA e de Taiwan é semelhante à encontrada na raça branca, mas os valores que se encontram na população Chinesa da China são inferiores [Chen *et al.*, 2008; Klein *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2008]. A mesma análise evidenciou também que qualquer forma de DMI é mais prevalente em indivíduos de origem Europeia do que nos de

origem Africana, o que vem validar os dados de estudos individuais anteriores como o *Baltimore Eye Survey* [Friedman *et al.*, 1999]. Estes padrões estão em concordância com estudos populacionais multiétnicos americanos prévios onde ficou demonstrado que a prevalência de DMI precoce é mais elevada em indivíduos de origem europeia relativamente aos de origem Hispânica, Asiática (Chineses) e Afro-americanos [Klein *et al.*, 2011b; Klein *et al.*, 2006].

Adicionalmente, estes estudos epidemiológicos têm constatado que uma série de fatores como a idade, a história familiar de DMI, o tabagismo, determinados polimorfismos genéticos, o sexo, os fatores nutricionais, as doenças cardiovasculares e a HTA, entre outros, podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da doença, sendo por isso considerados como fatores de risco para a DMI [Coleman *et al.*, 2008; Hyman and Neborsky, 2002; Lechanteur *et al.*, 2012]. Apesar dos primeiros quatro fatores terem sido, de forma consistente, associados a um maior risco para o desenvolvimento desta patologia, os resultados reportados para os restantes, em diversos estudos, têm mostrado uma associação inconsistente [Hyman and Neborsky, 2002; Smith *et al.*, 2001].

Apesar de todo o conhecimento nesta área, a escassez de dados relativos a estimativas de prevalências de DMI e fatores de risco associados, nas populações do sul da Europa, é uma constatação que se deve ao facto de a maioria dos estudos populacionais de referência terem incluído um número relativamente pequeno de participantes [Augood *et al.*, 2006; Carresi *et al.*, 2009; Pagliarini *et al.*, 1997; Spanish Eyes Epidemiological Study, 2011; Topouzis *et al.*, 2006]. Tendo em conta a especificidade destes países, não podemos esquecer a influência que fatores como os económicos, os sociais e culturais podem ter nesta matéria.

Adicionalmente, e não obstante dispormos de armas terapêuticas para a DMI-NV, o mesmo não acontece para as formas não exsudativas, para as quais apenas a suplementação antioxidante / mineral pode retardar a progressão da doença [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]. Nesta linha de investigação realçam-se dois estudos. O AREDS foi um estudo randomizado, interventivo e multicêntrico, em que se demonstrou que a suplementação com altas doses de zinco e antioxidantes, comparativamente a um placebo, reduzia o risco de progressão para formas avançadas de DMI [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]. No seguimento deste primeiro estudo, o AREDS2, também ele randomizado, interventivo e multicêntrico, demonstrou o benefício da suplementação com luteína e zeaxantina mas não da suplementação com ómega-3 [Age-Related Eye Disease Study 2 Research, 2013]. Paralelamente, outros estudos sugerem benefício no consumo de luteína e ácidos gordos ómega-3 provenientes da dieta [Chiu *et al.*, 2009; Merle *et al.*, 2011]. Apesar da suplementação exógena parecer efetiva, a verdadeira adesão, por parte dos doentes, constitui muitas vezes um problema a acrescentar ao facto das formulações comercialmente disponíveis nem sempre cumprirem as dosagens definidas pelos estudos em que nos baseamos para as utilizar [Shah *et al.*, 2013]. Estes factos tornam a modulação do

risco de desenvolvimento de DMI pela dieta como um todo, sem recurso a suplementos, como uma hipótese bastante atrativa [Gopinath *et al.*, 2015; Mares *et al.*, 2011].

A dieta Mediterrânica é caracterizada pelo alto consumo de fruta, vegetais, legumes, cereais, peixe e azeite, em contraposição com o baixo a moderado consumo de produtos lácteos, baixo consumo de carne e um regular mas moderado consumo de álcool, nomeadamente de vinho [Willett *et al.*, 1995]. Considera-se que este tipo de dieta poderá ter um papel protetor no desenvolvimento de determinadas doenças, entre as quais poderá vir a incluir-se a DMI [Feart *et al.*, 2009; Trichopoulou *et al.*, 2003]. Dois estudos epidemiológicos sugerem que uma alta adesão a este tipo de dieta pode estar associada a uma redução do risco de desenvolvimento de DMI [Mares *et al.*, 2011; Merle *et al.*, 2015]. Porém, estes estudos foram ambos conduzidos nos EUA onde a dieta Mediterrânica é provável e genericamente consumida com pouca frequência. Por outro lado, este tipo de dieta está largamente difundida no nosso país, diferindo também, significativamente, da dieta dos países do norte da Europa [Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD, 2012]. Por estas razões torna-se fundamental compreender se as especificidades ambientais e culturais, assim como os estilos de vida, entre os quais os hábitos alimentares, poderão ter um impacto significativo nas estimativas de prevalência para a DMI.

## **4.2. Objetivos**

O principal objetivo deste estudo consistiu na obtenção de uma estimativa de prevalência, ajustada ao sexo e à idade, para a DMI precoce e tardia, numa população Portuguesa. A avaliação do papel de potenciais fatores de risco individuais e ambientais, na nossa estimativa de prevalência e a análise comparativa das taxas de prevalência das duas formas da doença (precoce e tardia) entre as duas populações alvo de estudo, constituíram os objetivos secundários da análise efetuada.

Uma avaliação epidemiológica transversal foi realizada numa extensão ao *Coimbra Eye Study*, considerando uma amostra populacional que incluiu indivíduos com e sem DMI precoce, proveniente de uma população rural do interior centro de Portugal, com o intuito de avaliar o potencial fator protetor da dieta Mediterrânica na DMI e estudar a associação entre DMI e outros padrões dietéticos, por grupo alimentar, e consumo de micronutrientes dietéticos.

## **4.3. Métodos**

### **4.3.1. Desenho do estudo e população**

Estudo populacional de corte transversal que incluiu indivíduos com idade superior ou igual a 55 anos, provenientes de duas populações da região centro de Portugal

continental, geograficamente distanciadas cerca de 55 Km: a primeira oriunda de Mira, uma vila costeira da região centro e sub-região do Baixo Mondego e a segunda, igualmente proveniente de uma vila da região centro, mas da sub-região do Pinhal Interior Norte, a Lousã e, que de acordo com os dados do Censos 2011, contam respetivamente com 12 465 e 17 604 habitantes [Instituto Nacional de Estatística, 2011].

Entre agosto de 2009 e abril de 2011 foram recrutados de uma unidade de cuidados primários de saúde da população costeira (Centro de Saúde de Mira) todos os indivíduos com 55 anos ou mais aí registados. Entre abril de 2012 e outubro de 2013, o recrutamento decorreu na população do interior a partir de duas unidades de cuidados primários de saúde da Lousã (Unidade de Saúde Familiar Serra da Lousã e Unidade de Saúde Familiar de Trevim-Sol). As três unidades pertencem ao sistema público de cuidados primários de saúde português e cobrem a totalidade da população das respetivas localidades. A referenciação dos indivíduos, para cada unidade de saúde, depende da localização da sua residência e em ambas as localidades os serviços de saúde prestados pelo sistema público são, na generalidade, semelhantes.

A estratégia de recrutamento adotada foi diferente para as duas populações. Para a população oriunda da vila costeira, e no sentido de obter uma significativa taxa de resposta, todos os indivíduos com 55 anos ou mais, inscritos na unidade local de saúde, foram convidados a participar no estudo. Para tal efetuaram-se dois contactos telefónicos iniciais: o primeiro para explicar o objetivo do estudo e convidar à participação e o segundo, cerca de 1 a 2 semanas depois, para confirmar a data e o horário do encontro a ter lugar no Centro de Saúde respetivo. A todos os participantes que, tendo concordado em participar, não compareceram ao compromisso marcado, foi dada uma segunda oportunidade de participação numa data e hora mais conveniente, no sentido de fazer aumentar a taxa de participação. No que diz respeito à segunda população, e uma vez que o intuito da sua inclusão consistiu em aumentar a dimensão da nossa amostra e comparar taxas de prevalência e fatores de risco para a DMI entre duas regiões geográficas diferentes, a estratégia de recrutamento, tal como estabelecido no nosso protocolo de estudo (NCT 01298674), foi definida de acordo com esse objetivo. O tipo de contacto estabelecido com os participantes foi semelhante ao descrito para o primeiro recrutamento, tendo sido oferecidas as mesmas oportunidades de participação a todos os sujeitos selecionados. Porém, uma vez que o número de indivíduos inscritos nas unidades locais de saúde da Lousã era significativamente superior ao de Mira, e que o que alvejávamos obter era uma amostra similar em termos de dimensão e distribuição por sexo e idade, apenas um subgrupo da população total foi recrutada, tendo sido selecionados indivíduos dentro da mesma faixa etária e sexo dos participantes da primeira amostra. No momento do desenho do estudo foi igualmente definido que, após a inclusão dos participantes de ambas as populações, se avaliaria a representatividade da população original, de acordo com os dados do Censos 2011

e se procederia, em caso de necessidade, ao cálculo das prevalências ajustadas para a população portuguesa.

Atendendo aos objetivos do estudo relativo aos fatores de risco nutricionais e de estilo de vida, um subgrupo populacional da população da Lousã, previamente recrutada, foi incluído nesta avaliação epidemiológica. Na avaliação deste subgrupo incluímos informação sobre os hábitos dietéticos, o estilo de vida e as comorbilidades associadas, tendo sido também efetuada uma caracterização antropométrica individual. A amostra construída para este estudo foi obtida numa proporção de 1:1, dentro da mesma faixa etária e sexo, incluindo indivíduos com DMI precoce (estádios 1 a 3, considerando o estadiamento de Roterdão e a ICGS-ARM/AMD) e sem DMI (estádio 0).

#### **4.3.2. Exame oftalmológico**

Em ambos os pontos de recrutamento, todos os participantes foram submetidos a um exame oftalmológico bilateral e completo. A melhor acuidade visual corrigida (MAVC) foi testada em cada olho separadamente, utilizando a escala do ETDRS. Quando se objetivou uma MAVC inferior a 0.3 logMAR, foi efetuada refração, a partir dos dados obtidos com autorrefratómetro, e registada a MAVC obtida. Nesta avaliação incluímos também a biomicroscopia do segmento anterior, tonometria com tonómetro de sopro e fotografia a cores do fundo ocular, após midríase farmacológica. Foram obtidas duas fotografias a cores do fundo ocular, a 35 graus, não simultâneas e estereoscópicas, dos campos: 1M (centrado no disco ótico), 2 (centrado na mácula) e 3M (temporal à mácula), usando uma câmara digital de fundo, midriática, Topcon TRC-50EX (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). Foram igualmente obtidas fotografias do reflexo de fundo para documentar opacidade dos meios oculares.

#### **4.3.3. Grading das fotografias a cores do fundo ocular**

As imagens do fundo ocular foram exportadas em formato TIFF e analisadas de forma escalonada por um centro de leitura de imagens centralizado e independente (*Coimbra Ophthalmology Reading Center, CORC – AIBLI*). Para todas as imagens foi feita uma análise geral inicial, que envolveu quatro oftalmologistas devidamente certificados, e cujo principal objetivo foi identificar a presença ou ausência de patologia retiniana major. Posteriormente, três oftalmologistas séniores, certificados de acordo com o protocolo de estudo para a classificação de imagens de DMI, levaram a cabo a análise diferenciada, marcando manualmente as lesões de DMI nas imagens digitais a cores do fundo ocular, utilizando a ICGS-ARM/AMD [Bird *et al.*, 1995].

O processo de análise diferenciada foi suportado por um *software* criado para visualizar as imagens digitais e marcar as lesões retinianas de DMI, o RetmarkerAMD Research

(Retmarker SA, Coimbra, Portugal). Esta plataforma foi especificamente desenvolvida para assistir o *grading* manual das lesões de DMI, de acordo com a ICGS-ARM/AMD [Bird *et al.*, 1995], tal como descrito previamente por Marques *et al.* [Marques *et al.*, 2013]. De acordo com a referida classificação, o *software* utilizado neste estudo permitiu assistir no *grading* manual das lesões de DMI e contabilizar automaticamente o número e tamanho das lesões, para além da área ocupada e a sua localização.

#### 4.3.4. RetmarkerAMD Research

O RetmarkerAMD Research é um *software* especificamente desenhado para visualizar imagens digitais a cores do fundo ocular e assistir na marcação manual das lesões de DMI. Apesar de não detetar as lesões de DMI de forma automática, a sua utilização permite: 1) diferenciar imagens classificadas de não classificadas; 2) visualizar as imagens em modo de *écran* total; 3) desenhar e marcar todo o tipo de lesões em modo de desenho livre; 4) desenhar círculos predefinidos com diferentes códigos de cores e tamanhos (63 $\mu$ m, 125 $\mu$ m, 175 $\mu$ m, 250 $\mu$ m e 500 $\mu$ m) para representar *drusen*, alterações de híper ou hipopigmentação, AG e lesões DMI-NV; 5) ampliar ou reduzir o tamanho de toda a imagem ou de apenas uma área da imagem total; 6) medir distâncias na imagem; 7) utilizar filtros de cor vermelha/azul/verde (RGB – Red/Green/Blue) e controlar a luminosidade e o contraste; 8) sobrepor uma grelha *standard* para identificação de subcampos; 9) introduzir manualmente os dados do doente.

Na figura que se segue é possível visualizar a imagem digital da fotografia a cores do fundo ocular, a grelha *standard* utilizada na ICGS-ARM/AMD, sobreposta à imagem, assim como os círculos predefinidos e o sistema de desenho livre disponibilizado com o respetivo código de cores para a marcação das lesões (Figura 4.1).

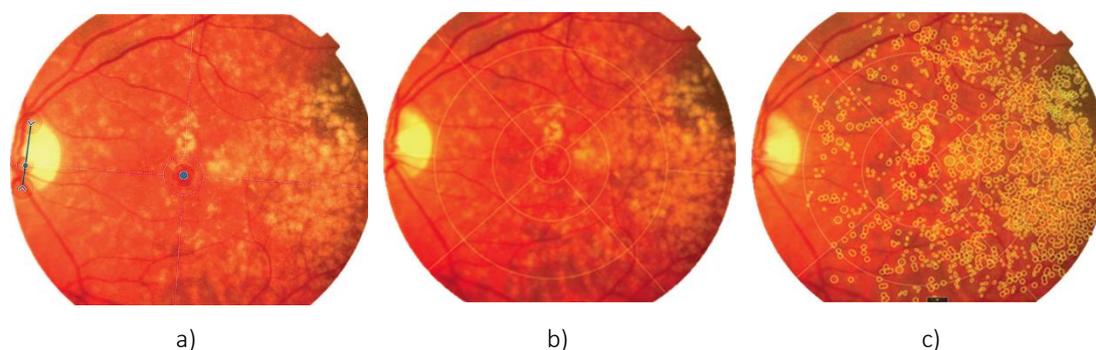
Cada imagem é calibrada antes que qualquer medida seja tomada. Esta calibração é feita identificando manualmente o limite vertical do disco ótico e o centro da mácula (fóvea) tal como é mostrado na figura seguinte (Figura 4.2 – a). Um disco ótico com um diâmetro de 1,5mm é usado como referência pelo *software* para sobrepor uma grelha referencial com um diâmetro de 6000 $\mu$ m onde as medidas são efetuadas. A grelha consiste em três círculos concêntricos e uma cruz de ângulos retos a 45 e 135 graus relativamente ao eixo horizontal, ajustada de acordo com a calibração feita previamente (Figura 4.2 – b). Tal como na ICGS-ARM/AMD, os diâmetros dos círculos central, interno e externo têm 1000, 3000 e 6000 $\mu$ m de diâmetro, respetivamente.

Os sinais do fundo ocular que podem ser graduados com esta ferramenta incluem: a) número de *drusen* (total, <63 $\mu$ m,  $\geq$ 63 $\mu$ m, <125 $\mu$ m,  $\geq$  125 $\mu$ m); b) tipo de *drusen* (duros, moles distintos, moles indistintos, semi-sólidos, serogranulares ou cristalinos); c) área total ocupada pelos *drusen* (<1%, <10%, <25%, <50%,  $\geq$ 50% para os círculos central, interno ou externo, respetivamente); d) área real cumulativa ocupada pelos *drusen* e área ocupada em cada

subcampo; e) confluência dos *drusen* (ausente, <10%, <50%,  $\geq$ 50%); f) hiperpigmentação ou hipopigmentação do EPR (ausente, <125 $\mu$ m, <175 $\mu$ m,  $\geq$ 175 $\mu$ m); g) DMI atrófica e h) DMI-NV. Na figura 4.2 – c) visualiza-se uma imagem digital do fundo ocular com as respetivas marcações das lesões de DMI encontradas.



**Figura 4.1.** Visualizam-se a grelha *standard* utilizada na ICGS-ARM/AMD, sobreposta à imagem a cores do fundo ocular, assim como os círculos predefinidos ou o sistema de desenho livre, com um código de cores também predefinido, usados para marcar os *drusen* (amarelo), as alterações pigmentares (hiperpigmentação – preto e hipopigmentação – branco), a AG (branco) ou DMI-NV (verde).



**Figura 4.2.** *Print screen* das imagens de *grading* em tempo real utilizando o RetmarkerAMD Research: a) na fase de calibração identifica-se manualmente a fóvea (ponto azul) e os limites do disco ótico (seta azul); b) o *software* do sistema cria uma grelha de referência de acordo com a ICGS-ARM/AMD; c) círculos predefinidos de diferente tamanho (63 $\mu$ m, 125 $\mu$ m, 175 $\mu$ m, 250 $\mu$ m e 500 $\mu$ m) ou a forma de desenho livre podem ser usados para quantificar as características do fundo nas imagens digitais de fotografias do fundo ocular, incluindo *drusen*, alterações pigmentares, AG e lesões de DMI-NV.

Utilizando este método de *grading* semiautomático, os resultados são obtidos em tempo real e a caracterização final do tipo de *drusen* predominante em moles distintos, moles indistintos, reticulares ou cristalinos é efetuada pelo operador do sistema antes da conclusão de todo o processo.

Os resultados de um estudo comparativo efetuado na nossa instituição demonstrou que o RetmarkerAMD Research foi mais eficaz do que o *grading* manual de imagens em filme fotográfico de 35mm [Silva *et al.*, 2011]. Para além de ser menos moroso (globalmente mostrou ser 35% mais rápido), o sistema provou ser também mais eficaz na marcação das lesões, identificando-se 32% mais lesões comparativamente ao método puramente manual (Silva, R, apresentação oral, EURETINA 2010).

#### 4.3.5. Definição dos estádios da DMI

Os sinais de DMI foram estratificados em 5 estádios exclusivos (DMI, estádios 0 a 4) utilizando o sistema de estadiamento de Roterdão (Tabela 4.1) [van Leeuwen *et al.*, 2003c].

**Tabela 4.1.** Definição dos estádios de DMI

Estádios	Características
0	Sem sinais de DMI ou apenas <i>drusen</i> <63µm
1 a	<i>Drusen</i> moles distintos (≥63µm) apenas
1 b	Anomalias pigmentares sem <i>drusen</i>
2 a	<i>Drusen</i> moles indistintos (≥125µm) ou <i>drusen</i> reticulares
2 b	<i>Drusen</i> moles distintos (≥63µm) com alterações pigmentares
3	<i>Drusen</i> moles indistintos ou reticulares com alterações pigmentares
4	DMI atrófica (AG) ou neovascular (DMI-NV)

De acordo com os principais e mais recentes estudos epidemiológicos nesta área DMI precoce, foi definida pela presença de: 1) apenas *drusen* moles, indistintos (≥125µm) ou reticulares ou 2) *drusen* moles, distintos (≥63µm), indistintos (≥125µm) ou reticulares, associados a alterações pigmentares, na ausência de sinais de DMI tardia. Os *drusen* foram categorizados com base na sua aparência, nomeadamente no seu tamanho, na definição dos seus limites e na homogeneidade da sua consistência. Em *drusen* moles distintos foram classificados os que tinham um diâmetro de pelo menos 63µm, com densidade uniforme e limites bem definidos; os que apresentavam diâmetro 125≥µm, com densidade diminuindo do centro para o exterior e limites mal definidos foram classificados em *drusen* moles indistintos. As irregularidades pigmentares foram classificadas em alterações de

hiperpigmentação ou hipopigmentação (sem visualização dos vasos da coroideia) [Augood *et al.*, 2006; van Leeuwen *et al.*, 2003c].

DMI tardia foi definida pela presença sinais de DMI-NV ou de AG encontrados dentro dos 3000 $\mu$ m do centro da fóvea. A DMI-NV englobou descolamentos serosos ou hemorrágicos do EPR ou da retina neuro-sensorial, hemorragias sub-retinianas ou sub-EPR e cicatrizes fibrosas ou disciformes. A AG foi definida pela presença de áreas de despigmentação,  $\geq 175\mu$ m, de limites bem definidos e com visualização dos vasos da coroideia [Vingerling *et al.*, 1995b]. Quando AG e DMI-NV coexistiram no mesmo olho, a categorização foi para a forma de DMI-NV e quando ambos os olhos do mesmo participante apresentavam estádios classificativos diferentes, foi reportado o nível de maior gravidade.

#### 4.3.6. Recolha de dados

Os dados sociodemográficos e relativos aos antecedentes médicos gerais e oftalmológicos foram recolhidos no momento da visita, através de uma entrevista pessoal, e incluíram data de nascimento, sexo, história familiar de DMI, hábitos tabágicos e relativos ao consumo de álcool, diagnóstico de doenças como a HTA, diabetes e doenças cardiovasculares (tais como enfarte agudo do miocárdio e AVC).

Os participantes foram questionados quanto aos seus hábitos tabágicos e categorizados em não fumadores se respondiam que nunca tinham fumado, ex-fumadores se admitissem que tinham fumado no passado mas atualmente não tinham esse hábito e fumadores correntes se a resposta fosse que tinham esse hábito no momento presente. HTA foi definida como tensão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, tensão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg ou quando havia história de medicação anti- hipertensora. Categorizou-se como participante diabético todo aquele que reportasse história de diabetes *mellitus* tratada com insulina, antidiabéticos orais e/ou dieta.

Na mesma visita foram obtidas medidas de peso e altura, utilizando métodos e técnicas standardizadas com o intuito de determinar o IMC, dividindo o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros quadrados ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Todos os indivíduos incluídos no estudo nutricional e de estilos de vida responderam a um questionário que incluía dados demográficos, educacionais, de estilos de vida (hábitos tabágicos e exercício físico), comorbilidades, assim como a um questionário de frequência alimentar [Lopes, 2000]. Este, composto por 86 itens comuns no consumo alimentar e de bebidas em Portugal, encontra-se validado para a população portuguesa. Para cada um dos itens os participantes reportavam a frequência do seu consumo no último ano, o tamanho da porção consumida e se esse consumo era ou não sazonal. Foram também avaliados para cada participante, o peso e a altura, para o cálculo do IMC, assim como o perímetro abdominal.

#### 4.3.7. Processamento dos dados nutricionais

A frequência alimentar foi calculada considerando valores médios de consumo diário, ajustados para a dimensão da porção, obtendo-se um valor em gramas por tipo de alimento. Foi também incluído um fator de variação sazonal de consumo, se indicado pelo participante na entrevista (0,25 para um período de 3 meses). Os consumos foram agrupados em nove grupos alimentares: vegetais, legumes, frutos frescos e secos, cereais, peixe, carne, laticínios, álcool e rácio entre lípidos monoinsaturados (principalmente azeite) e saturados. Adicionalmente, foi obtida a composição quantitativa em micronutrientes dos alimentos consumidos pelos participantes, através de um *software* de conversão especializado, o *Food Processor Plus* (ESHA Research, Salem, Oregon).

#### 4.3.8. Modelo de adesão à dieta Mediterrânica

Adotámos um modelo de adesão à dieta Mediterrânica previamente usado em outros modelos de doença não-oftalmológica [Feart *et al.*, 2009; Trichopoulou *et al.*, 1995], validado numa população grega de 22043 indivíduos [Trichopoulou *et al.*, 2003]. Foi construída uma escala de adesão (mediSCORE), variando de 0 a 9, calculada através da soma de 9 variáveis indicadoras de consumo nos nove grupos alimentares anteriormente mencionados. Cada uma destas variáveis indicadoras pode tomar o valor de 0 ou 1, sendo este atribuído de acordo com a comparação com um *cut-off* (valor de corte), definido pela mediana ajustada ao sexo, por grupo alimentar consumido, avaliado em gramas. Seguindo o modelo original [Trichopoulou *et al.*, 2003], a um consumo acima deste *cut-off*, para os componentes benéficos da dieta (vegetais, legumes, frutos frescos e secos, cereais e peixe) é atribuído o valor 1, reservando-se o valor 0 para os consumos abaixo desse *cut-off*. Inversamente, consumos abaixo do *cut-off* dos elementos considerados prejudiciais (carne e laticínios) conferem um valor de 1 e acima atribui-se o valor 0. Relativamente ao consumo de álcool, considerou-se como benéfico um consumo moderado, tendo sido atribuído um valor de 1 aos homens e mulheres que consumiam, respetivamente, entre 10 a 50 gramas e 5 e 25 gramas de álcool por dia. Aos consumos de álcool fora destes limites foi atribuído o valor 0. Finalmente, como uma *proxy* benéfica relativa ao consumo global de gorduras, considerámos um rácio de lípidos monoinsaturados e saturados e definimos também *cut-offs*, ajustados ao sexo, para as medianas. A consumos acima desta mediana fizemos corresponder o valor 1 a abaixo da mesma, o valor 0.

#### 4.3.9. Análise estatística

As características demográficas e clínicas foram sumarizadas utilizando métodos descritivos. As variáveis categóricas foram reportadas em termos de frequências e percentagens e as variáveis contínuas pelo cálculo da média e do desvio padrão. A

normalidade das variáveis contínuas em estudo foi assegurada pela aplicação do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

A idade foi estratificada em intervalos de 10 anos. Foram utilizados os testes T de *student* e do Chi-quadrado, de acordo com o tipo de variável, para determinar diferenças na idade, sexo, etnia, história familiar de DMI, hábitos tabágicos, IMC, HTA e diabetes entre as duas populações estudadas. Antes da aplicação dos testes ANOVA foi verificada a normalidade das variáveis em estudo pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade da variância pelo teste de Levene. Os testes ANOVA, teste T de *student* e de Chi-quadrado foram usados para avaliar a independência dos três grupos (DMI precoce, DMI tardia e sem DMI), de acordo com as variáveis clínicas e demográficas relevantes.

Foram calculadas as prevalências específicas para a idade e sexo dos estadios precoce e tardio da DMI e para suas características individuais. Foram estimadas as prevalências ajustadas às populações de Mira e Lousã, utilizando o método direto, e os dados populacionais relativos à estimativa da população residente, de acordo com os resultados dos Censos de 2011, do Instituto Nacional de Estatística [Instituto Nacional de Estatística, 2011].

Análises de regressão logística multinomiais foram efetuadas para determinar a associação univariada da DMI com idade, género, hábitos tabágicos, IMC, HTA, diabetes e origem geográfica da população, através da determinação dos respetivos OR, seguida da análise multivariada para a associação entre DMI e todos os fatores de risco significativos, ajustando também para o sexo.

Os dados foram analisados utilizando o *software* STATA (StatCorp. College Station, TX, USA), versão 12.1 SE. Considerou-se significância estatística a obtenção de um  $p < 0.05$  e são apresentados intervalos de confiança no nível de 95%.

A análise estatística do estudo nutricional e estilos de vida incluiu uma vertente descritiva e inferencial. Em ambas foi utilizado o STATA®, versão 13.1 (StataCorp, College Station, EUA) e o Microsoft Excel®, versão 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA). As nossas variáveis de interesse foram comparadas entre os grupos com e sem DMI. Após verificação da normalidade, utilizámos o teste t de amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney de amostras independentes para variáveis contínuas; para as variáveis binárias usámos o teste Chi-quadrado de Pearson e os modelos lineares univariados e de regressão logística. Um modelo de regressão logística multivariado incluindo a atividade física foi construído para evitar confundidores comuns como a idade, o IMC, os hábitos tabágicos e o consumo de fruta. Na análise dos micronutrientes, por forma a evitar múltiplos problemas de comparação, utilizámos o procedimento de Benjamini-Hochberg que permite controlar para falsas descobertas. O nível de significância considerado foi de 0,05, bilateralmente.

#### 4.4. Resultados

##### 4.4.1. População de estudo

Dos 9369 indivíduos ilegíveis provenientes das duas populações (4370 da vila costeira – Mira e 4999 da vila do interior – Lousã), foram incluídos 6023, o que corresponde a uma taxa de resposta de 64,5%, compreendendo a amostra final válida um total de 5996 indivíduos, após a exclusão dos participantes nos quais não foi possível efetuar a classificação das imagens do fundo ocular obtidas. Na figura 4.3 apresenta-se o gráfico relativo ao fluxograma dos participantes no estudo, incluindo os que foram selecionados, incluídos e analisados em cada uma das populações.

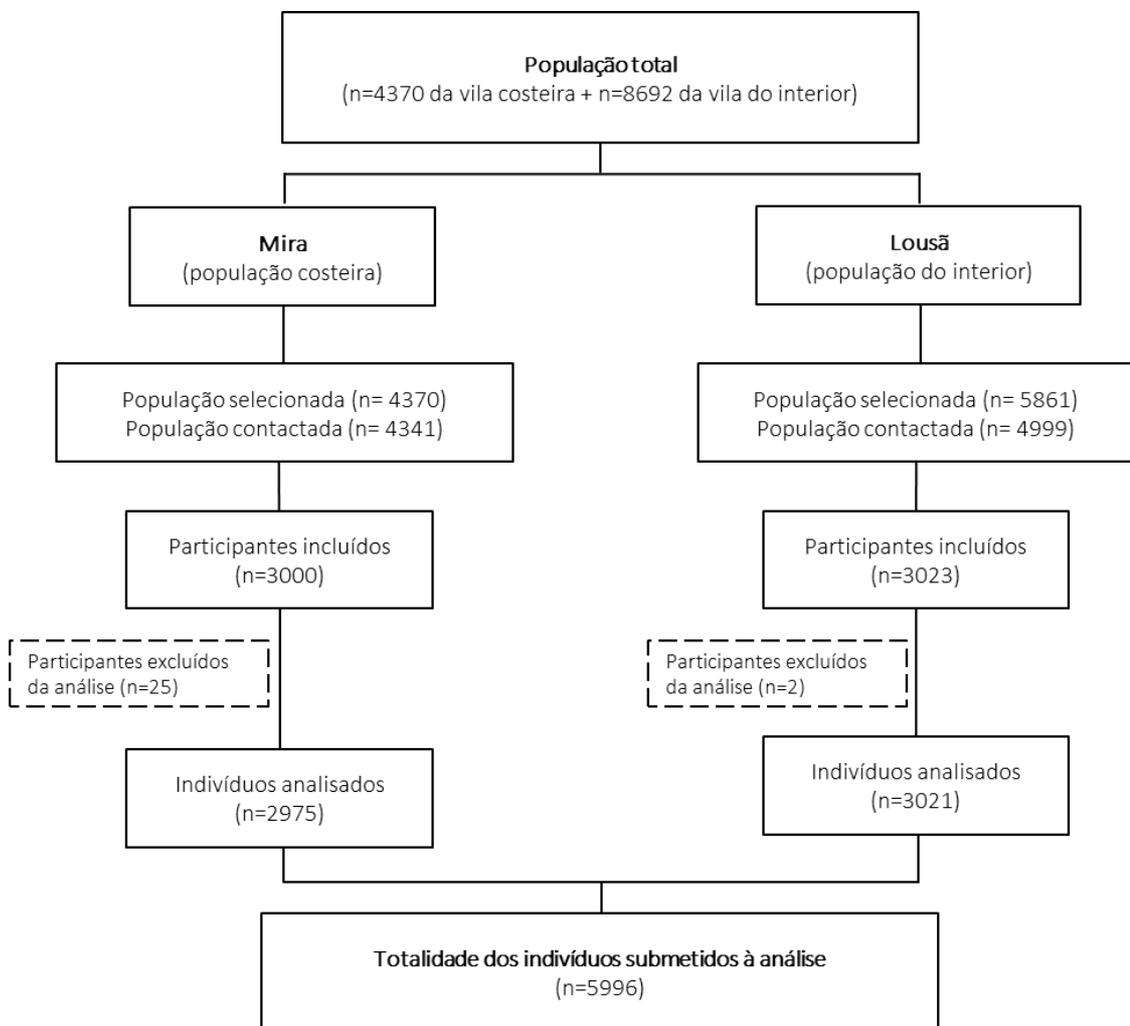


Figura 4.3. Fluxograma dos participantes no *Coimbra Eye Study*.

Na população proveniente da vila costeira, o recrutamento decorreu durante um período aproximado de vinte meses, entre agosto de 2009 e abril de 2011, em que todos os indivíduos com 55 anos ou mais, inscritos no Centro de Saúde de Mira, foram convidados a

participar (n=4370). Relativamente à população da vila do interior, um total de 8692 indivíduos na faixa etária requerida estavam inscritos na Unidade Familiar da Serra da Lousã e na Unidade Familiar de Trevim-Sol. Sendo esta uma população muito mais alargada do que a primeira, e sendo o objetivo deste segundo recrutamento obter uma amostra semelhante ao primeiro grupo, em termos de distribuição etária e sexo, a estratégia de recrutamento foi diferente e, nesse sentido, selecionou-se uma subpopulação de 5861 indivíduos, com características semelhantes às da primeira amostra. Este segundo recrutamento decorreu entre abril de 2012 e outubro de 2013 (19 meses), terminando após o contacto de 4999 indivíduos, e assim que foi possível obter uma amostra em tamanho e com distribuição etária e sexo semelhante ao primeiro grupo (n=3023). Os não respondedores incluíram os que foram inicialmente selecionados mas com os quais foi impossível estabelecer contacto, por ausência repetida (n=891; 8,7%), aqueles que, tendo sido contactados com sucesso, recusaram participar por vontade própria (n=656; 6,4%), ou por estarem fisicamente incapazes de comparecer por motivos de saúde, não puderam participar (n=831; 8,1%) e ainda os que, tendo concordado em participar, acabaram por não comparecer ao exame marcado, em duas ocasiões diferentes e previamente agendadas (n=1830; 17,9%).

A taxa de participação foi calculada dividindo o número de participantes que responderam ao questionário e foram submetidos a exame oftalmológico completo, pela população total contactada. A taxa de participação obtida foi de 69,1% e 60,5% para as populações costeira e do interior, respetivamente. Dentre os participantes incluídos no estudo, vinte e sete foram excluídos da análise pelo facto das imagens do fundo ocular não terem qualidade suficiente para a classificação em pelo menos um dos olhos, ou por o indivíduo ter recusado ser submetido a dilatação. Ainda assim, 99,5% das imagens do fundo ocular obtidas foram classificáveis.

As características demográficas dos 5996 indivíduos incluídos estão sumarizadas na tabela 4.2. A média de idade ( $\pm$  o desvio padrão) dos participantes do estudo foi de 68,2 $\pm$ 8,6 anos, 56,4% eram do sexo feminino e 99,5% de raça branca. A maioria dos participantes (82,8%) eram não fumadores, 12,7% eram ex-fumadores e apenas 4,4% eram fumadores correntes no momento da realização do inquérito para o estudo. As duas amostras populacionais eram comparáveis, em termos de distribuição etária e por sexo, obedecendo ao objetivo traçado aquando da seleção da segunda amostra populacional (para a idade, teste T de *student*,  $p=0,439$  e, para o sexo, teste Chi-quadrado,  $p=0,698$ ). Objetivou-se, nos indivíduos da população do interior, uma taxa de história familiar de DMI significativamente inferior à dos participantes da população costeira ( $p<0,001$ ), com cerca de uma terça parte dos indivíduos a serem incapazes de responder a esta questão, por desconhecimento dos dados familiares. Também para a população do interior se reportou uma taxa significativamente superior de hábitos tabágicos (fumadores e ex-fumadores,  $p<0,001$ ), assim como de diagnóstico conhecido de HTA e diabetes *mellitus* ( $p<0,001$ , para ambas as condições), relativamente à população costeira.

**Tabela 4.2.** Características demográficas das populações de estudo, incluídas no *Coimbra Eye Study*, Portugal

		Total	Vila costeira	Vila do interior	p*
Género	Feminino, n (%)	3379 (56,35)	1684 (56,61)	1695 (56,11)	0,698
	Masculino, n (%)	2617 (43,65)	1291 (43,39)	1326 (43,89)	
Idade, anos	55-64, n (%)	2317 (38,64)	1119 (37,61)	1198 (39,66)	0,439
	65-74, n (%)	2205 (38,64)	1111 (37,34)	1094 (36,21)	
	75-84, n (%)	1235 (20,60)	626 (21,04)	609 (20,16)	
	≥ 85, n (%)	239 (3,99)	119 (4,00)	120 (3,97)	
	Média ± SD (Min-Max)	68,23 ± 8,63 (55-96)	68,4 ± 8,68 (55-96)	68,06 ± 8,58 (55-95)	
Raça	Branca, n (%)	5996 (99,5)	2966 (99,7)	3000 (99,3)	0,067
	Africana, n (%)	28 (0,47)	9 (0,30)	19 (0,63)	
	Asiática, n (%)	2 (0,03)	0 (0,00)	2 (0,07)	
História familiar de DMI	Sim, n (%)	532 (8,87)	339 (11,39)	193 (6,39)	<b>&lt;0,001</b>
	Não, n (%)	4333 (72,26)	2516 (84,57)	1817 (60,15)	
	Desconhece, n (%)	1131 (18,86)	120 (4,03)	1011 (33,47)	
Tabagismo	Não fumador, n (%)	4967 (82,84)	2770 (93,11)	2197 (72,72)	<b>&lt;0,001</b>
	Fumador, n (%)	265 (4,42)	63 (2,12)	202 (6,69)	
	Ex-fumador, n (%)	764 (12,74)	142 (4,77)	622 (20,59)	
Diabetes	Sim, n (%)	1332 (22,21)	538 (18,08)	794 (26,28)	<b>&lt;0,001</b>
	Não, n (%)	4605 (76,8)	2385 (80,17)	2220 (73,49)	
	Desconhece, n (%)	59 (0,98)	52 (1,75)	7 (0,23)	
HTA	Sim, n (%)	3356 (55,97)	1413 (47,5)	1943 (64,32)	<b>&lt;0,001</b>
	Não, n (%)	2538 (42,33)	1472 (49,48)	1066 (35,29)	
	Desconhece, n (%)	102 (1,7)	90 (3,03)	12 (0,4)	
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	Média ± SD (Min-Max)	27,98 ± 4,25 (14,07-53,01)	27,94 ± 4,20 (15,7-48,89)	28,01 ± 4,31 (14,07-53,01)	0,510

O valor de p\* refere-se à comparação entre as duas subpopulações do estudo e representa o resultado do Teste do Chi-quadrado para as variáveis nominais e categóricas e o teste T de *student* para as variáveis contínuas. Os valores com significados estatístico significativo (p<0,05) estão assinalados a *bold*. n – número; SD – desvio padrão; Min - mínimo; Max - máximo.

Na tabela 4.3 apresentam-se os dados relativos à distribuição das amostras populacionais do estudo, por unidade de cuidados primários de saúde, de acordo com as categorias de idade e sexo. Comparando estes dados com os disponibilizados pelo Instituto Nacional de Estatística Português, para Mira (vila costeira) e Lousã (vila do interior) em 2011 [Instituto Nacional de Estatística, 2011], e apresentados na tabela 4.4, verificámos que as nossas amostras são ambas representativas, em termos de sexo, da população original (as mulheres representando 56,6%, 56,1% e 56,2% respetivamente, para as populações de Mira, Lousã e população global). O mesmo não aconteceu para as categorias de idade, com a faixa etária ≥75anos a incluir, percentualmente, menos indivíduos do que os da população original, no que diz respeito ao sexo feminino e masculino. Desta forma, os dados foram ajustados, na nossa análise, para as duas variáveis, idade e sexo.

**Tabela 4.3.** Distribuição da população de estudo, por unidade de cuidados de saúde, de acordo com o sexo e categorias de idade, no *Coimbra Eye Study*, Portugal

Idade	Total		Vila costeira		Vila do interior		
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
<b>Mulheres</b>	55-64	1311	38,8(37,2-40,4)	642	38,1(35,8-40,4)	669	39,5(37,1-41,8)
	65-74	1206	35,7(34,1-37,3)	608	36,1(33,8-38,4)	598	35,3(33,0-37,6)
	75-84	717	21,2(19,8-22,6)	366	21,7(19,8-23,7)	351	20,7(18,8-22,6)
	≥ 85	145	4,3(3,6-5,0)	68	4,0(3,1-5,0)	77	4,5(3,6-5,5)
	Total	3379	56,4(56,1-57,6)	1684	56,6(54,8-58,4)	1695	56,1(54,3-57,9)
<b>Homens</b>	55-64	1006	38,4(36,6-40,3)	477	36,9(34,3-39,6)	529	39,9(37,3-42,5)
	65-74	999	38,2(36,3-40,0)	503	39,0(36,3-41,6)	496	37,4(34,8-40,0)
	75-84	518	19,8(18,3-21,3)	260	20,1(17,9-22,3)	258	19,5(17,3-21,6)
	≥ 85	94	3,6(2,9-4,3)	51	4,0 (2,9-5,0)	43	3,2(2,3-4,2)
	Total	2617	43,6(42,4-44,9)	1291	43,4(41,6-45,2)	1326	43,9(42,1-45,7)
<b>Total</b>	55-64	2317	38,6(37,4-39,9)	1119	37,6(35,9-39,4)	1198	39,7(37,9-41,4)
	65-74	2205	36,8(35,6-38,0)	1111	37,3(35,6-39,1)	1094	36,2(34,5-37,9)
	75-84	1235	20,6(19,6-21,6)	626	21,0(19,6-22,5)	609	20,2(18,7-21,6)
	≥ 85	239	4,0 (3,5-4,5)	119	4,0(3,3-4,7)	120	4,0 (3,3-4,7)
	Total	5996	--	2975	--	3021	--

n – número; CI – intervalo de confiança.

**Tabela 4.4.** População ≥ 55 anos de Mira (vila costeira) e Lousã (vila do interior) de acordo com a estimativa da população residente em 2011, calculada através do do Censos 2011 e disponibilizada pelo Instituto Nacional de Estatística [Instituto Nacional de Estatística, 2011]

População residente	Grupo etário	Mulheres	Homens	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Vila costeira (Mira)</b>	55-64	841 (32,5)	711 (36,2)	1 552 (34,1)
	65-74	863 (33,3)	679 (34,6)	1 542 (33,9)
	75-84	637 (24,6)	459 (23,4)	1 096 (24,1)
	≥ 85	249 (9,6)	115 (5,9)	364 (8,0)
	<b>Total</b>	2 590 (56,9)	1 964 (43,1)	4 554 (100,0)
<b>Vila do interior (Lousã)</b>	55-64	1 015 (36,9)	958 (43,3)	1 973 (39,8)
	65-74	877 (31,9)	731 (33)	1 608 (32,4)
	75-84	613 (22,3)	412 (18,6)	1 025 (20,7)
	≥ 85	245 (8,9)	112 (5,1)	357 (7,2)
	<b>Total</b>	2 750 (55,4)	2 213 (44,6)	4 963 (100,0)
<b>População total</b>	55-64	662 636 (36,9)	593 745 (42,5)	1 256 381 (39,3)
	65-74	549 524 (30,6)	444 928 (31,8)	994 452 (31,1)
	75-84	426 892 (23,8)	286 111 (20,5)	713 003 (22,3)
	≥ 85	156 575 (8,7)	73 586 (5,3)	230 161 (7,2)
	<b>Total</b>	1 795 627 (56,2)	1 398 370 (53,8)	3 193 997 (100,0)

n – número.

#### 4.4.2. Prevalência da DMI

Na tabela 4.5 reportam-se os valores obtidos relativos às taxas de prevalência para a DMI precoce e tardia, em cada uma das populações separadamente, e os valores obtidos quando se analisaram os resultados das duas populações de forma conjunta.

Na maioria dos participantes (87,79%; n=5264) não se detetaram alterações ou as alterações detetadas foram mínimas em ambos os olhos, 11,2% (n=673) apresentavam sinais de DMI precoce e 0,98% (n=59) tinham sinais de DMI tardia. A DMI-NV e AG foram responsáveis por, respetivamente, 0,52% (n=31) e 0,47% (n=28) dos casos.

Considerando a população portuguesa com  $\geq 55$  anos, a prevalência de qualquer forma de DMI, ajustada ao sexo e idade foi de 12,48% (95% CI: 11,61%-13,33%) com as formas tardias responsáveis por 1,16% (95% CI: 0,85%-1,46%) dos casos. A DMI-NV e AG foram responsáveis, respetivamente, por 0,55% (95% CI: 0,36%-0,75%) e 0,61% (95% CI: 0,37%-0,84%) dos casos. Extrapolando os dados obtidos, relativos às taxas de prevalência para a DMI no *Coimbra Eye Study* para a população portuguesa com 55 anos ou mais, foi possível estimar que 398611 indivíduos nesta faixa etária apresentavam sinais fundoscópicos de qualquer uma das forma de DMI e que destes 37 050 detinham uma forma tardia da doença, sendo a forma de DMI-NV e de AG responsáveis, respetivamente, por 17 567 e 19 483 casos.

Os participantes com sinais de DMI precoce ou tardia eram significativamente mais velhos do que os que não apresentavam sinais clínicos da doença, quer para a população total, como para cada uma das populações individualmente ( $p < 0,001$  para ambos os casos). Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas de acordo com o sexo ( $p = 0,980$ ).

Comparando as taxas de prevalência para a DMI precoce, entre as duas populações analisadas (costeira e do interior), verificou-se que o valor encontrado era significativamente superior na segunda (15,39% para a população do interior *versus* 6,99% para costeira,  $p < 0,001$ ). O mesmo foi observado relativamente à taxa de prevalência para a DMI tardia. Na população do interior, 1,29% dos participantes incluídos apresentavam sinais de DMI tardia enquanto que na população costeira apenas 0,67% mostravam sinais da forma avançada da doença ( $p < 0,001$ ).

Considerando os objetivos do estudo, foram também efetuadas análises estratificadas por categorias de idade, tal como se mostra na tabela 4.6. Para a população total, foram objetivados sinais de DMI precoce em 8,5% dos participantes entre os 55 e 64 anos de idade, subindo o valor para 16,3% na faixa etária entre os 75 e 84 anos. Na realidade, esta faixa etária foi a que registou maior prevalência de DMI precoce. Este achado foi uniformemente encontrado para a população total e para as duas populações analisadas de forma separada.

No que diz respeito às formas tardias da doença, a prevalência aumentou de forma consistente com o incremento na faixa etária, em ambos os sexos, sendo maior no grupo de participantes com  $\geq 85$  anos (4,9% *versus* 0,2% para os indivíduos entre os 55 e 64 anos). A única exceção foi observada para os participantes do sexo feminino, na população costeira, onde a mais elevada taxa de prevalência para as formas tardias, ocorreu no grupo da faixa etária entre os 75 e os 84 anos (1,91% *versus* 1,47% para os indivíduos  $\geq 85$  anos).

A análise dos dois subtipos de DMI tardia (AG e DMI- NV) revelou que, para a AG, a tendência de aumento à medida do aumento da faixa etária foi sempre consistente em todas as análises efetuadas. Já no que diz respeito à forma neovascolar, verificou-se que para as mulheres, a mais elevada taxa de prevalência ocorreu no grupo de participantes entre os 75 e 84 anos (1,81%). A análise da tabela 4.6 sugere ainda que as mulheres detiveram uma maior taxa de prevalência de DMI-NV e os homens de AG. Porém, essas diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p=0,587$  e  $p=0,760$ , respetivamente).

#### **4.4.3. Análise univariada e multivariada**

Considerando os objetivos do estudo, foram avaliados os fatores de risco potencialmente condicionantes das taxas de prevalência obtidas na população de estudo, utilizando-se, para isso, uma análise de regressão logística. A tabela 4.7 apresenta os resultados da análise univariada e na tabela 4.8 são apresentados os resultados obtidos da análise multivariada.

**Tabela 4.5.** Taxas de prevalência das formas precoce e tardia de DMI, para as duas populações e população total, por sexo; *Coimbra Eye Study*, Portugal

População	Sem DMI	DMI precoce	DMI tardia	p	AG	DMI-NV
<b>População total</b>						
Idade, anos média±SD	67,86±8,57	70,33±8,35	77,32±8,35	<b>&lt;0,001*</b>	79,54±9,00	75,32±7,73
Mulheres, n (%)	2,966 (87,78)	379 (11,22)	34 (1,00)	0,980**	15 (0,44)	19 (0,56)
Homens, n (%)	2,298 (87,81)	294 (11,23)	25 (0,96)	--	13 (0,50)	12 (0,46)
Total, n (%)	5,264 (87,79)	673 (11,22)	59 (0,98)	--	28 <sup>(1)</sup> (0,47)	31 <sup>(2)</sup> (0,52)
<b>Vila costeira (Mira)</b>						
Idade, anos média±SD	68,14±8,65	71,19±8,25	74,80±9,42	<b>&lt;0,001*</b>	73,57±2,01	75,46±8,19
Mulheres, n (%)	1,562 (92,76)	111 (6,59)	11 (0,65)	0,612**	2 (0,12)	9 (0,53)
Homens, n (%)	1,185 (91,79)	97 (7,51)	9 (0,70)	--	5 (0,39)	4 (0,31)
Total, n (%)	2,747 (92,34)	208 (6,99)	20 (0,67)	--	7 (0,24)	13 (0,44)
<b>Vila interior (Lousã)</b>						
Idade, anos média±SD	67,55±8,47	69,95±8,38	78,61±7,89	<b>&lt;0,001*</b>	81,52±7,04	75,22±7,63
Mulheres, n (%)	1,404 (82,83)	268 (15,81)	23 (1,36)	0,712**	13 (0,77)	10 (0,59)
Homens, n (%)	1,113 (83,94)	197 (14,86)	16 (1,20)	--	8 (0,60)	8 (0,60)
Total, n (%)	2,517 (83,32)	465 (15,39)	39 (1,29)	--	21 (0,70)	18 (0,60)

O valor de \*p representa o resultado do teste *One-way ANOVA* para os três grupos (Sem DMI, DMI precoce e DMI tardia). O valor de \*\*p representa os resultados do teste Chi-quadrado para os mesmos três grupos. Os valores estatisticamente significativos estão assinalados a bold ( $p < 0,05$ ). n – número; SD – desvio padrão.

<sup>(1)</sup> AG só (28 participantes); <sup>(2)</sup> DMI-NV só (24 participantes); DMI-NV + AG (7 participantes).

**Tabela 4.6.** Prevalências das formas precoce e tardia de DMI, estratificadas por idade e sexo, na população total, população costeira e do interior; *Coimbra Eye Study*, Portugal

Género / Grupo etário	População total				Vila costeira (Mira)				Vila interior (Lousã)										
	n	Sem DMI	DMI precoce	DMI tardia	AG	DMI- NV	n	Sem DMI	DMI precoce	DMI tardia	AG	DMI- NV	n	Sem DMI	DMI precoce	DMI tardia	AG	DMI- NV	
<b>Mulheres</b>																			
55-64	1311	91,53	8,24	0,23	0,08	0,15	642	95,95	3,89	0,16	0,16	0,00	669	87,29	12,42	0,30	0,00	0,30	
65-74	1206	87,98	11,52	0,50	0,25	0,25	608	92,43	7,24	0,33	0,00	0,33	598	83,44	15,89	0,67	0,50	0,17	
75-84	717	81,87	15,76	2,37	0,56	1,81	366	87,98	10,11	1,91	0,00	1,91	351	75,50	21,65	2,85	1,14	1,71	
≥ 85	145	81,38	13,30	5,52	4,83	0,69	68	91,18	7,35	1,47	1,47	0,00	77	72,73	18,18	9,09	7,79	1,30	
Total	3379	87,78	11,22	1,00	0,44	0,56	1684	92,76	6,59	0,65	0,12	0,53	1695	82,83	15,81	1,36	0,77	0,59	
p value		0,131	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		0,717	<b>0,006</b>	0,174	0,174	0,186		0,183	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,012</b>
<b>Homens</b>																			
55-64	1006	91,05	8,75	0,20	0,10	0,10	477	94,13	5,45	0,42	0,21	0,21	529	88,28	11,72	0,00	0,00	0,00	
65-74	999	88,09	11,11	0,80	0,20	0,60	503	92,64	6,96	0,40	0,20	0,20	496	83,47	15,32	1,21	0,20	1,01	
75-84	518	81,08	16,80	2,12	1,54	0,58	260	85,77	12,69	1,54	1,16	0,38	258	76,36	20,93	2,71	1,93	0,78	
≥ 85	94	87,23	8,51	4,26	2,13	2,13	51	92,16	5,88	1,96	0,00	1,96	43	81,40	11,62	6,98	4,65	2,33	
Total	2617	87,81	11,23	0,96	0,50	0,46	1291	91,79	7,51	0,70	0,39	0,311	1326	83,94	14,86	1,20	0,60	0,60	
p *		0,271	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,027</b>		0,652	<b>0,002</b>	<b>0,005</b>	<b>0,008</b>	<b>0,001</b>		0,390	<b>0,016</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,08</b>

O valor de \*p representa os resultados dos testes de Chi-quadrado para os 4 grupos de idade. Os valores significativos estão assinalados a bold (p<0,05). n – número.

**Tabela 4.7.** Análise univariada dos diferentes fatores de risco para DMI precoce e tardia, por subpopulação; Coimbra Eye Study, Portugal

Covariáveis	População total (n=5996)			Vila costeira (n=2975)			Vila interior (n=3021)		
	DMI precoce OR (95% CI)	p	DMI tardia OR (95% CI)	DMI precoce OR (95% CI)	p	DMI tardia OR (95% CI)	DMI precoce OR (95% CI)	p	DMI tardia OR (95% CI)
Idade (estratificada em 10 anos)	1,33 (1,22-1,46)	<b>&lt;0,001</b>	3,10 (2,32-4,13)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,38(1,47-3,86)	1,32 (1,18-1,48)	<b>&lt;0,001</b>	3,62 (2,52-5,21)
Género (Homem vs. Mulher)	1,00 (0,85-1,18)	0,988	0,95 (0,56-1,60)	0,843	0,867	1,08 (0,45-2,61)	0,93 (0,76-1,13)	0,459	0,88 (0,46-1,67)
História familiar de DMI (Sim vs. Não)	0,99 (0,73-1,33)	0,933	---	---	---	---	1,15 (0,77-1,71)	0,488	2,79 (0,91-8,58)
Hábitos tabágicos (Fumadores e ex-fumadores vs. Não fumadores)	1,22 (0,99-1,49)	0,060	0,89 (0,44-1,81)	0,745	---	---	0,85 (0,68-1,07)	0,171	0,78 (0,37-1,65)
HTA (Sim vs. Não)	1,25 (1,06-1,48)	<b>0,008</b>	1,79 (1,01-3,17)	<b>0,047</b>	0,264	0,57 (0,21-1,54)	1,16 (0,94-1,43)	0,162	3,12 (1,30-7,48)
Diabetes (Sim vs. Não)	1,04 (0,86-1,26)	0,666	2,14 (1,26-3,65)	<b>0,005</b>	<b>0,046</b>	2,60 (1,02-6,63)	0,94 (0,75-1,19)	0,626	1,75 (0,91-3,35)
IMC	0,98(0,96-1,00)	<b>0,033</b>	1,00 (0,94-1,06)	0,902	0,658	1,02 (0,93-1,13)	0,98 (0,96-1,00)	0,091	0,98 (0,91-1,06)
Unidade de saúde (Vila interior vs. costeira)	2,44 (2,05-2,90)	<b>&lt;0,001</b>	2,13 (1,24-3,66)	<b>0,006</b>	---	---	---	---	---

Para todas as covariáveis nominais, os parêntesis incluem as categorias consideradas – a última mencionada representa o termo de referência. Para a DMI tardia, na vila costeira, a história familiar de DMI não foi considerada dado o pequeno número de respostas obtido e os hábitos tabágicos não foram igualmente considerados dado o pequeno número de fumadores e ex-fumadores. CI – intervalo de confiança; vs - versus. Os valores de p significativos estão assinalados a bold.

**Tabela 4.8.** Análise multivariada para a DMI precoce e tardia, por subpopulação; Coimbra Eye Study, Portugal

Covariáveis	População total (n=5996)			Vila costeira (n=2975)			Vila interior (n=3021)		
	DMI precoce OR (95% CI)	p	DMI tardia OR (95% CI)	DMI precoce OR (95% CI)	p	DMI tardia OR (95% CI)	DMI precoce OR (95% CI)	p	DMI tardia OR (95% CI)
Idade (estratificada em 10 anos)	1,35 (1,23-1,49)	<b>&lt;0,001</b>	3,01 (2,22-4,08)	1,44 (1,22-1,69)	<b>&lt;0,001</b>	2,27 (1,37-3,74)	1,32 (1,17-1,48)	<b>&lt;0,001</b>	3,30 (2,24-4,85)
Género (Homem vs. Mulher)	1,03 (0,85-1,24)	0,793	1,06 (0,58-1,92)	1,12 (0,83-1,51)	0,474	1,15 (0,47-2,85)	0,98 (0,77-1,24)	0,845	0,91 (0,40-2,05)
História familiar de DMI (Sim vs. Não)	1,07 (0,79-1,45)	0,658	---	0,99 (0,62-1,57)	0,966	---	1,17 (0,78-1,74)	0,454	3,03 (0,96-9,61)
Hábitos tabágicos (Fumadores e ex-fumadores vs. Não fumadores)	0,96 (0,76-1,23)	0,768	0,89 (0,39-2,07)	1,37 (0,80-2,34)	0,252	---	0,93 (0,70-1,22)	0,580	1,15 (0,44-2,97)
HTA (Sim vs. Não)	1,02 (0,85-1,22)	0,803	0,92 (0,50-1,71)	0,94 (0,70-1,27)	0,693	0,40 (0,14-1,11)	1,08 (0,86-1,36)	0,492	1,65 (0,66-4,14)
Diabetes (Sim vs. Não)	0,92 (0,75-1,13)	0,417	1,67 (0,95-2,91)	0,92 (0,63-1,36)	0,689	2,34 (0,87-6,25)	0,92 (0,73-1,17)	0,488	1,38 (0,70-2,71)
IMC	0,98 (0,96-1,00)	0,111	1,01 (0,95-1,08)	0,98 (0,95-1,02)	0,299	1,04 (0,94-1,15)	0,98 (0,96-1,01)	0,211	1,00 (0,92-1,09)
Unidade de saúde (Vila interior vs. costeira)	2,57 (2,12-3,12)	<b>&lt;0,001</b>	2,06 (1,07-3,95)	---	---	---	---	---	---

Para todas as covariáveis nominais, os parêntesis incluem as categorias consideradas – a última mencionada representa o termo de referência. Para a DMI tardia, na vila costeira, a história familiar de DMI não foi considerada dado o pequeno número de respostas obtido e os hábitos tabágicos não foram igualmente considerados dado o pequeno número de fumadores e ex-fumadores. CI – intervalo de confiança; vs - versus. Os valores de p significativos estão assinalados a bold.

#### **4.4.3.1. DMI precoce**

A análise univariada demonstrou que a idade foi o único fator de risco significativo associado à DMI precoce, quer na população do interior como na população da vila costeira. A análise multivariada confirmou que, mesmo após ajuste para eventuais confundidores, a idade manteve-se como o único fator de risco preditivo da DMI precoce (OR=1,44; 95% CI: 1,22-1,69;  $p<0,001$  e OR=1,32; 95% CI: 1,17-1,49;  $p<0,001$ ), respetivamente para cada uma das populações.

Considerando a totalidade da população, a análise univariada mostrou que, para além da idade, o IMC, a HTA e a origem geográfica da população de estudo, estavam também associados, de forma significativa, com a forma precoce da doença. Porém, no modelo multivariado da análise verificou-se que, após controlo dos potenciais fatores de confusão, apenas a idade (OR=1,35; 95% CI: 1,23-1,99;  $p<0,001$ ) e a localização da unidade de saúde, se mostraram significativamente relacionados com a prevalência desta forma de DMI. Os participantes oriundos da unidade de saúde da vila do interior (Lousã) apresentaram um significativamente maior OR para a DMI precoce do que os provenientes da unidade local de saúde da vila costeira (OR=2,57; 95% CI: 2,12-3,12;  $p<0,001$ ).

#### **4.4.3.2. DMI tardia**

De forma semelhante ao exposto para a DMI precoce, a análise univariada demonstrou que a idade está significativamente associada à DMI tardia em ambas as populações. Na vila costeira, a história de diabetes atingiu também significado estatístico, assim como a história de HTA na população do interior. Porém, na análise multivariada, verificou-se que, para ambas as populações, a idade constituiu o único preditor independente significativo para esta forma de doença avançada. Na vila costeira e controlando para as restantes covariáveis, por cada década de incremento de idade, o OR para a DMI tardia aumentou 2,27 (95% CI: 1,37-3,74;  $p<0,001$ ). Para a vila do interior esse valor foi de 3,30 (95% CI: 2,24-4,85;  $p<0,001$ ).

A análise univariada da população conjunta revelou que idade, diabetes, HTA e localização da unidade de saúde, constituíram significativas associações com a prevalência de DMI tardia. Após controlo dos potenciais confundidores, apenas a idade (OR=3,01; 95% CI: 2,22-4,08;  $p<0,001$ ) e a localização da unidade de saúde (OR=2,06; 95% CI: 1,07-3,95;  $p=0,029$ ) provaram ser fatores preditivos independentes e significativos na ocorrência desta forma da doença.

Considerando que em todos os participantes da população da vila costeira com a forma tardia da doença, não havia história de hábitos tabágicos presentes ou passados, esta variável não foi incluída no modelo de análise multivariada, para referida população.

#### 4.4.4. População do estudo nutricional e de estilos de vida

Do grupo populacional da Lousã inicialmente incluído, 1000 indivíduos foram convidados a participar, e destes, 883 completaram o protocolo instituído. Tal como é possível observar na tabela 4.9., a nossa amostra incluiu 449 (50,85%) com DMI precoce e 434 (49,15%) sem DMI. Os dois grupos de comparação da nossa amostra, com e sem DMI, não diferiram de forma significativa, em termos de distribuição por sexo e idade, nível educacional, IMC ou perímetro abdominal. As comorbilidades, nomeadamente a diabetes, HTA e dislipidemia, apresentaram também uma distribuição semelhante nos dois grupos. Considerando os hábitos tabágicos, a prevalência de fumadores e ex-fumadores, assim como, a carga tabágica calculada, não diferiu entre grupos. A prática de exercício físico auto-reportada, e de qualquer tipo, foi significativamente menos frequente no grupo com DMI (24,65% versus 32,29%, OR=0,69 [95% CI: 0,51-0,92]; p=0,01). Esta diferença manteve-se significativa mesmo após ajuste para potenciais confundidores (idade, IMC, hábitos tabágicos e consumo de fruta) num modelo de regressão logística para análise multivariada (OR=0,69 [95% CI: 0,51-0,93]; p=0,02).

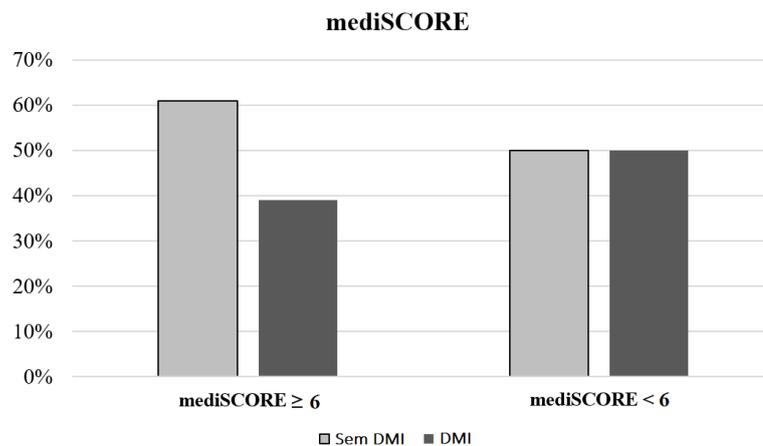
**Tabela 4.9.** Caracterização da amostra populacional (n=883) incluída no estudo nutricional do *Coimbra Eye Study* – características demográficas, nível educacional, biometria, estilo de vida e comorbilidades

	Sem DMI (n=434)	DMI (n=449)	p <sup>a</sup>
<b>Demografia</b>			
Idade, média±SD	69,0 ± 7,5	69,7 ± 7,9	0,172
Homens, n (%)	198 (44,1)	187 (43,1)	0,762
<b>Educação</b>			
Anos de educação, média±SD	5,1 ± 3,3	4,8 ± 3,1	0,190
<b>Biometria</b>			
IMC, média±SD	28,4 ± 4,2	28,3 ± 4,4	0,078
Perímetro abdominal, média±SD	98,5 ± 14,0	98,2 ± 14,5	0,744
<b>Estilo de vida</b>			
Fumador ou ex-fumador, n (%)	122 (27,2)	106 (24,5)	0,361
Carga tabágica – maços/ano <sup>b</sup> , média±SD	9,8 ± 23,6	7,8 ± 20,5	0,195
Atividade física, n (%)	145 (32,3)	107 (24,7)	<b>0,012*</b>
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes, n (%)	106 (23,6)	101 (23,3)	0,906
HTA, n (%)	297 (49,2)	307 (50,8)	0,142
Dislipidemia, n (%)	248 (55,2)	238 (54,8)	0,901

<sup>a</sup> o valor de p representa o resultado da comparação entre os dois grupos, usando o teste do Chi-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e o teste T de *student* para variáveis contínuas. <sup>b</sup> Média de consumo tabágico em maços/ano; os não fumadores foram considerados como tendo um consumo de 0 maços/anos. \* representa os valores estatisticamente significativos (p<0,05). n – número; SD – desvio padrão.

#### 4.4.5. Avaliação da adesão à dieta Mediterrânica (mediSCORE) e grupos alimentares específicos

A alta adesão à dieta Mediterrânica (*cut-off* mediSCORE  $\geq 6$ ) parece estar associada a uma redução da prevalência de DMI na nossa amostra (Figura 4.4), quase atingindo significância estatística [39,29% *versus* 59,18%, OR=0,64 [95% CI: 0,41-1,01];  $p=0,057$ ). Considerando a influência da idade, do sexo e o do consumo calórico, obteve-se um OR ajustado de 0,66 [95% CI: 0,41-1,04];  $p=0,061$ , suportando a direção deste achado. Adicionalmente, e considerando os grupos alimentares individuais que constituem o mediSCORE (Tabela 4.10), o consumo de fruta acima da mediana ajustada ao sexo foi superior no grupo sem DMI (54,5% *versus* 45,5%;  $p=0,029$ ).



**Figura 4.4.** Distribuição da adesão à dieta Mediterrânica (mediSCORE), utilizando como *cut-off* a alta adesão à dieta (mediSCORE  $\geq 6$ ).

**Tabela 4.10.** Percentagem de indivíduos com consumo de grupos de alimentos benéficos (verduras, legumes, frutas, cereais, peixe, proporção de lipídios monoinsaturados e saturados e consumo moderado de álcool) e de grupos de alimentos prejudiciais (carne e produtos lácteos) acima e abaixo da mediana, tendo em conta o sexo; *Coimbra Eye Study*, Portugal

Grupos mediSCORE	Sem DMI	DMI	P <sup>a</sup>
1. Vegetais (%)	51,5	49,1	0,400
2. Legumes (%)	50,2	49,8	0,711
3. Frutas (%)	<b>54,5</b>	<b>45,5</b>	<b>0,029*</b>
4. Cereais (%)	50,5	49,6	0,813
5. Peixe (%)	51,2	48,8	0,815
6. Carne (%)	52,0	48,1	0,519
7. Laticínios (%)	49,6	50,5	0,440
8. Álcool (%)	47,9	49,2	0,173
9. Rácio entre lipídios monoinsaturados e saturados (%)	50,9	49,1	0,267

<sup>a</sup> valor p para comparação entre grupos usando o teste do Chi-quadrado de Pearson. \* representa os valores estatisticamente significativos ( $p<0,05$ ).

#### 4.4.6. Análise exploratória de micronutrientes

Foi conduzida uma análise exploratória com o intuito de avaliar o impacto da composição da dieta dos indivíduos avaliados, em termos de micronutrientes, e a frequência de DMI, utilizando o *software Food Processor Plus*. Os consumos foram comparados entre tercís, abaixo do percentil 33 e acima do 66, no sentido de definir consumo baixo e alto de micronutrientes, respetivamente. Encontrámos um significativo maior consumo de cafeína, fibras, betacarotenos, e de vitaminas E e C no grupo sem DMI (Tabela 4.11). Não se encontraram diferenças, considerando o consumo de gorduras monoinsaturadas, ácidos gordos ómega-3 e ómega-6, zinco e álcool.

**Tabela 4.11.** Percentagem de indivíduos com consumo de micronutrientes acima do segundo tercil em comparação com o primeiro tercil; *Coimbra Eye Study*, Portugal

Nutriente	Sem DMI	DMI	p <sup>a</sup>
Cafeína	56.7	43.3	0.029*
Fibras	56.1	43.9	0.023*
Betacaroteno	57.8	42.2	0.002*
Vitaminas			
Vitamina C	54.1	45.9	0.037*
Vitamina E	57.8	42.2	0.019*

Somente comparações significativas são apresentados. Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao consumo de gorduras monoinsaturadas, ácidos gordos ómega-3 e ómega-6, de zinco ou de álcool.

<sup>a</sup> valor p para comparação entre grupos usando o teste do Chi-quadrado de Pearson. \* assinala os valores estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ). Estes resultados mantiveram-se significativos após a aplicação do procedimento Benjamini-Hochberg para controlar falsas descobertas, usando uma taxa de deteção de 0,10.

#### 4.5. Discussão

A palavra “epidemiologia” significa etimologicamente o estudo que afeta a população (*epi* = sobre, *demio* = povo e *logos* = estudo) e foi pela primeira vez definida por Last como o “estudo da distribuição e dos determinantes de estados ou eventos relacionados com a saúde, em populações específicas e sua aplicação na prevenção e controlo dos problemas de saúde” [Last, 2001]. A primordial definição evidencia, desde logo, que esta ciência médica se debruça sobre a incapacidade ou doença, mas que também se preocupa com a melhoria dos indicadores de saúde e as intervenções que podem ser feitas para a sua promoção. A Epidemiologia consiste, assim, numa ferramenta básica que dispomos para melhorar a saúde coletiva e que tem como principais objetivos estudar a frequência, distribuição e determinantes dos problemas de saúde em populações humanas, tendo em vista a obtenção de evidência para a decisão em saúde pública.

O envelhecimento da população, o ritmo de urbanização e as drásticas mudanças no estilo de vida, como a ausência de atividade física, a alimentação desequilibrada e o tabagismo, são os principais responsáveis pela importância das doenças crónicas na maioria dos países desenvolvidos e que cada vez mais intensamente afetam os países de baixo rendimento [Mathers and Loncar, 2006]. A atual situação inerente a este tipo de doenças exige uma avaliação profunda dos fatores que determinam a saúde e das respostas mais adequadas e efetivas que devem ser dadas pelos serviços responsáveis.

A cegueira e o défice visual moderado a grave são condições com consequências humanas individuais e repercussões socioeconómicas em todas as sociedades. A perda de visão conduz a uma deterioração significativa na qualidade de vida do indivíduo afetado [McKean-Cowdin *et al.*, 2010; Seland *et al.*, 2011], condiciona a execução de tarefas diárias, provoca dependência social [Daien *et al.*, 2014; Lam *et al.*, 2013], agrava a tendência para estados depressivos [Carriere *et al.*, 2013; Lamoureux *et al.*, 2009] e aumenta o risco de quedas e condições de morbilidade associadas [Patino *et al.*, 2010; Yip *et al.*, 2014]. Por outro lado, a limitação da capacidade produtiva, o tratamento, reabilitação e acompanhamento do indivíduo cego constituem fatores com repercussões económicas significativas a nível individual, familiar e social, com custos diretos nos sistemas de saúde e indiretos, por perda da produtividade e do bem-estar individual, assim como pela carência de cuidados especiais. Uma estimativa mundial relativa ao impacto económico do défice visual aponta para uma despesa anual de 563 biliões de dólares Americanos, na Europa [Gordois *et al.*, 2012].

Nos últimos 20 anos, múltiplos estudos populacionais a nível mundial reportaram condições relacionadas com a idade, tais como a catarata, o glaucoma, a degenerescência macular e a retinopatia diabética, assim como os defeitos de refração não corrigidos, como as principais causas de cegueira e de défice visual [Congdon *et al.*, 2004; Klaver *et al.*, 1998; Pascolini and Mariotti, 2012; Taylor *et al.*, 2005]. A meta-análise realizada pelo *Vision Loss Expert Group* do *Global Burden of Disease, Risk Factors and Injury Study, 2010* [Bourne *et al.*, 2013] objetivou uma redução da prevalência ajustada à idade, de cegueira e défice visual moderado a grave, ao longo de 20 anos. Porém, considerando que globalmente 65% dos indivíduos com défice visual e 80% dos que são vítimas de cegueira têm 50 ou mais anos [Pascolini and Mariotti, 2012], a não ser que sejam tomadas medidas terapêuticas e preventivas adequadas, o crescimento e envelhecimento populacional projetado, conduzirão a um incremento da prevalência de défice visual e condições de morbilidade associadas.

A mesma análise permitiu estimar as principais causas de cegueira e de défice visual de uma forma global e por região geográfica. As principais causas de cegueira reportadas a nível global, em 2010, foram a catarata (33%), os defeitos de refração não corrigidos (21%) e a degenerescência macular (7%). No que concerne à perda visual moderada a grave, em primeiro lugar surge o defeito de refração não corrigido (53%), seguido da catarata (18%) e da degenerescência macular (3%). As causas de cegueira variaram de forma significativa entre as diferentes regiões geográficas consideradas. A catarata foi responsável por apenas 15% dos

casos de cegueira nos países desenvolvidos, subindo para 40% nas regiões do sul e sudeste Asiático e Oceânia. A degenerescência macular foi responsável por mais de 15% das causas de cegueira nas regiões com alto índice de desenvolvimento, no sul da América Latina e na Europa central e de leste. A maior proporção de cegueira causada pelo glaucoma foi reportada na América Latina tropical (15,5%) e pelo tracoma no continente Africano, nas regiões subsaarianas, onde os valores reportados variaram entre 3,6% na região oeste e 8,1% na região este [Bourne *et al.*, 2013].

Desde 1999 que uma das prioridades da OMS, em conjunto com a *International Agency for the Prevention of Blindness*, tem sido a prevenção da cegueira e do défice visual, através da criação do denominado programa *VISION2020 – the Right to Sight* [World Health Organization, 2007] e que tem como objetivo principal estruturar planos de ação globais na prevenção destes problemas, no período de 2014-2019 [World Health Organization, 2013]. Na realidade, em virtude da evolução diagnóstica e terapêutica, muitas das condições que potencialmente conduzem à cegueira podem não só ser evitadas, como adequada e atempadamente tratadas.

Tendo em consideração a responsabilidade da DMI como causa de cegueira e défice visual nos países com maior índice de desenvolvimento económico e, particularmente nos indivíduos com mais de 55 anos, múltiplos estudos populacionais têm sido conduzidos nesta área, nas últimas décadas, na América do Norte, Europa, Austrália [Tomany *et al.*, 2004b] e, mais recentemente, em diversos países Asiáticos [Jonas *et al.*, 2014; Pascolini *et al.*, 2004]. Para além das medidas de ocorrência da doença tem sido avaliada a importância e força de associação com variados fatores de risco genéticos, individuais, ambientais e comportamentais, entre outros.

O primeiro passo do processo epidemiológico consiste em medir a ocorrência de doença nas populações, sendo a incidência e a prevalência as principais formas de obter essas medidas. A prevalência refere-se ao número total de casos encontrados numa população num determinado momento. A taxa de prevalência de uma doença calcula-se dividindo o número de pessoas com a doença pela população em risco, ou seja, todas as pessoas suscetíveis a determinada patologia ou condição, e é frequentemente expressa como casos por 100 (%) ou por 1000 (‰) pessoas. A incidência indica o número de casos novos ocorridos num determinado período de tempo numa população específica. A incidência cumulativa consiste na forma mais simples de medir a ocorrência de uma doença e calcula-se dividindo o número de pessoas que desenvolveram a doença num determinado período, pelo número de indivíduos sem a doença, e por isso em risco, no início do período avaliado. Do ponto de vista estatístico, esta medida de ocorrência de doença refere-se à probabilidade ou risco de um indivíduo da população vir a desenvolver a doença durante o período de tempo em questão, e também se expressa habitualmente em termos percentuais ou permilagem.

Em Portugal não havia, até ao momento da realização do *Coimbra Eye Study*, qualquer estudo de prevalência na área da DMI que permitisse aferir a realidade da população, no que diz respeito a esta patologia relacionada com a idade, sendo a estimativa do número de indivíduos afetados por esta doença obtida a partir da extrapolação de valores determinados em outros estudos populacionais de referência. Por outro lado, os dados epidemiológicos relativos à prevalência e fatores de risco associados à DMI nos países do sul da Europa resumiam-se a estudos como o *Thessaloniki Eye Study*, na Grécia [Topouzis *et al.*, 2006], o *Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Italy* (PAMDI) em Itália [Piermarocchi *et al.*, 2011] e um estudo de prevalência em Espanha desenvolvido pelo *Spanish Eyes Epidemiological Study Group* [Spanish Eyes Epidemiological Study, 2011]. O EUREYE incluiu participantes de sete países europeus dentre os quais três do sul da Europa: Espanha, Itália e Grécia [Augood *et al.*, 2006]. Tendo em conta que a maioria destes estudos incluiu um pequeno número de participantes e reconhecendo as suas importantes especificidades, decidimos conduzir o presente estudo.

Considerando que as medidas de prevalência são úteis na avaliação das necessidades em saúde, quer curativas como preventivas, assim como no planeamento dos serviços de saúde, o primordial objetivo do *Coimbra Eye Study* [Cachulo *et al.*, 2016; Cachulo *et al.*, 2015] consistiu na obtenção de uma estimativa de prevalência de DMI precoce e tardia, ajustada à idade e sexo, numa população portuguesa da região centro do país. Consistiu num estudo analítico de corte transversal no qual se analisaram também as possíveis associações entre exposição e efeito, sendo as medidas de ambos efetuadas no mesmo momento. Tratou-se de um estudo de prevalência, não prospetivo mas em que os propósitos claros, o questionário completo e bem elaborado, a amostra de tamanho apropriado e uma boa taxa de resposta permitiram a obtenção de uma estimativa de prevalência para as formas precoce e tardia de DMI, ajustada à idade e ao sexo, assim como a avaliação de potenciais fatores de risco e força de associação a cada uma dessas formas da doença. As grandes vantagens de um estudo prospetivo, conduzido como foi o *Coimbra Eye Study* são, ser exequível na prática, ser economicamente viável quando as verbas disponíveis são escassas e dar informação útil, que pode no futuro servir de base para estudos prospetivos em amostras menores e seguimentos mais curtos. O facto de ser um estudo transversal não lhe confere fraqueza, por ser o primeiro estudo de prevalência da DMI em Portugal. Porém, sabemos que pode retirar alguma força à questão dos fatores de risco associados, que foram explorados como objetivo secundário.

Consideramos também que a determinação das estimativas de DMI precoce e tardia, assim como a avaliação simultânea de possíveis fatores de risco e aspetos relacionados com estilos de vida e hábitos nutricionais, em duas populações com localização geograficamente diferente, permitirão perceber se as especificidades ambientais regionais terão algum impacto na prevalência desta patologia.

Com este trabalho conseguimos obter a primeira estimativa de prevalência da DMI numa população portuguesa com 55 anos ou mais, oriunda da região centro do país. Considerando a população portuguesa nesta faixa etária, a prevalência de qualquer forma de DMI, ajustada ao sexo e à idade foi de 12,48% (95% CI: 11,61%-13,33%), com as formas tardias responsáveis por 1,16% (95% CI: 0,85%-1,46%) dos casos. A DMI-NV e AG foram respetivamente responsáveis por 0,55% (95% CI: 0,36%-0,75%) e 0,61% (95% CI: 0,37%-0,84%) dos casos. Extrapolando os dados obtidos, relativos às taxas de prevalência para a DMI no *Coimbra Eye Study*, para a população portuguesa com  $\geq 55$  anos, foi possível estimar que 398 611 indivíduos nesta faixa etária apresentam sinais fundoscópicos de qualquer uma das formas de DMI e que destes 37 050 apresentam uma forma tardia da doença, sendo a forma de DMI-NV e de AG responsáveis por 17 567 e 19 483 casos, respetivamente. Foi também possível observar que a taxa de prevalência de DMI precoce e tardia foi superior na vila do interior (15,39% e 1,29%, respetivamente) relativamente à vila costeira (6,99% e 0,67%, respetivamente, com  $p < 0,001$  em ambos os casos). Adicionalmente, a nossa análise multivariada revelou que o local de inclusão dos participantes, assim como a idade foram os únicos fatores preditivos independentes para a DMI, considerando a população global. A análise das duas subpopulações identificou a idade como o único fator preditivo significativo para as formas precoce e tardia da doença.

Uma amostra populacional de tamanho adequado refere-se ao número de respondedores necessário para que os resultados obtidos sejam precisos e confiáveis, sabendo que ao aumentar o tamanho da amostra se diminui a possibilidade de erro. O tamanho da amostra deve ser estabelecido tendo em conta aspetos como o universo de estudo, o nível de confiança estabelecido, o erro permitido e a proporção em que a característica foco da pesquisa se manifesta na população [Fink, 1995]. No sentido de determinar o tamanho ideal da nossa amostra, baseámo-nos nos resultados do EUREYE obtidos em 2006 e verificámos que, para detetar uma prevalência de DMI tardia em Portugal de 3,3% com um intervalo de confiança de 95%, e considerando um erro permitido de 5%, seria necessária uma amostra de pelo menos 5000 indivíduos [Cochran, 1963]. Partindo desta premissa, na primeira fase de recrutamento deste estudo populacional de corte transversal foram incluídos 2795 indivíduos com 55 ou mais anos de idade, oriundos de uma população costeira da região centro do país (Mira). Considerando que o principal objetivo do estudo consistiu em determinar taxas de prevalência para as formas precoce e tardia da doença, ajustadas à idade e ao sexo, numa amostra mais alargada, adicionámos à nossa estimativa de prevalência inicial os dados de uma segunda amostra populacional, agora do interior do país (Lousã), semelhante à primeira em termos de dimensão, distribuição etária e por sexo.

Os principais aspetos a ter em consideração, por forma a obter uma amostra adequada e representativa da população original, é a definição clara dos objetivos do estudo e dos critérios que serão usados para selecionar as unidades que irão compor essa amostra [Fink, 1995]. De acordo com a técnica usada, o tipo de amostra pode ser aleatória ou

probabilística, semi-probabilística ou não-probabilística ou de conveniência [Vieira, 2008]. No caso da nossa primeira população, a amostra obtida foi do tipo probabilística simples na qual todos os elementos da população de Mira com 55 anos ou mais tiveram a mesma probabilidade de ser selecionados. Este tipo de amostra resulta habitualmente numa amostra representativa da população original. Por outro lado, relativamente à segunda população a amostra foi obtida obedecendo a determinados critérios, sem que todos os elementos da população tivessem as mesmas oportunidades de seleção. A amostra obtida nesta segunda população foi do tipo semi-probabilística por quotas e constituída por um determinado número de unidades retiradas da população, segundo quotas estabelecidas de acordo com a distribuição por faixa etária e sexo desses elementos na primeira população analisada. A ideia de quota é semelhante à de estrato, com a diferença básica que, no caso das quotas, a amostra é selecionada por julgamento e posteriormente confirmam-se as características das unidades amostradas. Apesar das suas limitações e de se correr o risco de os resultados obtidos não serem generalizáveis, este tipo de amostra pode ser conveniente, por exemplo quando existe restrição no orçamento da pesquisa [Fink, 1995]. Não obstante a estratégia de recrutamento ter sido diferente para as duas subpopulações, o objetivo primordial de comparar amostras semelhantes, em termos dimensionais e de distribuição etária e sexo, foi alcançado. Para além disso, a representatividade das duas amostras, para a idade e sexo, relativamente às populações originais, foi objetivada através da comparação com os dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística em 2011 [Instituto Nacional de Estatística, 2011], exceto para o grupo etário  $\geq 75$  anos, no qual foi incluído um menor número de indivíduos, considerando homens e mulheres. Por essa razão, a análise dos dados foi ajustada para o sexo e idade.

Em estudos de prevalência e incidência, uma das formas de evitar viés de seleção seria obter taxas de resposta da ordem dos 100%. Em estudos epidemiológicos, particularmente nos que envolvem indivíduos de idade avançada e muitas vezes com comorbidades várias que reduzem a sua probabilidade de participação, a obtenção de taxas de resposta a rondar esse valor é improvável. A taxa de resposta dos participantes, neste estudo, variou entre 60,5% na população do interior e 69,1% na população costeira, correspondendo a um valor de 64,5% para a população globalmente considerada. Este valor, apesar de inferior aos cerca de 80% reportados por outros grupos, como o de Klein *et al.* [Klein *et al.*, 1992a; Klein *et al.*, 1992b], Mitchell *et al.* [Mitchell *et al.*, 1995] e Vingerling *et al.* [Vingerling *et al.*, 1995b], é superior ao objetivado no EUREYE [Augood *et al.*, 2006], onde a taxa de resposta foi de apenas 45%. Objetivou-se uma taxa de participação inferior nos participantes pertencentes às faixas etárias mais elevadas, o que vem corroborar dados prévios na literatura [Augood *et al.*, 2006]. Salienta-se também o facto da taxa de resposta dos participantes da população do interior ter sido inferior à da população costeira, o que pode estar relacionado com a diferente estratégia de recrutamento utilizada. A segunda amostra foi selecionada com o objetivo de assemelhar-se à primeira, pelo que não foram

contactados todos os indivíduos na faixa etária alvo, terminando-se o recrutamento assim que o objetivo foi alcançado. Reconhecemos que este tipo de seleção poderá ter condicionado uma menor taxa de participação, assim como um eventual enviesamento de seleção. Porém, no final da obtenção da segunda amostra, confirmámos a sua representatividade em relação à população inicial e sua semelhança, em termos de distribuição etária e por sexo, relativamente à primeira.

Variados esquemas de classificação, de *grading* das lesões de DMI e de escalas de gravidade para a doença têm sido desenvolvidos no sentido de disponibilizar, com fins clínicos e investigacionais, metodologias estandardizadas para o diagnóstico, avaliação e seguimento desta entidade clínica. A maioria destes sistemas baseia-se no *grading* manual ou semiautomático de imagens a cores do fundo ocular, obtidas através de métodos bem definidos e com base em protocolos estruturados para o efeito e onde, há já algum tempo, as imagens digitais vieram substituir os primordiais filmes fotográficos [Bird *et al.*, 1995; Danis *et al.*, 2013; Ferris *et al.*, 2005; Klein *et al.*, 1991a]. É consensual que não existe, até ao momento, uma definição precisa e universalmente aceite do que deve ser considerado o fenótipo de DMI precoce. No que concerne às formas tardias, existe muito mais consistência nas definições, quer para a forma de AG, quer para a DMI-NV [Ferris *et al.*, 2013; Klein *et al.*, 2014]. A importância da uniformização dos critérios de classificação prende-se com o facto de ser relevante definir escalas de gravidade para a história natural da doença que permitam, em grandes estudos populacionais de longa duração, avaliar de forma fiável taxas e fatores de risco oftalmológicos, ambientais e genéticos, importantes na progressão da doença.

A classificação internacional para a MRI e DMI (ICGS-ARM/AMD) [Bird *et al.*, 1995] é um dos sistemas universalmente difundido, particularmente nos estudos de origem Europeia, tendo por isso sido adotada a sua utilização no *Coimbra Eye Study*.

Um dos sistemas que permite com mais facilidade correlacionar o estadio da doença com o risco de progressão é o proposto pelo AREDS conduzido pelo NIH. Originalmente com nove níveis, a complexidade da sua utilização na prática clínica levou ao desenvolvimento de uma escala simplificada de três escalões de gravidade: 1) DMI precoce caracteriza-se pela presença de poucos (>5 e <20) *drusen* intermédios (63-124 $\mu$ m) ou alterações pigmentares; 2) DMI intermédia caracteriza-se pela presença de pelo menos 1 *drusen* grande ( $\geq$ 125 $\mu$ m), vários de tamanho intermédio (em média cerca de 20 ou mais com 100 $\mu$ m de diâmetro) ou AG sem envolvimento do centro da mácula; 3) DMI tardia ou avançada (DMI-NV e suas sequelas e/ou AG comprometendo o centro da mácula associada a *drusen*) [Ferris *et al.*, 2005]. Nos estadios precoces, o risco de perda visual aos cinco anos é reduzido e a doença é habitualmente assintomática; a identificação do estadio intermédio é importante, uma vez que o risco de progressão para as formas tardias varia entre 12% e 50% aos cinco anos, mas também porque será o estadio que mais beneficia com a alteração de hábitos e estilos de vida, como por exemplo a cessação dos hábitos tabágicos, a alteração dos hábitos alimentares ou a implementação de terapias antioxidantes.

O BDES já havia reportado que a presença de *drusen* moles indistintos, ou de anomalias pigmentares, acarretavam um risco acrescido de desenvolvimento de DMI tardia, aos dez anos, relativamente aos olhos que não apresentavam essas lesões (15,1% *versus* 0,4% e 20,0% *versus* 0,8%, respetivamente) [Klein *et al.*, 2002a]. Resultados concordantes foram reportados no RS no qual os olhos com menos de dez *drusen*  $\geq 125\mu\text{m}$  apresentaram um risco de AG de 2% e de DMI-NV de 1% aos cinco anos, subindo o risco de progressão para qualquer uma das formas tardias da doença, no mesmo tempo de seguimento, para 14% nos olhos com mais de dez *drusen* da mesma categoria de tamanho [van Leeuwen *et al.*, 2003c].

Mais recentemente, a classificação clínica para a DMI, desenvolvida pelo *Macular Research Classification Committee* [Ferris *et al.*, 2013], mostrou também que, os olhos sem *drusen* ou só com *drusen* pequenos (*drupelets*) apresentavam, aos 10 anos de seguimento, muito baixo risco de desenvolvimento das formas tardias da doença, assim como de aparecimento de *drusen* grandes. Com base nesta observação, essas alterações foram consideradas como uma consequência própria do envelhecimento e não como parte integrante da classificação de DMI. Por outro lado, a presença de *drusen* de tamanho intermédio (63-125 $\mu\text{m}$ ) em um ou ambos os olhos estava relacionada com um aumento do risco de desenvolvimento de DMI tardia, assim como de aparecimento de *drusen* grandes. Adicionalmente, a presença de *drusen* intermédios em ambos os olhos associou-se a um aumento de risco de progressão para as formas tardias, semelhante ao dos participantes com um fator de risco na escala de gravidade AREDS, o que faz corresponder a cada olho com um *drusen* intermédio um peso de 0,5. Observou-se também que o risco de desenvolvimento de *drusen* grandes, aos 5 anos, foi de 50% quando ambos os olhos apresentavam *drusen* intermédios, baixando para 25% se apenas um dos olhos tivesse essa alteração e para 5% na ausência de *drusen* ou na presença de apenas *drusen* pequenos. Com base nestes achados, nesta classificação, considera-se que a presença de *drusen* pequenos (*drupelets*) consiste numa característica própria do envelhecimento que deve ser distinguida das alterações de DMI precoce, sendo mínimo o risco que acarreta para o desenvolvimento de DMI tardia. DMI precoce e intermédia devem ser distinguidas, já que o risco de progressão para as formas avançadas é também distinto e maior para as lesões que caracterizam o estágio intermédio. Por outro lado, a identificação de anomalias pigmentares dentro dos 2 DA do centro da fóvea, quando associadas a pelo menos 1 *drusen* intermédio, acarreta um aumento do risco de DMI tardia, devendo estes olhos ser classificados no estágio de DMI precoce, mesmo quando estão ausentes *drusen* grandes ( $>125\mu\text{m}$ ).

Tendo em conta que os principais fenótipos de DMI precoce considerados de risco na progressão para as formas tardias da doença, consistem na presença de *drusen*  $\geq 125\mu\text{m}$  ou de *drusen*  $\geq 63\mu\text{m}$ , desde que associados a alterações pigmentares, foram estas as principais características que considerámos para definir como critério diagnóstico para a forma precoce de DMI, excluindo da definição a presença isolada de *drusen* moles distintos ( $\geq 63\mu\text{m}$ ), ou de alterações pigmentares na ausência de *drusen*.

Estes critérios classificativos e de estadiamento basearam-se em definições previamente utilizadas em estudos semelhantes, tais como o RS [Vingerling *et al.*, 1995b], o EUREYE [Augood *et al.*, 2006] e o BMES [Mitchell *et al.*, 1995]. No RS, por exemplo, foram definidos cinco estádios classificativos para a MRI (0 a 4) [van Leeuwen *et al.*, 2003c]; o estágio 0 foi definido pela ausência de qualquer sinal fundoscópico de MRI ou pela presença de *drusen* <63µm; o estágio 1 pela presença de *drusen* moles distintos isolados ou de anomalias pigmentares na ausência de *drusen* ≥63µm; o estágio 2 pela presença de *drusen* moles indistintos (≥125µm) ou reticulares isolados ou de *drusen* moles distintos (≥63µm) associados a anomalias pigmentares; o estágio 3 pela presença de *drusen* moles indistintos (≥125µm) e anomalias pigmentares e, finalmente, o estágio 4 caracterizado pela presença de DMI-NV ou AG. Foi com base neste sistema classificativo que estabelecemos os critérios de definição de DMI precoce e tardia no nosso estudo populacional, tendo excluído da definição de DMI precoce características como a presença de *drusen* pequenos (<63µm), moles distintos isolados (≥63µm), ou a presença de anomalias pigmentares na ausência de *drusen* ≥63µm e que consistem nos critérios classificativos dos estádios 0 e 1 do sistema utilizado no RS [van Leeuwen *et al.*, 2003c].

A nossa estimativa de prevalência de DMI revelou que 87,8% de todos os indivíduos incluídos no estudo não apresentavam qualquer sinal de DMI precoce ou tardia e, neste grupo definido como sem DMI, foram incluídos não só os que não apresentavam qualquer tipo de lesão fundoscópica relacionada com a idade, mas também os que apresentavam apenas *drusen* duros (<63µm) ou *drusen* moles distintos (≥63µm) na ausência de alterações pigmentares. A prevalência de DMI precoce observada, e cujo valor global foi de 11,2%, mostrou-se, na realidade, inferior ao reportado por outros grupos. O BDES nos EUA [Klein *et al.*, 1992b], o EUREYE na Europa [Augood *et al.*, 2006] e o VIP na Austrália [VanNewkirk *et al.*, 2000] reportaram respetivamente 14,1%, 12,6% e 15,1%. Também o *Tromso Eye Study* [Erke *et al.*, 2012] e o estudo PAMDI [Piermarocchi *et al.*, 2011] reportaram uma estimativa de prevalência para *drusen* ≥125µm, superior à obtida no nosso estudo e, respetivamente, 24,1% e 10,4%, contra os nossos 8,9%. Por outro lado, a nossa estimativa de prevalência foi superior à observada noutras coortes estudadas, como por exemplo a do BMES [Mitchell *et al.*, 1995], que reportou uma prevalência de DMI precoce de 5,8%. Relativamente ao RS no primeiro reporte relativo à estimativa de prevalência de DMI na população em estudo, não foi determinada uma taxa de prevalência para o estágio de DMI precoce, referindo-se as estimativas apenas ao tipo de lesões encontradas: *drusen* ≥63µm em número superior ou igual a dez e anomalias pigmentares de hipo e hiperpigmentação foram reportados em 7,5% e 7,2% da população, respetivamente [Vingerling *et al.*, 1995b].

As diferenças nas estimativas de prevalência, para os fenótipos de DMI precoce encontradas entre os vários estudos, podem ser justificadas por uma série de fatores relacionados com o próprio desenho do estudo, as metodologias de recrutamento dos participantes, as taxas de participação, os sistemas classificativos e de estadiamento

utilizados, ou por uma real e objetiva diferença populacional. Considerando a inexistência de um consenso universal que condiciona uma comparação adequada das estimativas de prevalência para a DMI, entre os vários estudos epidemiológicos existentes, particularmente no que respeita às formas precoces da doença, no nosso estudo, e tendo em conta o sistema classificativo e de estadiamento aplicado, as comparações mais acuradas incluem os BMES [Mitchell *et al.*, 1995], o RS [Vingerling *et al.*, 1995b] e o EUREYE [Augood *et al.*, 2006]. Considerando que no BDES [Klein *et al.*, 1992b] se definiu qualquer tipo de *drusen*, de qualquer tamanho, associado a alterações pigmentares, como sinal de DMI precoce, a comparação da nossa estimativa de prevalência desta forma da doença com a obtida naquele estudo é, certamente, menos credível.

Tendo em conta todos os fatores que podem influenciar as diferenças encontradas nas estimativas de prevalência de DMI precoce entre os vários estudos existentes, o Consórcio dos Três Continentes para a DMI foi criado com o intuito de levar a cabo uma harmonização dos fenótipos da DMI, essencial para projetos investigacionais conjuntos [Klein *et al.*, 2014]. Através da definição de limites comuns para as lesões de DMI, transversais aos quatro estudos incluídos (BDES, RS, BMES e LALES), foi possível estabelecer uma nova escala de gravidade para a DMI, um pouco diferentes das previamente usadas para o mesmo efeito, mas em que as estimativas de prevalência para a DMI precoce foram mais fielmente comparáveis. Aplicando a nova escala de gravidade, as prevalências de DMI precoce, ajustadas à idade e ao sexo, passaram de 18,7% para 20,3% no BDES, de 4,7% para 14,4% no BMES, de 14,4% para 15,8% no LALES e finalmente de 7,5% para 17,1% no RS, considerando em primeiro lugar as definições originais dos estudos e, em segundo, as definições propostas pelo consórcio. Apesar desta harmonização classificativa na definição das lesões de DMI ter reduzido as diferenças nas estimativas de prevalência entre os estudos, isso não alterou a estimativa da prevalência de lesões específicas. As discrepâncias nesta área podem advir da variabilidade sistemática na qualidade das imagens obtidas, no protocolo de *grading* ou nos procedimentos específicos instituídos, tais como a câmara utilizada para a obtenção das imagens, os *graders* e o número de *gradings*, não se excluindo porém, a possibilidade de uma verdadeira diferença entre os estudos, resultante de reais diferenças na prevalência das lesões. Por outro lado, a prevalência de DMI tardia, dada a consensualidade de definições nesta matéria, manteve-se inalterada. Apesar desta tentativa de harmonização ter reduzido a variabilidade entre os estudos e, por isso, poder aumentar a sua credibilidade em análises conjuntas de dados e determinar associações, não há até ao momento suporte investigacional que permita tirar conclusões sobre isso.

Relativamente às duas formas de DMI tardia, e ao contrário do que se passa para as formas precoces, as definições existentes são muito mais consensuais, o que torna as comparações entre os diferentes estudos muito mais fiáveis e de mais fácil interpretação. A prevalência global de DMI tardia observada na nossa coorte (0,98%) está de acordo com a maioria dos estudos reportados nos EUA, Europa e Austrália, assim como de alguns levados a

cabo em países de origem Asiática [Augood *et al.*, 2006; Klein *et al.*, 2006; Klein *et al.*, 1992b; Mitchell *et al.*, 1995; Oshima *et al.*, 2001; VanNewkirk *et al.*, 2000; Varma *et al.*, 2004; Vingerling *et al.*, 1995b].

Dados provenientes de vários estudos populacionais evidenciam a clara associação entre idade e as formas tardias da doença [Chakravarthy *et al.*, 2010]. O LALES reportou, na população latina, um OR de 0,3 (CI: 0,0-0,6) para os indivíduos entre os 60 e 69 anos, aumentando o risco para 8,5 (CI: 3,5-13,5) dentre os participantes com  $\geq 80$  anos. Resultados semelhantes foram encontrados no BMES, nos quais o OR para a DMI tardia subiu de 0,5 (CI: 0,1-0,8) nos participantes na faixa etária dos 60 aos 69 anos para 9,5 (CI: 6,2-1,8), no grupo etário com 80 ou mais anos. O BDES reportou um OR de 0,8 (CI: 0,3-1,3) nos indivíduos brancos com 60-69 anos de idade, atingindo o valor de 9,5 (CI: 6,2-12,8) nos participantes com  $\geq 80$  anos. Tal como esperado, na nossa população a prevalência de DMI tardia aumentou globalmente com a idade, subindo de 0,2% entre os 55 e 64 anos para 4,9% nos indivíduos com 85 anos ou mais. No que diz respeito à DMI-NV, a nossa estimativa de prevalência total foi de 0,52%, semelhante à reportada por exemplo no VIP (0,39%) [VanNewkirk *et al.*, 2000], mas inferior à da maioria das restantes coortes que reportaram valores variando entre 1,0% e 2,5% [Delcourt *et al.*, 2010; Erke *et al.*, 2012; Klein *et al.*, 1992b; Mitchell *et al.*, 1995; Topouzis *et al.*, 2006; Vingerling *et al.*, 1995b]. Também para esta forma de DMI tardia, a prevalência aumentou globalmente com a idade, excetuando o caso das mulheres, cuja maior taxa de prevalência foi detetada na faixa etária entre os 75 e 84 anos (1,7%). Outros estudos reportaram prevalências genericamente superiores e observaram a maior taxa nos indivíduos com 80 anos ou mais (11,6% no BMES; 8,8% no EUREYE e 9,8% no *Reykjavick Eye Study*) [Augood *et al.*, 2006; Jonasson *et al.*, 2011; Mitchell *et al.*, 1995]. No que diz respeito à AG, a nossa estimativa de prevalência para a população global foi de 0,47%, tendo aumentado de valores 0,09% na faixa etária entre os 55 e 64 anos para 3,5% no grupo com idade superior ou igual a 85 anos. Adicionalmente, e considerando as duas populações analisadas, verificámos uma relação inversa entre DMI-NV e AG. Na população costeira foi mais prevalente a forma NV (0,44% *versus* 0,24% para a AG), tendo sido verificado o oposto na população do interior (0,60% *versus* 0,70% para a AG). Outros estudos prévios já tinham observado dados controversos relativamente à relação entre as duas formas de DMI tardia. Apesar de, na maioria dos estudos, a DMI-NV representar cerca de 55 % dos casos de DMI tardia [Friedman *et al.*, 2004], nos países do norte da Europa, particularmente na Noruega e Islândia, a maioria dos estudos apontam para uma prevalência superior de AG [Bjornsson *et al.*, 2006; Jonasson *et al.*, 2003], o que pode ser explicado por fatores genéticos e ambientais como por exemplo os nutricionais.

Existem poucos dados relativos à prevalência da DMI em países com áreas costeiras, como acontece com o nosso. O *Reykjavick Eye Study* [Jonasson *et al.*, 2003], por exemplo, é um estudo Islandês que incluiu indivíduos com  $\geq 50$  anos e que reportou uma prevalência de DMI tardia consideravelmente superior à obtida na nossa população costeira. A AG e DMI-NV

foram identificadas em, respetivamente, 3,2% e 0,7% dos participantes, em contraste com os 0,24% e 0,44% observados na nossa coorte de indivíduos com idade  $\geq 55$  anos de idade. Uma das possíveis explicações para esta discrepância nas estimativas obtidas poderá residir nos padrões nutricionais distintos que caracterizam os dois países em questão. Apesar de a Islândia ser uma ilha, dispor de uma longa área costeira e colocar à disposição dos seus habitantes grandes quantidades de peixe e marisco para consumo diário, apenas cerca de 1% da área terrestre é cultivável. Consequentemente, o consumo de vegetais frescos e frutos para esta população poderá ser inferior ao da população portuguesa. Apesar de no presente estudo dispormos de dados relativos aos hábitos alimentares de apenas um subgrupo de participantes, o potencial efeito de fatores nutricionais, no desenvolvimento desta doença relacionada com a idade, tornou este tipo de investigação um dos principais objetivos do nosso projeto global.

A colisão de fatores ambientais com suscetibilidade genética condiciona o desenvolvimento e a progressão da doença, resultando em manifestações mais ou menos precoces, assim como em fenótipos de gravidade variável. O conhecimento da história natural da doença, a identificação dos seus subtipos, bem como a utilização de sistemas de classificação uniformes e apropriados [Bird *et al.*, 1995; Klein *et al.*, 1991a], têm permitido, de forma mais fidedigna, a comparação dos dados obtidos em diferentes estudos, para além da sua análise conjunta, aumentando a força potencial das associações estabelecidas. Porém, muitas vezes os dados obtidos destas análises são controversos e opostos, como consequência do enorme número de fatores de risco que, podendo estar em causa, são avaliados. Apesar da limitação destes estudos, é consensual a influência dos fatores genéticos, da idade e de fatores ambientais, como o tabagismo, no desenvolvimento e progressão da DMI.

No processo epidemiológico, o passo seguinte à medição da ocorrência de doença consiste na comparação dessas medidas entre dois ou mais grupos de pessoas cuja exposição a variados fatores tenha sido diferente. Qualitativamente, o indivíduo pode estar exposto, ou não, a um determinado fator em estudo que pode ser de risco ou protetor. Quantitativamente, a exposição pode variar em intensidade e duração. A quantidade de exposição ao fator em causa denomina-se “dose”. A comparação de ocorrência de doença nos expostos e não expostos permite calcular o risco resultante dessa exposição e essa comparação pode ser feita em termos absolutos ou relativos. Um dos métodos de comparação mais utilizado consiste na determinação do risco relativo, ou razão de riscos, resultando esta medida da relação entre a ocorrência de doença no grupo exposto e a ocorrência no grupo não exposto. A razão de riscos é usada para avaliar a probabilidade de uma associação representar uma relação de causalidade e constitui um bom indicador da força de associação, já que é expresso em relação a um grupo de referência, o não exposto.

Apesar de algumas doenças serem causadas unicamente por fatores genéticos, a maioria resulta da interação destes com fatores ambientais. O ambiente, neste contexto, é

definido de forma ampla, permitindo a inclusão de fatores químicos, biológicos, físicos, psicológicos, económicos e sociais, que possam influenciar a saúde. O comportamento e os estilos de vida são de grande importância nesta interação. Sabe-se hoje que a DMI é uma doença multifatorial na qual os fatores de risco genéticos e ambientais têm sido implicados. O tabagismo é o principal fator de risco modificável, e a idade, bem como a história familiar da doença, consistem em fatores não modificáveis consistentemente relacionados. Vários estudos têm descrito outros fatores que, podendo estar relacionados, têm demonstrado associação inconsistente. Considerando que as duas populações em estudo foram recrutadas em diferentes áreas geográficas de Portugal continental, foi também nosso objetivo explorar o papel de fatores de risco ambientais, nessa estimativa, e comparar as taxas de prevalência entre as duas populações demograficamente semelhantes.

A comparação das duas subpopulações revelou que, quer para a DMI precoce, como para as formas tardias, a estimativa de prevalência foi significativamente superior no grupo populacional da região do interior. Objetivámos uma prevalência DMI precoce e tardia de 6,99% e 0,67%, respetivamente, na região costeira e de 15,39% e 1,29% para a população do interior. Verificámos também que a percentagem de indivíduos com hábitos tabágicos (fumadores e ex-fumadores) neste subgrupo era mais elevada do que na população costeira: 6,69% *versus* 2,12% para os fumadores e 20,59% *versus* 4,77% para os ex-fumadores, respetivamente na população do interior e da área costeira ( $p < 0,001$  para ambas as condições). Adicionalmente, doenças sistémicas, como a HTA e a diabetes, foram observadas com mais frequência nos participantes do interior ( $p < 0,001$  também para ambas as condições).

Variados fatores de risco de desenvolvimento e progressão da doença têm sido investigados em diversos estudos populacionais, em que se incluem, para além dos genéticos, os demográficos, médicos, relacionados com os estilos e hábitos de vida, nutricionais, ambientais e os puramente oculares [Chakravarthy *et al.*, 2010; Swaroop *et al.*, 2009]. A associação entre exposição a fatores de risco e doença pode ser medida sob a forma de OR.

Considerando o conhecimento presente, quanto à natureza multifatorial da DMI e a relevância dos fatores de risco ambientais e comportamentais, considerámos a hipótese de diferenças encontradas entre as duas populações, no que concerne a potenciais fatores de risco, poderem explicar as diferenças observadas nas nossas estimativas de prevalência. Para tal, utilizámos um modelo de regressão logística, uma ferramenta muito útil e extensivamente usada em pesquisa epidemiológica, assumindo que as variáveis se influenciam uma às outras e que o valor de interesse é a variável dependente e os fatores identificados as variáveis independentes. Neste modelo, em que a variável dependente deriva da presença ou ausência de uma característica tipicamente representada por 0 ou 1, determina-se a razão de chances ou possibilidades (OR), comparando a possibilidade de ocorrência de um evento entre dois grupos, ajustada a vários fatores. Em investigação epidemiológica, o OR permite-nos relacionar a ocorrência de um evento ou doença entre indivíduos expostos e não expostos a

determinado fator de risco, consistindo, por isso, numa medida de associação entre uma exposição e uma condição.

O OR, razão de chances ou de possibilidades, é definida como a razão entre a probabilidade de um evento ocorrer num grupo e a probabilidade do mesmo evento ocorrer noutra grupo. Em saúde, e particularmente em investigação epidemiológica, o OR permite-nos relacionar a ocorrência de um evento ou doença entre indivíduos expostos e não expostos a determinado fator de risco ou condição. Da interpretação dos valores de OR devemos inferir que um  $OR=1$  nos indica que a exposição não afeta a possibilidade da condição; um  $OR>1$  indica que a exposição está associada a uma maior possibilidade da condição; e um  $OR<1$  indica que a exposição está associada a uma possibilidade menor de ocorrência da condição. O valor de OR deve vir sempre acompanhado do seu intervalo de confiança (CI, 95%) permitindo estimar o seu grau de precisão. Um CI grande indica um baixo grau de precisão e um CI menor, indica um maior grau de precisão. A presença de um OR diferente de 1 para uma determinada condição relativamente a uma exposição não significa necessariamente que essa associação seja estatisticamente significativa, pelo que deve ser calculado o valor de  $p$  para avaliar o significado estatístico dessa associação ( $p<0,05$ ).

A noção de “variável de confusão” ou “confundidor” deve ser considerada sempre que se deteta uma associação não causal entre uma determinada exposição e doença, sendo esta o resultado de uma terceira variável. A variável de confusão está causalmente relacionada com a doença em questão e também associada, de forma não causal, com a exposição alvo de estudo, mas não é uma variável intermediária na via de causalidade entre exposição e doença. Desta forma, o confundidor ocorre sempre que o efeito de duas exposições não é diferenciado, conduzindo à conclusão falsa de que o efeito é resultante de uma das variáveis e não da outra. Na delimitação de um estudo e análise dos seus dados, dispomos de alguns métodos que permitem controlar os potenciais fatores confundidores. Nos grandes estudos, a preferência vai para o controlo destes fatores na fase de análise dos dados, através da estratificação ou dos modelos de regressão. A estratificação dos possíveis fatores de confusão, apesar de ser uma possibilidade, pode tornar-se limitada em estudos de menor tamanho e também por não permitir um controlo simultâneo de vários fatores confundidores.

Em estudos epidemiológicos, como o presente, em que a idade deve ser considerada como um fator confundidor, por estar intimamente relacionado com a doença, a associação pode ser medida, por exemplo, em grupos de dez anos. Se o sexo for um fator possível de confusão, a associação deve ser estabelecida separadamente para homens e mulheres. Este tipo de estratificação em sexo e idade foi utilizado no presente estudo. Porém, as limitações deste método levam, muitas vezes, à utilização de modelos estatísticos multivariados na estimativa da força de associação entre exposição e doença com o controlo simultâneo de mais de uma variável de confusão. Este modelo foi utilizado para avaliar a força de associação

entre os potenciais fatores de risco e as formas precoce e tardia de DMI, no presente estudo epidemiológico.

Após o ajuste para as possíveis variáveis de confusão, verificou-se que nenhum dos potenciais fatores de risco mostrou ser um preditor significativo de prevalência de DMI na nossa coorte. Para a população global, assim como para os dois subgrupos populacionais, a idade constituiu o preditor mais significativo para as formas precoce e tardia da doença, o que vem confirmar a forte associação entre DMI e este fator de risco individual, reportada em todos os estudos populacionais de referência. Relativamente à forma precoce de DMI, a nossa análise multivariada revelou que, controlando para todos os potenciais confundidores, a idade (OR=1,35; 95% CI: 1,23-1,99;  $p<0,001$ ) e a localização da unidade de saúde de recrutamento (OR=2,57; 95% CI: 2,12-3,12;  $p<0,01$ ) foram os únicos fatores significativamente relacionados com a prevalência desta forma da doença. De igual forma, para as formas tardias de DMI, a análise multivariada demonstrou que apenas a idade (OR=3,01; 95% CI: 2,22-4,08;  $p<0,001$ ) e a localização da unidade de saúde (OR=2,06; 95% CI: 1,07-3,95;  $p=0,029$ ) provaram ser fatores preditivos independentes na ocorrência destas formas da doença.

Estudos prévios terão considerado o sexo feminino com risco acrescido para o desenvolvimento de DMI-NV. O OR do BDES foi de 1,58; 1,35 foi reportado no BMES e 1,2 numa meta-análise de 25 estudos publicados [Klein *et al.*, 1992b; Mitchell *et al.*, 1995; Rudnicka *et al.*, 2012]. Esta tendência não se verificou na análise da nossa população, tal como a análise de Smith *et al.* [Smith *et al.*, 2001] não revelou diferença nas prevalências ajustadas à idade entre homens e mulheres. A meta-análise de Chakravarthy *et al.* [Chakravarthy *et al.*, 2010] não sugeriu qualquer associação significativa entre sexo feminino e DMI tardia.

A revisão sistemática e meta-análise de Chakravarthy *et al.* [Chakravarthy *et al.*, 2010] identificou, para além da idade, três outros fatores de risco com forte e consistente associação ao desenvolvimento de DMI tardia: hábitos tabágicos, cirurgia de catarata e história familiar de DMI. É, porém, de salientar que a análise de dados de 4577 participantes do AREDS 1 não permitiu concluir sobre a associação entre cirurgia de catarata e risco de progressão para DMI tardia [Chew *et al.*, 2009]. Outros fatores de risco com associação positiva, mas moderada ( $OR\leq 1,5$ ), foram o IMC, a HTA, a história de doença cardiovascular e os níveis plasmáticos elevados de fibrinogénio [Chakravarthy *et al.*, 2010]. Apesar de para as doenças cardiovasculares, como o enfarte de miocárdio, o AVC e a angina de peito, os OR encontrados transversalmente nos diferentes estudos serem inconsistentes, as estimativas conjuntas dos estudos caso-controlo foram estatisticamente significativas (OR=2,20; 95% CI: 1,49-3,26). O mesmo se verificou para a HTA (OR=1,48; 95% CI: 1,22-1,75). A associação entre diabetes e DMI tardia foi menos consistente com os estudos prospetivos a reportarem uma associação positiva mas inversa aos resultados dos estudos de corte transversal e caso-controlo [Chakravarthy *et al.*, 2010].

No presente estudo não foi possível estabelecer nenhuma outra associação significativa entre DMI precoce e tardia e qualquer um dos potenciais fatores de risco anteriormente referenciados na literatura. Este facto pode ser explicado pelo desenho transversal do estudo, em que as medidas de exposição e efeito são obtidas no mesmo momento. Por oposição a um estudo de incidência numa coorte prospetiva, os estudos transversais são mais limitados na capacidade de deteção de associações ou diferenças entre expostos e não expostos, mas constituem a base para posteriores análises. Um estudo de incidência aos cinco anos e análise de fatores de risco associados, para a DMI precoce e tardia, encontra-se atualmente em curso, almejando um maior conhecimento da realidade portuguesa nesta área e que permita definir estratégias futuras na prevenção e controlo desta doença.

Adicionalmente, dentre os fatores ambientais que, podendo influenciar a patogenia da DMI, não foram comprovadamente associados, contam-se a exposição à luz solar, os hábitos alcoólicos e as infeções (particularmente a infeção por *Chlamydia pneumoniae*) [Chong *et al.*, 2008b; Delcourt *et al.*, 2001a; Kalayoglu *et al.*, 2003; Robman *et al.*, 2005]. No presente estudo nenhum destes fatores ambientais potencialmente influenciadores na patogenia da DMI foram avaliados.

O tabagismo é, de longe, o fator de risco ambiental mais consistentemente relacionado com a progressão da DMI. A ausência de uma relação significativa entre a prevalência de DMI e os hábitos tabágicos no presente estudo é surpreendente, considerando a literatura prévia.

Apesar da fraca associação reportada para a DMI precoce [Chakravarthy *et al.*, 2007; Khan *et al.*, 2006b; Klein *et al.*, 2002b; Mitchell *et al.*, 2002c; Smith *et al.*, 2001; Tan *et al.*, 2007a], é hoje consensual que os fumadores correntes apresentam um risco aumentado (2,5-4,5 vezes maior) para o desenvolvimento das formas tardias da doença. Tem também sido referenciado o aumento do risco com a dose consumida e seu efeito cumulativo ao longo da vida [Chakravarthy *et al.*, 2007; Delcourt *et al.*, 1998; Khan *et al.*, 2006b; Smith *et al.*, 2001; Thornton *et al.*, 2005]. Adicionalmente, a associação deste fator com variantes genéticas do *CFH* parece fazer aumentar esse risco [Despriet *et al.*, 2006] e, apesar de a cessação deste hábito poder influenciar de forma positiva a progressão da doença, os ex-fumadores detêm um risco acrescido de desenvolvimento das formas tardias relativamente aos não fumadores (DMI-NV: OR=1,82; AG: OR=2,80) [Khan *et al.*, 2006b].

Na nossa coorte, todos os indivíduos com DMI tardia da população costeira eram não fumadores, podendo este facto ter influenciado a ausência de associação encontrada no presente estudo. Adicionalmente, verificou-se que na globalidade a população estudada apresentava uma carga tabágica baixa e inferior à que tem sido descrita para a população portuguesa em geral, com idade  $\geq 50$  anos (4,42% na população em estudo *versus* 9,13% na generalidade da população Portuguesa  $\geq 50$  anos) [Padrao *et al.*, 2007]. Este facto combinado

com o desenho de corte transversal do estudo pode também ter limitado a capacidade de detecção dessa associação.

O mesmo estudo realizado pelo *Portuguese National Health Survey* [Padrao *et al.*, 2007] revelou que os indivíduos fumadores são, tendencialmente, maiores consumidores de bebidas alcoólicas e consumidores menos frequentes de produtos ricos em fibras e antioxidantes, que parecem ter um efeito protetor no desenvolvimento de doenças crónicas. Por outro lado, os indivíduos não fumadores tendem a consumir maiores quantidades de alimentos ricos em antioxidantes, vitaminas e fibras [Dallongeville *et al.*, 1998], o que pode ter um efeito benéfico contra o desenvolvimento de alguns tipos de doenças oncológicas e cardiovasculares [Hercberg *et al.*, 1998; Ness and Powles, 1997; Steinmetz and Potter, 1996]. Considerando estes aspetos, podemos inferir que o padrão dietético dos fumadores pode não só agravar o risco de doenças relacionadas com o tabagismo, mas também influenciar uma mais elevada taxa de mortalidade [Knoops *et al.*, 2006]. Estas considerações dão consistência ao pressuposto de que os hábitos de vida saudáveis têm tendência a agrupar-se [Berrigan *et al.*, 2003; Galan *et al.*, 2006] e o oposto pode explicar o facto de os fumadores com consumo mais elevado morrerem mais precocemente, não chegando às idades mais avançadas em que a DMI se manifesta.

Finalmente, a análise multivariada da coorte revelou também que a localização geográfica da população em estudo consistiu numa variável significativa e independente associada às formas tardias bem como à precoce de DMI. Desta forma, podemos admitir que esta variável pode constituir uma *proxy* de variáveis medidas e não medidas, nomeadamente para diferentes estilos e hábitos de vida, assim como para diferentes padrões genéticos, que não pudemos avaliar no presente estudo. Correntemente, sugere-se que padrões dietéticos, como por exemplo a dieta Mediterrânica e estilos de vida saudáveis, incluindo a prática de exercício físico, podem ter um efeito protetor relativamente ao desenvolvimento da DMI. Com base no *Melbourne Collaborative Cohort Study*, Amirul *et al.* [Amirul Islam *et al.*, 2014] demonstraram que um padrão dietético rico em frutos, vegetais, carne de frango, nozes e, simultaneamente, pobre em carne vermelha, estava associado a uma menor prevalência de DMI tardia. Relativamente aos estadios precoces da doença, não foi possível estabelecer associação com nenhum padrão dietético. Uma tendência semelhante foi demonstrada por Chiu *et al.*, reportando uma associação significativa entre dois padrões dietéticos distintos e ambas as formas de DMI [Chiu *et al.*, 2014]. O padrão oriental, caracterizado pelo alto consumo de vegetais, legumes, frutos, cereais integrais, tomate e marisco, foi associado a um menor risco de desenvolvimento das duas formas da doença, através de uma OR reduzida. Por oposição, o padrão dietético ocidental, caracterizado por um alto consumo de carne vermelha e processada, produtos diários ricos em gordura, batatas fritas, cereais refinados e ovos, associou-se fortemente a um maior risco de DMI, tendo sido contabilizada uma OR aumentada.

Em 2011, Piermarocchi *et al.* [Piermarocchi *et al.*, 2011], procuraram encontrar eventuais diferenças de prevalência e fatores de risco associados à DMI, entre uma comunidade rural e outra urbana, oriundas de uma população do nordeste Italiano. Porém, este estudo não permitiu confirmar que a hipótese de pertencer a uma comunidade rural ou a uma população da costa Mediterrânica, consistisse num fator protetor contra o desenvolvimento das formas intermédias da doença.

Considerando a eventual relevância dos hábitos de vida e da dieta, como fatores de risco ou protetores no desenvolvimento e progressão da DMI, e dando particular atenção à dieta Mediterrânica, largamente difundida no nosso país, terminámos já um estudo que permitiu avaliar vários fatores de risco para a DMI (estilos de vida, frequência alimentar e consumo de micronutrientes) numa amostra populacional equilibrada, constituída por indivíduos com e sem a doença, provenientes da população do interior. A metodologia de avaliação da adesão à dieta Mediterrânica, considerada como um protótipo de dieta saudável, foi já utilizada e validada em outros modelos de doença [Trichopoulou *et al.*, 2003], mas nunca antes usada para a DMI. Neste estudo preliminar, verificámos que a prática de exercício físico, enquadrada nos fatores relacionados com estilos de vida, se mostrou significativamente superior no grupo sem DMI, mesmo após ajuste para potenciais fatores confundidores como a idade, o tabagismo, o IMC e o consumo de frutos, que se revelou um fator protetor na nossa amostra. Considerando as evidências do papel protetor da prática de exercício físico na DMI [Knudtson *et al.*, 2006; Williams, 2009], não devemos descartar a possibilidade do viés do comportamento saudável e segundo o qual, variáveis não avaliadas relacionadas com a atividade física, podem estar causalmente associadas a este potencial efeito protetor. Na nossa amostra, para além os fatores nutricionais, a única associação que foi possível estabelecer com a DMI, foi a atividade física reportada. Adicionalmente, e apesar do tabagismo ser um fator de risco bem estabelecido para a DMI, na nossa amostra não se encontrou uma diferença significativa nos hábitos tabágicos entre os dois grupos analisados. É possível que a baixa taxa deste hábito na população avaliada, combinada com o desenho de corte transversal do estudo possa ter limitado a capacidade para detetar essa diferença.

Apesar das especulações relativamente ao efeito da dieta como fator de risco ou protetor na DMI, a adesão à dieta Mediterrânica e sua repercussão na prevalência relativa da DMI foi também avaliada, neste estudo, pela primeira vez. Adaptámos um modelo conhecido e validado de adesão à dieta Mediterrânica [Trichopoulou *et al.*, 2003], o mediSCORE, baseado no consumo de nove grupos alimentares previamente definidos. Foi objetivado um efeito protetor marginalmente significativo quando considerada uma alta adesão à dieta Mediterrânica (mediSCORE  $\geq 6$ ), efeito esse que pode ser explicado pela riqueza da dieta em determinados grupos alimentares e micronutrientes como os frutos e os antioxidantes e cuja análise parece suportar. Demonstrou-se, ainda, que considerando os grupos alimentares isoladamente, no grupo sem DMI, o consumo de frutos era significativamente superior. Este achado não só tem plausibilidade biológica, dada a riqueza de antioxidantes [Beatty *et al.*,

2000; Mozaffarieh *et al.*, 2003], como foi já reportado noutros estudos [Amirul Islam *et al.*, 2014; Zerbib *et al.*, 2014]. Consideramos possível que o alto consumo de fruta incuta à dieta Mediterrânica o seu efeito protetor para a DMI, facto que a nossa análise nutricional parece também suportar.

O papel protetor da suplementação exógena com micronutrientes foi demonstrado nos estudos AREDS e AREDS 2 ([Age-Related Eye Disease Study 2 Research, 2013; Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]). Porém, pouco se conhece da influência desses compostos provenientes naturalmente da dieta e do seu papel como potencial fator protetor no desenvolvimento da DMI. No nosso estudo explorámos o efeito dos micronutrientes mais descritos na literatura, naturalmente existentes nos alimentos consumidos e o seu eventual efeito como fator de risco ou protetor modificável. Nos indivíduos sem DMI encontrámos um consumo significativamente superior de cafeína, fibras, betacarotenos, vitamina E e C. Não encontrámos diferenças entre os dois grupos no que diz respeito ao consumo de gorduras monoinsaturadas, ácidos gordos ómega-3 e ómega-6, zinco e álcool. O efeito da cafeína já havia sido avaliado num estudo, mas não foi possível evidenciar nenhum efeito protetor [Tomany *et al.*, 2001]. Porém, considerando-o como antioxidante natural, rico em xantinas, e em que o consumo na população portuguesa se encontra amplamente difundido, poderá tornar-se num importante e promissor micronutriente nesta área e ser alvo de pesquisas futuras. A eficácia da suplementação exógena com betacarotenos e vitamina C e E, encontra-se bem determinada pelo estudo AREDS [Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b]). O papel destes nutrientes provenientes da dieta também tem sido alvo de estudos que, genericamente, confirmaram o seu efeito protetor [Chiu *et al.*, 2009; Tan *et al.*, 2008; van Leeuwen *et al.*, 2005]. Na nossa amostra, o consumo de ómega 3 proveniente da dieta, não demonstrou ter qualquer efeito protetor, o que vem corroborar a conclusão do AREDS 2 quanto à fraqueza do efeito benéfico adicional da suplementação nutricional com esses micronutrientes [Age-Related Eye Disease Study 2 Research, 2013]. Finalmente, no que respeita ao consumo de álcool, apesar dos resultados contraditórios, alguns estudos apontam na direção de um efeito protetor minor associado aos consumos moderados [Vinding *et al.*, 1992]. Na nossa amostra não foi possível confirmar essa associação.

Apesar de ser um estudo transversal e, por isso, com algumas limitações na capacidade de estabelecer associações e retirar conclusões, foi exequível num período de tempo relativamente curto e constitui a base para estudos futuros direcionados. O eventual efeito protetor da alta adesão à dieta Mediterrânica foi já reportado num estudo prospetivo de uma coorte do AREDS, no qual se determinou que a alta adesão à dieta Mediterrânica estava significativamente associada a uma redução do risco de progressão para as formas tardias da doença, após ajuste para as devidas covariáveis demográficas, comportamentais, oculares e genéticas [Merle *et al.*, 2015]. O efeito benéfico deste regime dietético, objetivado também no nosso estudo, apesar de marginalmente significativo, deverá ser avaliado num estudo de desenho longitudinal prospetivo de conversão da doença. Paralelamente, e tendo

em consideração a relevância dos padrões alimentares e estilos de vida como fatores de risco ou protetores no desenvolvimento e progressão da DMI, encontra-se em curso uma pesquisa que pretende analisar os hábitos alimentares e os estilos de vida das duas subpopulações (costeira *versus* interior) com o intuito de avaliar a influência destes fatores nas estimativas de prevalência e incidência para DMI.

Em conclusão, o presente estudo populacional revelou que as estimativas de prevalência de DMI precoce (11,2%) e tardia (0,98%) numa população portuguesa representativa, são comparáveis às que têm sido descritas noutros países Ocidentais e Asiáticos. O fator preditivo mais fortemente associado com a prevalência das duas formas da doença foi a idade, mas a associação com o local de inclusão dos participantes (região costeira *versus* interior) foi também significativa. Este fator representa, muito provavelmente, uma medida de perfis comportamentais e de hábitos de vida, incluindo os padrões dietéticos, que o presente estudo não permitiu avaliar. Estudos complementares serão necessários para clarificar as mais altas taxas de prevalência objetivadas na população do interior.

Fatores de risco nutricionais e associados ao estilo de vida foram avaliados num estudo adicional, conduzido numa população rural portuguesa, com investigação no domínio alimentar e nutricional que visou avaliar um eventual efeito protetor da dieta Mediterrânica. Objetivámos um marginalmente significativo efeito protetor com a alta adesão à dieta Mediterrânica. Adicionalmente, a análise de frequência de consumo alimentar por grupos, identificou um efeito protetor associado ao maior consumo de frutos, e a análise do consumo de micronutrientes revelou um efeito protetor associado ao consumo de cafeína, não previamente descrito, e de alimentos ricos em fibras, betacarotenos, vitamina C e E.

O estudo complementar relativo aos hábitos alimentares e padrões nutricionais veio reforçar a importância que estes hábitos e os estilos de vida poderão ter na prevenção da DMI, orientando para a necessidade de estudos complementares que auxiliem na criação de recomendações dietéticas e comportamentais úteis na prevenção do desenvolvimento e progressão desta patologia.

A partir do estudo que serve de base a esta tese, foram desenhados dois novos projetos que se encontram em curso. O primeiro – *“Epidemiological study of the incidence of Age-Related Macular Degeneration in Portugal”* – tem como objetivo principal a obtenção de uma estimativa de incidência a cinco anos da DMI numa população da região centro de Portugal, que foi previamente caracterizada do ponto de vista fenotípico. Secundariamente, serão identificados fatores de risco associados à DMI na população selecionada, e reavaliada a taxa de prevalência da doença na mesma população, considerando uma avaliação multimodal de imagens e que incluirá, para além da fotografia a cores do fundo ocular, o SD-OCT, a FAF e o RF. O segundo projeto encontra-se em fase de análise de dados e intitula-se *“Metabolomics, Genetics and Environment – a novel integrative approach to Age-Related Macular Degeneration”*. Trata-se de um estudo multicêntrico que foi financiado pela

Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) e pelo Programa *Harvard Medical School Portugal – Junior Grant and Career Development Award* (HMSP-ICJ/0006/2013). Paralelamente, este é o projeto de Doutoramento de uma Interna do nosso Serviço de Oftalmologia, que recebeu também com este uma Bolsa de Interna Doutoranda da FCT. Os objetivos primários deste projeto são, pela primeira vez, identificar impressões metabólicas válidas da DMI e dos seus diversos estadios e comparar os indivíduos com DMI que, aos 5 anos, progrediram, com os que não progrediram, através do estudo do plasma e da urina por espectroscopia por ressonância magnética (refletindo metabolitos em circulação e excretados, respetivamente). A hipótese de estudo é que diferentes estadios evolutivos terão impacto no metabolismo do organismo e que os progressores terão um perfil metabólico distinto. Pela primeira vez, este projeto efetuará também uma correlação entre os metabolitos associados à doença e os polimorfismos genéticos (SNPs) de risco, bem como o estilo de vida dos indivíduos com DMI. Foi possível desenhar este projeto graças ao desenvolvimento deste trabalho, uma vez que população portuguesa incluída é toda ela derivada da população incluída neste estudo. Foram convidados a participar indivíduos incluídos em 2009/2011 no estudo de Mira, só assim sendo possível obter dados de progressão aos cinco anos e atingir os objetivos propostos.

# CONCLUSÕES

O *Coimbra Eye Study* constitui o primeiro estudo epidemiológico na área da DMI conduzido em duas populações portuguesas do centro do país, provenientes de duas regiões geográficas diferentes, uma costeira e outra do interior. Com este projeto, obtivemos uma estimativa de prevalência para as formas precoce e tardia da DMI, ajustada ao sexo e à idade, para as duas subpopulações de forma isolada e, por termos conseguido concretizar amostras populacionais semelhantes, em termos de distribuição etária e sexo, foi também possível determinar a taxa de prevalência global, referente à população total considerada. Adicionalmente, foram avaliados os fatores de risco para a DMI, como os demográficos, os referentes à história familiar da doença, os médicos, os ambientais e os relacionados com estilos e os hábitos de vida, tais como os hábitos tabágicos e nutricionais.

Genericamente as conclusões a retirar de todo este trabalho são as que a seguir se enumeram:

1. Globalmente, a taxa de prevalência de DMI precoce, ajustada ao sexo e à idade, na amostra populacional analisada, de 11,2%, revelou-se semelhante à reportada em outros estudos populacionais similares. Considerando a forma tardia da doença, a taxa de prevalência objetivada neste estudo, de 0,98%, está também de acordo com a maioria dos estudos reportados a nível mundial. As duas formas tardias de DMI (DMI-NV e AG) surgiram numa relação de 1:1, quando considerada a população global. Porém, considerando as duas subpopulações, verificou-se uma relação inversa entre as duas formas tardias desta patologia. Na população costeira foi mais prevalente a forma neovascular, tendo o oposto sido verificado na população do interior.

2. A comparação das duas subpopulações revelou que, para as duas formas de DMI, precoce e tardia, a estimativa de prevalência foi significativamente superior na amostra populacional do interior do país. Objetivámos uma prevalência de DMI precoce e tardia de 6,99% e 0,67%, respetivamente, na vila costeira e de 15,39% e 1,29% para a população rural do interior.

3. Considerando a relevância dos fatores ambientais e comportamentais no desenvolvimento e progressão da DMI, avalíámos, em ambas as populações, potenciais fatores de risco envolvidos. Foi determinada a força de associação entre cada um deles e a manifestação da doença e, tendo em conta eventuais diferenças comportamentais entre as duas subpopulações, a possibilidade de essas diferenças poderem explicar as encontradas nas

nossas estimativas de prevalência. Após ajuste para as possíveis variáveis de confusão, verificámos que nenhum dos potenciais fatores de risco analisados, para além da idade, mostrou ter significância preditiva nas estimativas de prevalência de DMI na nossa coorte. Apesar da taxa de participantes com história de hábitos tabágicos, HTA e diabetes *mellitus* ser significativamente superior no grupo populacional do interior, nenhum destes potenciais fatores de risco mostrou associação, com significância estatística, com qualquer uma das formas da doença.

4. O tabagismo é o fator de risco ambiental mais consistentemente relacionado com o desenvolvimento e progressão da DMI. A ausência de uma relação significativa entre a prevalência de DMI e os hábitos tabágicos no presente estudo é surpreendente, considerando a literatura prévia. Na nossa coorte, todos os indivíduos com DMI tardia da população costeira eram não fumadores, o que pode ter influenciado a ausência de associação objetivada no presente estudo. Adicionalmente, verificámos que, na globalidade, a população estudada apresentava uma taxa de hábitos tabágicos inferior à descrita para a população portuguesa em geral, com idade superior ou igual a 50 anos. Este facto, combinado com o desenho transversal do estudo, pode igualmente, ter influenciado os nossos resultados.

5. Na análise multivariada da presente coorte, a localização geográfica da população em estudo foi objetivada como variável preditiva associada às formas tardia e precoce de DMI. Admitimos que esta variável pode representar uma medida de perfis comportamentais e de hábitos de vida, incluindo diferentes padrões dietéticos e genéticos, que o presente estudo não permitiu avaliar.

6. Uma extensão do *Coimbra Eye Study* permitiu avaliar o papel de fatores de risco ou protetores, nutricionais e associados ao estilo de vida, na patogenia da DMI. Para além do papel protetor referente à prática de exercício físico que se objetivou, conseguiu demonstrar-se um efeito benéfico marginalmente significativo da alta adesão à dieta Mediterrânica, assim como um efeito igualmente protetor do elevado consumo de fruta, cafeína, betacarotenos e vitaminas E e C.

# BIBLIOGRAFIA

- Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghiasvand NM, Zarepari S, Branham KE, Reddick AC, Trager EH, Yoshida S, Bahling J, Filippova E, Elnor S, Johnson MW, Vine AK, Sieving PA, Jacobson SG, Richards JE, Swaroop A: Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *American journal of human genetics* 2004;74:482-494.
- Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M: Retinal Imaging and Image Analysis. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;3:169-208.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research G: Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-2015.
- Age-Related Eye Disease Study Research G: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-2232.
- Age-Related Eye Disease Study Research G: The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *American journal of ophthalmology* 2001a;132:668-681.
- Age-Related Eye Disease Study Research G: 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* 2001b;119:1417-1436.
- Age-Related Eye Disease Study Research G, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD: The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225-1232.
- Ajani UA, Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, Schaumberg D, Buring JE, Hennekens CH: A prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 1999;9:172-177.
- Alamouti B, Funk J: Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *The British journal of ophthalmology* 2003;87:899-901.
- Algvere PV, Marshall J, Seregard S: Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:4-15.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP: Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Survey of ophthalmology* 2003;48:257-293.
- Amirul Islam FM, Chong EW, Hodge AM, Guymer RH, Aung KZ, Makeyeva GA, Baird PN, Hopper JL, English DR, Giles GG, Robman LD: Dietary patterns and their associations with age-related macular degeneration: the Melbourne collaborative cohort study. *Ophthalmology* 2014;121:1428-1434 e1422.
- Andersen MV, Rosenberg T, la Cour M, Kiilgaard JF, Prause JU, Alsbirk PH, Borch-Johnsen K, Peto T, Carstensen B, Bird AC: Prevalence of age-related maculopathy and age-related macular degeneration among the Inuit in Greenland. The Greenland Inuit Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:700-707 e701.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *American journal of ophthalmology* 2002;134:411-431.
- Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, Hancox LS, Hu J, Ebright JN, Malek G, Hauser MA, Rickman CB, Bok D, Hageman GS, Johnson LV: The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Progress in retinal and eye research* 2010;29:95-112.
- Aoki K, Ito Y, Sasaki R, Ohtani M, Hamajima N, Asano A: Smoking, alcohol drinking and serum carotenoids levels. *Jpn J Cancer Res* 1987;78:1049-1056.
- Archer DB: Retinal neovascularization. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1983;103 ( Pt 1):2-27.

- Arnarsson A, Sverrisson T, Stefansson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, Jonasson F: Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:419-428.
- Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP: Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183-191.
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *The American journal of clinical nutrition* 2006;83:1467S-1476S.
- Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Fletcher AE: Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *The American journal of clinical nutrition* 2008;88:398-406.
- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M, Vioque J, Young IS, Fletcher AE: Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Archives of ophthalmology* 2006;124:529-535.
- Barker FM, 2nd: Dietary supplementation: effects on visual performance and occurrence of AMD and cataracts. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2011-2023.
- Bartlett H, Eperjesi F: Use of fundus imaging in quantification of age-related macular change. *Survey of ophthalmology* 2007;52:655-671.
- Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M: The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-134.
- Berrigan D, Dodd K, Troiano RP, Krebs-Smith SM, Barbash RB: Patterns of health behavior in U.S. adults. *Preventive medicine* 2003;36:615-623.
- Birch DG, Anderson JL: Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Archives of ophthalmology* 1992;110:1571-1576.
- Bird A: The ageing macula. *Eye* 2001;15:369-370.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, *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;39:367-374.
- Bird AC, Marshall J: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1986;105 ( Pt 6):674-682.
- Birlouez-Aragon I, Delcourt C, Tessier F, Papoz L, Pola Study Group: Associations of age, smoking habits and diabetes with plasma vitamin C of elderly of the POLA study. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71:53-59.
- Bjornsson OM, Syrdalen P, Bird AC, Peto T, Kinge B: The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: the Oslo Macular study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:636-641.
- Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N: Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986;93:552-558.
- Boekhoorn SS, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: Alcohol consumption and risk of aging macula disorder in a general population: the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* 2008;126:834-839.
- Boker T, Fang T, Steinmetz R: Refractive error and choroidal perfusion characteristics in patients with choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. *German journal of ophthalmology* 1993;2:10-13.
- Bonnel S, Mohand-Said S, Sahel JA: The aging of the retina. *Experimental gerontology* 2003;38:825-831.
- Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA: The dynamic nature of Bruch's membrane. *Progress in retinal and eye research* 2010;29:1-18.
- Bora PS, Kaliappan S, Xu Q, Kumar S, Wang Y, Kaplan HJ, Bora NS: Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. *FEBS J* 2006;273:1403-1414.
- Borger PH, van Leeuwen R, Hulsman CA, Wolfs RC, van der Kuip DA, Hofman A, de Jong PT: Is there a direct association between age-related eye diseases and mortality? The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2003;110:1292-1296.
- Boulton M: Chapter 6 Ageing of the retinal pigment epithelium. *Progress in Retinal Research* 1991;11:125-151.

- Boulton M: Lipofuscin of the retinal pigment epithelium; in Lois N, Forrester J (eds): Fundus auto fluorescence. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lipincott Williams & Wilkins, 2009, pp 14–26.
- Boulton M, Dayhaw-Barker P: The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye (Lond)* 2001;15:384-389.
- Boulton M, McKechnie NM, Breda J, Bayly M, Marshall J: The formation of autofluorescent granules in cultured human RPE. *Investigative ophthalmology & visual science* 1989;30:82-89.
- Boulton M, Moriarty P, Jarvis-Evans J, Marcyniuk B: Regional variation and age-related changes of lysosomal enzymes in the human retinal pigment epithelium. *The British journal of ophthalmology* 1994;78:125-129.
- Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B, Wess T: The photoreactivity of ocular lipofuscin. *Photochem Photobiol Sci* 2004;3:759-764.
- Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Pesudovs K, Resnikoff S, Taylor HR, Vision Loss Expert G: Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013;1:e339-349.
- Bramer GR: International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. *World Health Stat Q* 1988;41:32-36.
- Branch LG, Horowitz A, Carr C: The implications for everyday life of incident self-reported visual decline among people over age 65 living in the community. *Gerontologist* 1989;29:359-365.
- Bressler NM: Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1901.
- Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, Gragoudas ES, Jacobson LP: Drusen characteristics in patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1988;8:109-114.
- Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR: The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-852.
- Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, West SK: Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Archives of ophthalmology* 1995;113:301-308.
- Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR: Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994;14:130-142.
- Bressler SB, Munoz B, Solomon SD, West SK, Salisbury Eye Evaluation Study T: Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Archives of ophthalmology* 2008;126:241-245.
- 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;83:409-418.
- Burke JM, Hjelmeland LM: Mosaicism of the retinal pigment epithelium: seeing the small picture. *Molecular interventions* 2005;5:241-249.
- Burke JM, McKay BS, Jaffe GJ: Retinal pigment epithelial cells of the posterior pole have fewer Na/K adenosine triphosphatase pumps than peripheral cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1991;32:2042-2046.
- Burke JM, Twining SS: Regional comparisons of cathepsin D activity in bovine retinal pigment epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science* 1988;29:1789-1793.
- Cachulo L, Silva R, Fonseca P, Pires I, Carvajal-Gonzalez S, Bernardes R, Cunha-Vaz JG: Early markers of choroidal neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;225:144-149.
- Cachulo M, Lains I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques J, Costa J, Vieira A, Rodrigues J, Alves D, Nunes S, Costa M, Rodrigues V, Cunha-Vaz J, Delcourt C, Silva R: Age-related macular degeneration in Portugal: prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. The Coimbra Eye Study - Report 2. *Acta Ophthalmol* 2016:2016 Jan 2025. [Epub ahead of print].
- Cachulo M, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Lains I, Vieira A, Nunes S, Costa M, Simao S, Rodrigues V, Vilhena N, Cunha-Vaz J, Silva R: Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Portugal: The Coimbra Eye Study - Report 1. *Ophthalmologica* 2015;233:119-127.
- Cackett P, Wong TY, Aung T, Saw SM, Tay WT, Rochtchina E, Mitchell P, Wang JJ: Smoking, cardiovascular risk factors, and age-related macular degeneration in Asians: the Singapore Malay Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;146:960-967 e961.

- Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, Chen H, Kaminoh Y, Jorgensen A, Zeng J, Luo L, Brinton E, Brinton G, Brand JM, Bernstein PS, Zabriskie NA, Tang S, Constantine R, Tong Z, Zhang K: HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* 2007;6:1122-1125.
- Campbell MK, Bush TL, Hale WE: Medical conditions associated with driving cessation in community-dwelling, ambulatory elders. *J Gerontol* 1993;48:S230-234.
- Carabellese C, Appollonio I, Rozzini R, Bianchetti A, Frisoni GB, Frattola L, Trabucchi M: Sensory impairment and quality of life in a community elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society* 1993;41:401-407.
- Carresi C, Cruciani F, Paolucci F, Curto T, Mazzeo L, Cuzzo G, Moramarco A, Gharbiya M: Montelparo study: risk factors for age-related macular degeneration in a little rural community in Italy. *Clin Ter* 2009;160:e43-51.
- Carriere I, Delcourt C, Daien V, Peres K, Feart C, Berr C, Ancelin ML, Ritchie K: A prospective study of the bi-directional association between vision loss and depression in the elderly. *J Affect Disord* 2013;151:164-170.
- Cavallotti C, Artico M, Pescosolido N, Leali FM, Feher J: Age-related changes in the human retina. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2004;39:61-68.
- Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, Bourguignon C, Harpey C, Brault Y, Coste M, Moccatti D, Bourgeois H: Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998;82:996-1002.
- Chakravarthy U: Age related macular degeneration. *BMJ* 2006;333:869-870.
- Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J, Young IS, Fletcher AE: Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157-1163.
- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P: Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31.
- Chang B, Yannuzzi LA, Ladas ID, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA: Choroidal neovascularization in second eyes of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;102:1380-1386.
- Chang MA, Bressler SB, Munoz B, West SK: Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2395-2402.
- Charbel Issa P, Scholl HP, Holz FG, Knolle P, Kurts C: [The complement system and its possible role in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD)]. *Ophthalmologie* 2005;102:1036-1042.
- Chen LJ, Liu DT, Tam PO, Chan WM, Liu K, Chong KK, Lam DS, Pang CP: Association of complement factor H polymorphisms with exudative age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2006;12:1536-1542.
- Chen SJ, Cheng CY, Peng KL, Li AF, Hsu WM, Liu JH, Chou P: Prevalence and associated risk factors of age-related macular degeneration in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3126-3133.
- Chen Y, Zeng J, Zhao C, Wang K, Trood E, Buehler J, Weed M, Kasuga D, Bernstein PS, Hughes G, Fu V, Chin J, Lee C, Crocker M, Bedell M, Salasar F, Yang Z, Goldbaum M, Ferreyra H, Freeman WR, Kozak I, Zhang K: Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol* 2011;129:344-351.
- Chew EY, Clemons TE, Agron E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD, Age-Related Eye Disease Study Research G: Long-term effects of vitamins C and E, beta-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 2013;120:1604-1611 e1604.
- Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, Klein R, Klein BE, Ferris FL, 3rd: Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 2009;116:297-303.
- Chiu CJ, Chang ML, Zhang FF, Li T, Gensler G, Schleicher M, Taylor A: The relationship of major American dietary patterns to age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2014;158:118-127 e111.

- Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A: Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology* 2009;116:939-946.
- Chiu CJ, Taylor A: Nutritional antioxidants and age-related cataract and maculopathy. *Exp Eye Res* 2007;84:229-245.
- Cho E, Hankinson SE, Rosner B, Willett WC, Colditz GA: Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87:1837-1843.
- Cho E, Hankinson SE, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Speizer FE, Rimm EB, Seddon JM: Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:681-688.
- Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE: Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *The American journal of clinical nutrition* 2001;73:209-218.
- Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH: Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Archives of ophthalmology* 2008a;126:826-833.
- Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH: Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *American journal of ophthalmology* 2008b;145:707-715.
- Chong NH, Keonin J, Luthert PJ, Frennesson CI, Weingeist DM, Wolf RL, Mullins RF, Hageman GS: Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 2005;166:241-251.
- Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P: Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology* 2006;124:981-986.
- Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA: Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49:25-37.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL, 3rd, Age-Related Eye Disease Study Research G: Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-539.
- Cochran WG: Methodological problems in the study of human populations. *Ann N Y Acad Sci* 1963;107:476-489.
- Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY: Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008;372:1835-1845.
- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P, Eye Diseases Prevalence Research G: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Archives of ophthalmology* 2004;122:477-485.
- Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T, Weeks DE, Klein R, Kuller L, Ferrell RE, Gorin MB: CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. *Hum Mol Genet* 2006;15:3206-3218.
- Cornelis MC, Agrawal A, Cole JW, Hansel NN, Barnes KC, Beaty TH, Bennett SN, Bierut LJ, Boerwinkle E, Doheny KF, Feenstra B, Feingold E, Fornage M, Haiman CA, Harris EL, Hayes MG, Heit JA, Hu FB, Kang JH, Laurie CC, Ling H, Manolio TA, Marazita ML, Mathias RA, Mirel DB, Paschall J, Pasquale LR, Pugh EW, Rice JP, Udren J, van Dam RM, Wang X, Wiggs JL, Williams K, Yu K, Consortium G: The Gene, Environment Association Studies consortium (GENEVA): maximizing the knowledge obtained from GWAS by collaboration across studies of multiple conditions. *Genet Epidemiol* 2010;34:364-372.
- Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Csaky KG: Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? *Arch Ophthalmol* 2004;122:1013-1018.
- Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM: The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *The Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. Arch Ophthalmol* 1997;115:242-250.
- Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE: Sunlight and age-related macular degeneration. *The Beaver Dam Eye Study. Archives of ophthalmology* 1993;111:514-518.

- 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;113:2020-2025.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The New England journal of medicine* 1995;332:767-773.
- Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL: Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:1236-1249.
- Curcio CA, Millican CL: Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:329-339.
- Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE: Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3278-3296.
- Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS: Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:265-274.
- D'Amore PA: Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-3979.
- Daien V, Peres K, Villain M, Colvez A, Carriere I, Delcourt C: Visual acuity thresholds associated with activity limitations in the elderly. The Pathologies Oculaires Liees a l'Age study. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e500-506.
- Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, Amouyel P: Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *The Journal of nutrition* 1998;128:1450-1457.
- Danis RP, Domalpally A, Chew EY, Clemons TE, Armstrong J, SanGiovanni JP, Ferris FL, 3rd, Group AS: Methods and reproducibility of grading optimized digital color fundus photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4548-4554.
- Darzins P, Mitchell P, Heller RF: Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case-control study. *Ophthalmology* 1997;104:770-776.
- Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, Ferris FL, Bressler SB, Milton RC, Age-Related Eye Disease Study G: The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1484-1498.
- de Jong PT: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1474-1485.
- DeAngelis MM, Lane AM, Shah CP, Ott J, Dryja TP, Miller JW: Extremely discordant sib-pair study design to determine risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2004;122:575-580.
- Del Priore LV, Kuo YH, Tezel TH: Age-related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3312-3318.
- Delcourt C, Carriere I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M: Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *European journal of clinical nutrition* 2007;61:1341-1344.
- Delcourt C, Carriere I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W, Group PS: Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:2329-2335.
- Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, Fourrey S, Lacroux A, Papoz L, Group PS: Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) study. *Archives of ophthalmology* 2001a;119:1463-1468.
- Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Descomps B, Papoz L: Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Archives of ophthalmology* 1999;117:1384-1390.
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L: Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Arch Ophthalmol* 1998;116:1031-1035.
- Delcourt C, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P, Delyfer MN, Rougier MB, Le Goff M, Malet F, Colin J, Dartigues JF: Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study. *J Nutr Health Aging* 2010;14:854-861.
- Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, Group PS: Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic epidemiology* 2001b;8:237-249.
- Despriet DD, Klaver CC, Witteman JC, Bergen AA, Kardys I, de Maat MP, Boekhoorn SS, Vingerling JR, Hofman A, Oostra BA, Uitterlinden AG, Stijnen T, van Duijn CM, de Jong PT: Complement

- factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296:301-309.
- Despret DD, van Duijn CM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Hofman A, Wright AF, ten Brink JB, Bakker A, de Jong PT, Vingerling JR, Bergen AA, Klaver CC: Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:474-480 e472.
- Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C, Tam PO, Chan WM, Lam DS, Snyder M, Barnstable C, Pang CP, Hoh J: HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:989-992.
- Do DV: Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration in the future. *Ophthalmology* 2009;116:S24-26.
- Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ: Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1691-1699.
- Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J, Patel M, Liao D: Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007;114:732-737.
- Eagle RC, Jr.: Mechanisms of maculopathy. *Ophthalmology* 1984;91:613-625.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified airie house classification. Etdrs report number 10. *Ophthalmology* 1991a:786-806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. Etdrs report number 11. *Ophthalmology* 1991b;98:807-822.
- Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA: Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-424.
- Eriksson U, Alm A: Macular thickness decreases with age in normal eyes: a study on the macular thickness map protocol in the Stratus OCT. *The British journal of ophthalmology* 2009;93:1448-1452.
- Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjolie AK, Lindekleiv H, Njolstad I: Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119:1737-1743.
- Evans J, Wormald R: Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *The British journal of ophthalmology* 1996;80:9-14.
- Evans JR: Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:227-253.
- Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P: Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009;302:638-648.
- Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S: Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:195-200.
- Feher J, Kovacs I, Artico M, Cavallotti C, Papale A, Balacco Gabrieli C: Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Neurobiology of aging* 2006;27:983-993.
- Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR, Beckman Initiative for Macular Research Classification C: Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844-851.
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R, Age-Related Eye Disease Study Research G: A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-1574.
- Feuer WJ, Budenz DL, Anderson DR, Cantor L, Greenfield DS, Savell J, Schuman JS, Varma R: Topographic differences in the age-related changes in the retinal nerve fiber layer of normal eyes measured by Stratus optical coherence tomography. *Journal of glaucoma* 2011;20:133-138.
- Fine SL: Age-related macular degeneration 1969-2004: a 35-year personal perspective. *American journal of ophthalmology* 2005;139:405-420.
- Fink A: How to sample in survey; in: *The Survey kit*. Thousand Oaks, Sage, 1995, vol 6, p 34.
- Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zareparsis S, Swaroop A, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Lee KE, Majewski J, Schultz DW, Klein ML, Seddon JM, Santangelo SL, Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gorin MB, Schulz HL, Pardi F, Lewis CM, Weber BH:

- Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Human molecular genetics* 2005;14:2257-2264.
- Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR, Vioque J: Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1396-1403.
- Foster WJ, Tufail W, Issa AM: The quality of pharmacoeconomic evaluations of age-related macular degeneration therapeutics: a systematic review and quantitative appraisal of the evidence. *The British journal of ophthalmology* 2010;94:1118-1126.
- Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Hamon S, Ott J, Weleber RG, Klein ML, Seddon JM: The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2007;63:212-218.
- Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW: Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *American journal of ophthalmology* 1996;122:393-403.
- Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA: Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:109-115; discussion 115-107.
- Fraser-Bell S, Choudhury F, Klein R, Azen S, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G: Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2010;149:735-740.
- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AW, Varma R: Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2008;145:308-316.
- 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. *American journal of ophthalmology* 2006;141:79-87.
- Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM: Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106:1049-1055.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J, Eye Diseases Prevalence Research G: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G, Zack DJ, Arakawa S, Cipriani V, Ripke S, Igo RP, Jr., Buitendijk GH, Sim X, Weeks DE, Guymer RH, Merriam JE, Francis PJ, Hannum G, Agarwal A, Armbrecht AM, Audo I, Aung T, Barile GR, Benchaboune M, Bird AC, Bishop PN, Branham KE, Brooks M, Brucker AJ, Cade WH, Cain MS, Campochiaro PA, Chan CC, Cheng CY, Chew EY, Chin KA, Chowers I, Clayton DG, Cojocaru R, Conley YP, Cornes BK, Daly MJ, Dhillon B, Edwards AO, Evangelou E, Fagerness J, Ferreyra HA, Friedman JS, Geirsdottir A, George RJ, Gieger C, Gupta N, Hagstrom SA, Harding SP, Haritoglou C, Heckenlively JR, Holz FG, Hughes G, Ioannidis JP, Ishibashi T, Joseph P, Jun G, Kamatani Y, Katsanis N, C NK, Khan JC, Kim IK, Kiyohara Y, Klein BE, Klein R, Kovach JL, Kozak I, Lee CJ, Lee KE, Lichtner P, Lotery AJ, Meitinger T, Mitchell P, Mohand-Said S, Moore AT, Morgan DJ, Morrison MA, Myers CE, Naj AC, Nakamura Y, Okada Y, Orlin A, Ortube MC, Othman MI, Pappas C, Park KH, Pauer GJ, Peachey NS, Poch O, Priya RR, Reynolds R, Richardson AJ, Ripp R, Rudolph G, Ryu E, Sahel JA, Schaumberg DA, Scholl HP, Schwartz SG, Scott WK, Shahid H, Sigurdsson H, Silvestri G, Sivakumaran TA, Smith RT, Sobrin L, Souied EH, Stambolian DE, Stefansson H, Sturgill-Short GM, Takahashi A, Tosakulwong N, Truitt BJ, Tsironi EE, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Vijaya L, Vingerling JR, Vithana EN, Webster AR, Wichmann HE, Winkler TW, Wong TY, Wright AF, Zelenika D, Zhang M, Zhao L, Zhang K, Klein ML, Hageman GS, Lathrop GM, Stefansson K, Allikmets R, Baird PN, Gorin MB, Wang JJ, Klaver CC, Seddon JM, Pericak-Vance MA, Iyengar SK, Yates JR, Swaroop A, Weber BH, Kubo M, Deangelis MM, Leveillard T, Thorsteinsdottir U, Haines JL, Farrer LA, Heid IM, Abecasis GR, Consortium AMDG: Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:433-439, 439e431-432.
- Galan I, Rodriguez-Artalejo F, Diez-Ganan L, Tobias A, Zorrilla B, Gandarillas A: Clustering of behavioural risk factors and compliance with clinical preventive recommendations in Spain. *Preventive medicine* 2006;42:343-347.
- Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN: Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:2461-2465.

- Gao H, Hollyfield JG: Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1-17.
- Gass JDM: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment (2 Volume Set)*, ed 4th, Mosby, 1997.
- Gemmy Cheung CM, Li X, Cheng CY, Zheng Y, Mitchell P, Wang JJ, Jonas JB, Nangia V, Wong TY: Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in Indians: a comparative study in Singapore and India. *American journal of ophthalmology* 2013;155:764-773, 773 e761-763.
- Gilmore AP: Anoikis. *Cell Death Differ* 2005;12 Suppl 2:1473-1477.
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, Group AMDGCS, Hageman GS, Dean M, Allikmets R: Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-462.
- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO: Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988;128:700-710.
- Gopinath B, Flood VM, Kifley A, Liew G, Mitchell P: Smoking, antioxidant supplementation and dietary intakes among older adults with age-related macular degeneration over 10 years. *PLoS One* 2015;10:e0122548.
- Gordois A, Cutler H, Pezzullo L, Gordon K, Cruess A, Winyard S, Hamilton W, Chua K: An estimation of the worldwide economic and health burden of visual impairment. *Glob Public Health* 2012;7:465-481.
- Gorin MB: Genetic insights into age-related macular degeneration: controversies addressing risk, causality, and therapeutics. *Molecular aspects of medicine* 2012;33:467-486.
- Gouras P, Ivert L, Neuringer M, Mattison JA: Topographic and age-related changes of the retinal epithelium and Bruch's membrane of rhesus monkeys. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010;248:973-984.
- Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH: Senile disciform macular degeneration in the second eye. *The British journal of ophthalmology* 1977;61:141-147.
- Guymer R: The genetics of age-related macular degeneration. *Clin Exp Optom* 2001;84:182-189.
- Haab O: : Erkrankungen der Macula lutea. *Centralblatt fur praktische Augenheilkunde* 1885;9:383-384.
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R: 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;102:7227-7232.
- Hageman GS, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Radeke MJ, Kavanagh D, Richards A, Atkinson J, Meri S, Bergeron J, Zernant J, Merriam J, Gold B, Allikmets R, Dean M, Group AMDCS: 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;38:592-604.
- 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;20:705-732.
- Hageman GS, Mullins RF: Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis* 1999;5:28.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA: Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-421.
- Halliwell B, Gutteridge J: *Free radicals in biology and medicine*, ed 3rd. New York, Oxford University Press, 2007.
- Hammond BR, Jr., Wooten BR, Snodderly DM: Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision research* 1996;36:3003-3009.

- Handa JT, Verzijl N, Matsunaga H, Aotaki-Keen A, Luty GA, te Koppele JM, Miyata T, Hjelmeland LM: Increase in the advanced glycation end product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Investigative ophthalmology & visual science* 1999;40:775-779.
- Harman D: The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981;78:7124-7128.
- Hayasaka S: Aging changes in lipofuscin, lysosomes and melanin in the macular area of human retina and choroid. *Japanese journal of ophthalmology* 1989;33:36-42.
- Hayes KC: Pathophysiology of vitamin E deficiency in monkeys. *The American journal of clinical nutrition* 1974;27:1130-1140.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Alfarez MJ, Vazquez C: The potential role of antioxidant vitamins in preventing cardiovascular diseases and cancers. *Nutrition* 1998;14:513-520.
- Heuberger RA, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Millen AE, Palta M: Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1833-1838.
- Hirvela H, Luukinen H, Laara E, Sc L, Laatikainen L: Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996;103:871-877.
- Ho L, Boekhoorn SS, Liana, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, de Jong PT, Stijnen T, Vingerling JR: Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:4795-4800.
- Hogan M: *Histology of the human eye*. Philadelphia, Saunders, 1971.
- Hogan MJ, Alvarado J: *Studies on the human macula*. IV. Aging changes in Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1967;77:410-420.
- Hogg RE, Chakravarthy U: Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Progress in retinal and eye research* 2006;25:249-276.
- Hogg RE, Silva R, Staurengi G, Murphy G, Santos AR, Rosina C, Chakravarthy U: Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1748-1755.
- Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross-Jendroska M, Wells JA, Minassian DC, Chisholm IH, Bird AC: Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994;101:1522-1528.
- Hyman L, Neborsky R: Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:171-175.
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC: Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-358.
- Hyman LG, Liliensfeld AM, Ferris FL, 3rd, Fine SL: Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-227.
- Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:3778-3782.
- Instituto Nacional de Estatística: Instituto Nacional de Estatística - Censos 2011. [http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=censos2011\\_apresentacao&xpid=CENSOS](http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=censos2011_apresentacao&xpid=CENSOS), 2011.
- Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P: Visual impairment and risk of falls and fracture. *Inj Prev* 2002;8:259.
- Iyengar SK, Song D, Klein BE, Klein R, Schick JH, Humphrey J, Millard C, Liptak R, Russo K, Jun G, Lee KE, Fijal B, Elston RC: Dissection of genomewide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *American journal of human genetics* 2004;74:20-39.
- Jack L, Sadiq M, Do D, Nguyen Q: Emixustat and Lampalizumab: Potential Therapeutic Options for Geographic Atrophy. *Dev Ophthalmol* 2016;55:302-309.
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-2617.
- Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB: Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
- Jarrett SG, Lewin AS, Boulton ME: The importance of mitochondria in age-related and inherited eye disorders. *Ophthalmic research* 2010;44:179-190.
- Jarrett SG, Lin H, Godley BF, Boulton ME: Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:596-607.

- Jia L, Shen X, Fan R, Sun Y, Pan X, Yanh H, Liu L: Risk factors for age-related macular degeneration in elderly Chinese population in Shenyang of China. *Biomed Environ Sci* 2011;24:506-511.
- Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH: Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-896.
- Johnson ML: *The Cambridge handbook of age and ageing*. 2012.
- Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV: Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:17456-17461.
- Jonas JB, George R, Asokan R, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Pesudovs K, Price H, Vijaya L, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR, Bourne RR, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S: Prevalence and causes of vision loss in Central and South Asia: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98:592-598.
- Jonasson F, Arnarsson A, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, Meuer SM, Klein BE, Klein R, Gudnason V, Cotch MF: Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology* 2011;118:825-830.
- Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC: 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2005;112:132-138.
- Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC: The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:379-385.
- Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S: Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 2011;118:1082-1088.
- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR: The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977;106:17-32.
- Kaiserman I, Kaiserman N, Elhayany A, Vinker S: Cataract surgery is associated with a higher rate of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:278-282.
- Kalayoglu MV, Galvan C, Mahdi OS, Byrne GI, Mansour S: Serological association between Chlamydia pneumoniae infection and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121:478-482.
- Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R, He S, Lyons R, Abecasis GR, Swaroop A: A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:16227-16232.
- Karunadharma PP, Nordgaard CL, Olsen TW, Ferrington DA: Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:5470-5479.
- Kawasaki R, Wang JJ, Aung T, Tan DT, Mitchell P, Sandar M, Saw SM, Wong TY, Singapore Malay Eye Study G: Prevalence of age-related macular degeneration in a Malay population: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008a;115:1735-1741.
- Kawasaki R, Wang JJ, Ji GJ, Taylor B, Oizumi T, Daimon M, Kato T, Kawata S, Kayama T, Tano Y, Mitchell P, Yamashita H, Wong TY: Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. *Ophthalmology* 2008b;115:1376-1381, 1381 e1371-1372.
- Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY: The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:921-927.
- Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A: Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57:389-414.
- Kew RR, Ghebrehiwet B, Janoff A: Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. *The Journal of clinical investigation* 1985;75:1000-1007.
- Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, Bradley M, Clayton DG, Moore AT, Bird AC, Yates JR, Genetic Factors in AMDs: Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 2006a;90:29-32.

- Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, Moore AT, Bird AC, Genetic Factors in AMDs: 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* 2006b;90:75-80.
- Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR: Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *American journal of ophthalmology* 1978;85:28-34.
- Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, Hofman A, de Jong PT: Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2237-2241.
- Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* 1998;116:653-658.
- Klein BE, Klein R, Linton KL: Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992a;99:546-552.
- Klein ML, Francis PJ, Ferris FL, 3rd, Hamon SC, Clemons TE: Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011a;129:1543-1550.
- Klein ML, Schultz DW, Edwards A, Matise TC, Rust K, Berselli CB, Trzupke K, Weleber RG, Ott J, Wirtz MK, Acott TS: Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998a;116:1082-1088.
- Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB: Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011b;129:75-80.
- Klein R, Clegg L, Cooper LS, Hubbard LD, Klein BE, King WN, Folsom AR: Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of ophthalmology* 1999a;117:1203-1210.
- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L: The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991a;98:1128-1134.
- Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, Wallace RB, Hendrix SL, Kuppermann BD, Langer RD, Kuller L, Brunner R, Johnson KC, Thomas AM, Haan M: Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol* 2007a;143:473-483.
- Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ: The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Progress in retinal and eye research* 1999b;18:371-389.
- Klein R, Klein BE, Franke T: The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993a;100:406-414.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC: The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997a;104:1804-1812.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ: The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1998b;116:506-513.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, Tomany SC: Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology* 2001a;119:1354-1359.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M: Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999c;106:1056-1065.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997b;104:7-21.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE: The relation of socioeconomic factors to the incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2001b;132:128-131.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE: Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007b;114:253-262.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G, Saad MF, Jacobs DR, Jr.: Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:373-380.

- Klein R, Klein BE, Linton KL: Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992b;99:933-943.
- Klein R, Klein BE, Linton KL, De Mets DL: The Beaver Dam Eye Study: visual acuity. *Ophthalmology* 1991b;98:1310-1315.
- Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL: The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *American journal of epidemiology* 1993b;137:190-200.
- Klein R, Klein BE, Marino EK, Kuller LH, Furberg C, Burke GL, Hubbard LD: Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003a;110:25-33.
- Klein R, Klein BE, Moss SE: Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992c;99:1527-1534.
- Klein R, Klein BE, Moss SE: Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *American journal of epidemiology* 1998c;147:103-110.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ: The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003b;110:1273-1280.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ: Association of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003c;121:674-678.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Danforth LG, Cruickshanks KJ: Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003d;121:1151-1155.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002a;109:1767-1779.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE: Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002b;156:589-598.
- Klein R, Klein BE, 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. *Archives of ophthalmology* 2002c;120:1551-1558.
- Klein R, Li X, Kuo JZ, Klein BE, Cotch MF, Wong TY, Taylor KD, Rotter JI: Associations of candidate genes to age-related macular degeneration among racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American journal of ophthalmology* 2013;156:1010-1020 e1011.
- Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, de Jong PT, McKean-Cowdin R, Iyengar SK, Gao X, Lee KE, Vingerling JR, Mitchell P, Klaver CC, Wang JJ, Klein BE: Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic Epidemiol* 2014;21:14-23.
- Klein R, Rowland ML, Harris MI: Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102:371-381.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
- Knoops KT, Groot de LC, Fidanza F, Alberti-Fidanza A, Kromhout D, van Staveren WA: Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *European journal of clinical nutrition* 2006;60:746-755.
- Knudtson MD, Klein R, Klein BE: Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1461-1463.
- Knudtson MD, Klein R, Klein BE: Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2007;143:1026-1029.
- Kose C, Sevik U, Gencalioglu O: Automatic segmentation of age-related macular degeneration in retinal fundus images. *Comput Biol Med* 2008;38:611-619.
- Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R: Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4442-4449.
- Krishnan T, Ravindran RD, Murthy GV, Vashist P, Fitzpatrick KE, Thulasiraj RD, John N, Maraini G, Camparini M, Chakravarthy U, Fletcher AE: Prevalence of early and late age-related macular degeneration in India: the INDEYE study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:701-707.
- Kubota R, Boman NL, David R, Mallikaarjun S, Patil S, Birch D: Safety and effect on rod function of ACU-4429, a novel small-molecule visual cycle modulator. *Retina* 2012;32:183-188.

- Kurz T, Terman A, Brunk UT: Autophagy, ageing and apoptosis: the role of oxidative stress and lysosomal iron. *Archives of biochemistry and biophysics* 2007;462:220-230.
- Lam BL, Christ SL, Zheng DD, West SK, Munoz BE, Swenor BK, Lee DJ: Longitudinal relationships among visual acuity and tasks of everyday life: the Salisbury Eye Evaluation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:193-200.
- Lamoureux EL, Fenwick E, Moore K, Klaic M, Borschmann K, Hill K: Impact of the severity of distance and near-vision impairment on depression and vision-specific quality of life in older people living in residential care. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4103-4109.
- Langrova H, Zrenner E, Kurtenbach A, Seeliger MW: Age-related changes in retinal functional topography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:5024-5032.
- Last J: *A dictionary of epidemiology*, ed 4th. Oxford, Oxford University Press, 2001.
- Launay S, Maubert E, Lebeurrier N, Tennstaedt A, Campioni M, Docagne F, Gabriel C, Dauphinot L, Potier MC, Ehrmann M, Baldi A, Vivien D: HtrA1-dependent proteolysis of TGF-beta controls both neuronal maturation and developmental survival. *Cell Death Differ* 2008;15:1408-1416.
- Le Fur I, Laumet G, Richard F, Fievet N, Berr C, Rouaud O, Delcourt C, Amouyel P, Lambert JC: Association study of the CFH Y402H polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 2010;31:165-166.
- Lechanteur YT, van de Ven JP, Smailhodzic D, Boon CJ, Klevering BJ, Fauser S, Groenewoud JM, van der Wilt GJ, den Hollander AI, Hoyng CB: Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5846-5852.
- Lee HK, Scudds RJ: Comparison of balance in older people with and without visual impairment. *Age Ageing* 2003;32:643-649.
- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunders LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR: *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;24:335-610.
- Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L, Schachat AP, Barbados Eye Studies G: Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2006;113:29-35.
- Leure-duPree AE, McClain CJ: The effect of severe zinc deficiency on the morphology of the rat retinal pigment epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science* 1982;23:425-434.
- Li Y, Xu L, Wang YX, You QS, Yang H, Jonas JB: Prevalence of age-related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *American journal of ophthalmology* 2008;146:329.
- Lopes C: *Reprodutibilidade e validação de um questionário de frequência alimentar*; in. Tese de Doutorado, Universidade do Porto, 2000.
- Macular Photocoagulation Study Group: Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1189-1199.
- Maguire P, Vine AK: Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *American journal of ophthalmology* 1986;102:621-625.
- Majewski J, Schultz DW, Weleber RG, Schain MB, Edwards AO, Matise TC, Acott TS, Ott J, Klein ML: Age-related macular degeneration--a genome scan in extended families. *American journal of human genetics* 2003;73:540-550.
- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BE, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Palta M: Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Archives of ophthalmology* 1995a;113:1518-1523.
- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, VandenLangenberg GM, Klein BE, Palta M: Dietary fat and age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1995b;113:743-748.
- Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD: Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2001;153:424-432.
- Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL: Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1996;114:991-997.

- Mares JA, Volland RP, Sondel SA, Millen AE, Larowe T, Moeller SM, Klein ML, Blodi BA, Chappell RJ, Tinker L, Ritenbaugh C, Gehrs KM, Sarto GE, Johnson E, Snodderly DM, Wallace RB: Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011;129:470-480.
- Marmor F: *Retinal Pigment Epithelium: Function and Disease*. USA, Oxford University Press, 1998.
- Marques JP, Costa M, Melo P, Oliveira CM, Pires I, Cachulo ML, Figueira J, Silva R: Ocular Risk Factors for Exudative AMD: A Novel Semiautomated Grading System. *ISRN ophthalmology* 2013;2013:464218.
- Marshall J: The ageing retina: physiology or pathology. *Eye (Lond)* 1987;1 ( Pt 2):282-295.
- Martin JE, Sheaff MT: The pathology of ageing: concepts and mechanisms. *J Pathol* 2007;211:111-113.
- Martinez GS, Campbell AJ, Reinken J, Allan BC: Prevalence of ocular disease in a population study of subjects 65 years old and older. *Am J Ophthalmol* 1982;94:181-189.
- Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ: Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:498-507.
- Mathers C, Loncar D: Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. [http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_projections2030\\_paper.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_projections2030_paper.pdf), 2006.
- McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR: Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001a;119:1455-1462.
- McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR: Vision impairment predicts 5 year mortality. *The British journal of ophthalmology* 2001b;85:322-326.
- McKean-Cowdin R, Varma R, Hays RD, Wu J, Choudhury F, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study G: Longitudinal changes in visual acuity and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye study. *Ophthalmology* 2010;117:1900-1907, 1907 e1901.
- McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Green WR, Sunness JS, Luty GA: Quantifying changes in RPE and choroidal vasculature in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1986-1993.
- Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Colin J, Malet F, Feart C, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Delcourt C: Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6004-6011.
- Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM: Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1196-1206.
- Miller JW: Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1-35 e13.
- Miskala PH, Bass EB, Bressler NM, Childs AL, Hawkins BS, Mangione CM, Marsh MJ, Submacular Surgery Trials Research G: Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: quality-of-life findings: SST report no. 12. *Ophthalmology* 2004;111:1981-1992.
- Mitchell J, Bradley P, Anderson SJ, Ffytche T, Bradley C: Perceived quality of health care in macular disease: a survey of members of the Macular Disease Society. *The British journal of ophthalmology* 2002a;86:777-781.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ: Prevalence of age-related maculopathy in Australia. *The Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 1995;102:1450-1460.
- Mitchell P, Smith W, Wang JJ: Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. *The Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 1998;105:1359-1363.
- Mitchell P, Wang JJ: Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: *The Blue Mountains Eye Study*. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:197-199.
- Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W: Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: *The Blue Mountains Eye Study*. *Ophthalmology* 2002b;109:1092-1097.
- Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR: Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: *The Blue Mountains Eye Study*. *Arch Ophthalmol* 2002c;120:1357-1363.
- Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T: The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: *the Hisayama study*. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:1907-1910.

- Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Oshima Y, Ishibashi T, Nose Y: Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:469-472.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ: Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008;451:1069-1075.
- Mohidin N, Yap MK, Jacobs RJ: Influence of age on the multifocal electroretinography. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 1999;19:481-488.
- Mori K, Horie-Inoue K, Kohda M, Kawasaki I, Gehlbach PL, Awata T, Yoneya S, Okazaki Y, Inoue S: Association of the HTRA1 gene variant with age-related macular degeneration in the Japanese population. *J Hum Genet* 2007;52:636-641.
- 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;105:789-794.
- Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A: The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. *Nutr J* 2003;2:20.
- Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA, Taylor HR: Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004;111:1176-1182.
- Munch IC, Linneberg A, Larsen M: Precursors of age-related macular degeneration: associations with physical activity, obesity, and serum lipids in the inter99 eye study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:3932-3940.
- Munch IC, Sander B, Kessel L, Hougaard JL, Taarnhoj NC, Sorensen TI, Kyvik KO, Larsen M: Heredity of small hard drusen in twins aged 20-46 years. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:833-838.
- Munoz B, Klein R, Rodriguez J, Snyder R, West SK: Prevalence of age-related macular degeneration in a population-based sample of Hispanic people in Arizona: Proyecto VER. *Archives of ophthalmology* 2005;123:1575-1580.
- Nakata K, Crabb JW, Hollyfield JG: Crystallin distribution in Bruch's membrane-choroid complex from AMD and age-matched donor eyes. *Exp Eye Res* 2005;80:821-826.
- Ness AR, Powles JW: Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *International journal of epidemiology* 1997;26:1-13.
- Nirmalan PK, Katz J, Robin AL, Tielsch JM, Namperumalsamy P, Kim R, Narendran V, Ramakrishnan R, Krishnadas R, Thulasiraj RD, Suan E: Prevalence of vitreoretinal disorders in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Study. *Archives of ophthalmology* 2004;122:581-586.
- Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, Chen Y, Zhang K, Ambati BK, Baffi JZ, Ambati J: Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2328-2333.
- Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, Parrott M: Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998;46:1-7.
- Oguido AP, Casella AM, Matsuo T, Ramos Filho EH, Berbel R, Silva RM: Prevalence of age-related macular degeneration in Japanese immigrants and their descendants living in Londrina (PR) - Brazil. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:375-380.
- Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, Koshiba-Takeuchi K, Ina J, Yano M, Tsuchiya A, Ueta Y, Soma A, Kanda H, Matsumoto M, Kawaichi M: HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins. *Development* 2004;131:1041-1053.
- Okamoto H, Umeda S, Obazawa M, Minami M, Noda T, Mizota A, Honda M, Tanaka M, Koyama R, Takagi I, Sakamoto Y, Saito Y, Miyake Y, Iwata T: Complement factor H polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2006;12:156-158.
- Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD: Health at a Glance: Europe 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>, OECD Publishing, 2012.
- Organisciak DT, Jiang YL, Wang HM, Bicknell I: The protective effect of ascorbic acid in retinal light damage of rats exposed to intermittent light. *Investigative ophthalmology & visual science* 1990;31:1195-1202.

- Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T: Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1153-1157.
- Ostenfeld-Akerblom A: Age-related macular degeneration in Inuit. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:76-78.
- Owsley C: Vision and driving in the elderly. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1994;71:727-735.
- Padrao P, Lunet N, Santos AC, Barros H: Smoking, alcohol, and dietary choices: evidence from the Portuguese National Health Survey. *BMC Public Health* 2007;7:138.
- Pagenstecher G: *Atlas der Pathologische Anatomie des Augenapfels*. Wiesbaden, CW Kriedel, 1875.
- Pagliarini S, Moramarco A, Wormald RP, Piguet B, Carresi C, Balacco-Gabrieli C, Sehmi KS, Bird AC: Age-related macular disease in rural southern Italy. *Archives of ophthalmology* 1997;115:616-622.
- Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M: Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 1996;121:181-189.
- Parekh N, Volland RP, Moeller SM, Blodi BA, Ritenbaugh C, Chappell RJ, Wallace RB, Mares JA, Group CRS: Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Archives of ophthalmology* 2009;127:1483-1493.
- Pascolini D, Mariotti SP: Global estimates of visual impairment: 2010. *The British journal of ophthalmology* 2012;96:614-618.
- Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Negrel AD, Resnikoff S: 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic epidemiology* 2004;11:67-115.
- Patino CM, McKean-Cowdin R, Azen SP, Allison JC, Choudhury F, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G: Central and peripheral visual impairment and the risk of falls and falls with injury. *Ophthalmology* 2010;117:199-206 e191.
- Pauleikhoff D: neovascular age-related macular degeneration: Natural History and Treatment Outcomes. *Retina* 2005;25:1065-1084.
- Penfold PL, Liew SC, Madigan MC, Provis JM: Modulation of major histocompatibility complex class II expression in retinas with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2125-2133.
- Pham TQ, Cugati S, Rochtchina E, Mitchell P, Maloof A, Wang JJ: Early age-related maculopathy in eyes after cataract surgery. *Eye* 2007;21:512-517.
- Pieramici DJ, Bressler SB: Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Current opinion in ophthalmology* 1998;9:38-46.
- Piermarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F, Peto T, Group PS: The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1. *Ophthalmic epidemiology* 2011;18:129-136.
- Prince HE, Calma J, Pham T, Seaton BL: Frequency of missed cases of probable acute West Nile virus (WNV) infection when testing for WNV RNA alone or WNV immunoglobulin M alone. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:587-588.
- Priya RR, Chew EY, Swaroop A: Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges, and opportunities for disease management. *Ophthalmology* 2012;119:2526-2536.
- Prudham D, Evans JG: Factors associated with falls in the elderly: a community study. *Age Ageing* 1981;10:141-146.
- Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, Klein R, Tielsch JM, Vijan S, Saaddine J: The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Archives of ophthalmology* 2006;124:1754-1760.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP: Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-851.
- Ritter LL, Klein R, Klein BE, Mares-Perlman JA, Jensen SC: Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1995;120:190-196.
- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, Weber BH: Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Human molecular genetics* 2005;14:3227-3236.

- Robman L, Mahdi O, McCarty C, Dimitrov P, Tikellis G, McNeil J, Byrne G, Taylor H, Guymer R: Exposure to Chlamydia pneumoniae infection and progression of age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2005;161:1013-1019.
- Robman L, Vu H, Hodge A, Tikellis G, Dimitrov P, McCarty C, Guymer R: Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2007;42:720-726.
- Ross RJ, Bojanowski CM, Wang JJ, Chew EY, Rochtchina E, Ferris FL, 3rd, Mitchell P, Chan CC, Tuo J: The LOC387715 polymorphism and age-related macular degeneration: replication in three case-control samples. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1128-1132.
- Roy M, Kaiser-Kupfer M: Second eye involvement in age-related macular degeneration: a four-year prospective study. *Eye* 1990;4 ( Pt 6):813-818.
- Rozanowska M, Pawlak A, Rozanowski B, Skumatz C, Zareba M, Boulton ME, Burke JM, Sarna T, Simon JD: Age-related changes in the photoreactivity of retinal lipofuscin granules: role of chloroform-insoluble components. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:1052-1060.
- Rozanowska M, Rozanowski B: Visual transduction and age-related changes in lipofuscin; in Tombran-Tink J, Barnstable C (eds): *Visual transduction and non-visual light perception*. Totowa, Humana Press, 2008, pp 421-462.
- Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG: Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119:571-580.
- Russell SR, Mullins RF, Schneider BL, Hageman GS: Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2000;129:205-214.
- Ryan SJ, Mittl RN, Maumenee AE: The disciform response: an historical perspective. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980;215:1-20.
- Salvi SM, Akhtar S, Currie Z: Ageing changes in the eye. *Postgraduate medical journal* 2006;82:581-587.
- Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, Berson EL, Gaudio AR: Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1993;100:1009-1013.
- Sandberg MA, Weiner A, Miller S, Gaudio AR: High-risk characteristics of fellow eyes of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:441-447.
- SanGiovanni JP, Agron E, Clemons TE, Chew EY: Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2009a;127:110-112.
- SanGiovanni JP, Agron E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, Chew EY, Age-Related Eye Disease Study Research G: {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009b;90:1601-1607.
- SanGiovanni JP, Chew EY: The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in retinal and eye research* 2005;24:87-138.
- SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Klein R, Sperduto RD, Age-Related Eye Disease Study Research G: The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Archives of ophthalmology* 2008;126:1274-1279.
- SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL, 3rd, Gensler GR, Kurinij N, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD, Age-Related Eye Disease Study Research G: The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Archives of ophthalmology* 2007;125:671-679.
- Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J: Relationship of Basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:968-977.
- Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP: Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:358-368.

- Sastry BV, Hemontolor ME: Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipase A2 and its significance to macular function. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 1998;14:447-458.
- Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY: Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Archives of ophthalmology* 1995;113:728-735.
- Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ: Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1259-1265.
- Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, Wong F, Chen YS, Spencer K, Schnetz-Boutaud N, Haines JL, Pericak-Vance MA: Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *American journal of human genetics* 2006;78:852-864.
- Schmidt S, Klaver C, Saunders A, Postel E, De La Paz M, Agarwal A, Small K, Udar N, Ong J, Chalukya M, Nesburn A, Kenney C, Domurath R, Hogan M, Mah T, Conley Y, Ferrell R, Weeks D, de Jong PT, van Duijn C, Haines J, Pericak-Vance M, Gorin M: A pooled case-control study of the apolipoprotein E (APOE) gene in age-related maculopathy. *Ophthalmic Genet* 2002;23:209-223.
- Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG: Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009;54:96-117.
- Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF: Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008;28:385-409.
- Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, Visvalingam S, Brinkmann CK, Holz FG: Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1169-1176.
- Scholl HP, Dandekar SS, Peto T, Bunce C, Xing W, Jenkins S, Bird AC: What is lost by digitizing stereoscopic fundus color slides for macular grading in age-related maculopathy and degeneration? *Ophthalmology* 2004;111:125-132.
- Schutt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME: Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:2303-2308.
- Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, Mickunas E, Gay R, Klimanskaya I, Lanza R: Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012;379:713-720.
- Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, Hubschman JP, Davis JL, Heilwell G, Sporn M, Maguire J, Gay R, Bateman J, Ostrick RM, Morris D, Vincent M, Anglade E, Del Priore LV, Lanza R: Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 2015;385:509-516.
- Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B: Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003a;121:785-792.
- Seddon JM, Cote J, Rosner B: Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003b;121:1728-1737.
- Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML: Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;297:1793-1800.
- Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N: Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704-710.
- Seddon JM, George S, Rosner B: Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Archives of ophthalmology* 2006a;124:995-1001.
- Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML: CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2006b;61:157-165.
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W: Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1191-1199.

- Seddon JM, Sharma S, Adelman RA: Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006c;113:260-266.
- Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE: A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996;276:1141-1146.
- Seland JH, Vingerling JR, Augood CA, Bentham G, Chakravarthy U, deJong PT, Rahu M, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Fletcher AE: Visual impairment and quality of life in the older European population, the EUREYE study. *Acta Ophthalmol* 2011;89:608-613.
- Shah SU, Pilli S, Telander DG, Morse LS, Park SS: Survey of patients with age-related macular degeneration: knowledge and adherence to recommendations. *Can J Ophthalmol* 2013;48:204-209.
- Shamsi FA, Boulton M: Inhibition of RPE lysosomal and antioxidant activity by the age pigment lipofuscin. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001;42:3041-3046.
- Silva R, Cachulo ML, Fonseca P, Bernardes R, Nunes S, Vilhena N, Faria de Abreu JR: Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: a 3-year follow-up study. *Ophthalmologica* 2011;226:110-118.
- Smith C: Genomics: SNPs and human disease. *Nature* 2005;435:993.
- Smith RT, Chan JK, Nagasaki T, Ahmad UF, Barbazetto I, Sparrow J, Figueroa M, Merriam J: Automated detection of macular drusen using geometric background leveling and threshold selection. *Arch Ophthalmol* 2005;123:200-206.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT: Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR: Smoking and age-related maculopathy. *The Blue Mountains Eye Study. Archives of ophthalmology* 1996;114:1518-1523.
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ: Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Archives of ophthalmology* 1998;116:583-587.
- Snow KK, Seddon JM: Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125-143.
- Solbach U, Keilhauer C, Knabben H, Wolf S: Imaging of retinal autofluorescence in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 1997;17:385-389.
- Spaide RF, Curcio CA: Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina* 2010;30:1441-1454.
- Spanish Eyes Epidemiological Study G: Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol* 2011;95:931-936.
- Sparrow JR, Boulton M: RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005;80:595-606.
- Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA: The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:1981-1989.
- Spencer KL, Olson LM, Schnetz-Boutaud N, Gallins P, Agarwal A, Iannaccone A, Kritchevsky SB, Garcia M, Nalls MA, Newman AB, Scott WK, Pericak-Vance MA, Haines JL: Using genetic variation and environmental risk factor data to identify individuals at high risk for age-related macular degeneration. *PloS one* 2011;6:e17784.
- Sperduto RD, Seigel D: Senile lens and senile macular changes in a population-based sample. *American journal of ophthalmology* 1980;90:86-91.
- Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE: Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *The American journal of pathology* 2000;157:135-144.
- Starita C, Hussain AA, Pagliarini S, Marshall J: Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: implications for macular disease. *Experimental eye research* 1996;62:565-572.
- Steinmetz KA, Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-1039.
- Streeten BW: Development of the human retinal pigment epithelium and the posterior segment. *Archives of ophthalmology* 1969;81:383-394.

- Sunness JS, Applegate CA: Long-term follow-up of fixation patterns in eyes with central scotomas from geographic atrophy that is associated with age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2005;140:1085-1093.
- Sunness JS, Applegate CA, Gonzalez-Baron J: Improvement of visual acuity over time in patients with bilateral geographic atrophy from age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:162-169.
- Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, Barron Y, Bergman A: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1768-1779.
- Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D, Fleischhauer JC, Kurz-Levin MM, Bosch MM, Helbig H: Is pseudophakia a risk factor for neovascular age-related macular degeneration? *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:1472-1475.
- Swaroop A, Chew EY, Rickman CB, Abecasis GR: Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration. *Annual review of genomics and human genetics* 2009;10:19-43.
- Tabandeh H, Dubovy S, Green WR: Bilateral midperipheral large drusen and retinal pigment epithelial detachments associated with multifocal areas of choroidal neovascularization: a histopathologic study. *Retina* 2006;26:1063-1069.
- Tam PO, Ng TK, Liu DT, Chan WM, Chiang SW, Chen LJ, DeWan A, Hoh J, Lam DS, Pang CP: HTRA1 variants in exudative age-related macular degeneration and interactions with smoking and CFH. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2357-2365.
- Tamakoshi A, Yuzawa M, Matsui M, Uyama M, Fujiwara NK, Ohno Y: Smoking and neovascular form of age related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. *Research Committee on Chorioretinal Degenerations. Br J Ophthalmol* 1997;81:901-904.
- Tan JS, 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* 2007a;125:1089-1095.
- Tan JS, 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* 2007b;114:1143-1150.
- Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P: Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:334-341.
- Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, Dridi S, Kerur N, Kim Y, Cho WG, Kaneko H, Fowler BJ, Bogdanovich S, Albuquerque RJ, Hauswirth WW, Chiodo VA, Kugel JF, Goodrich JA, Ponicsan SL, Chaudhuri G, Murphy MP, Dunaief JL, Ambati BK, Ogura Y, Yoo JW, Lee DK, Provost P, Hinton DR, Nunez G, Baffi JZ, Kleinman ME, Ambati J: DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 2012;149:847-859.
- Taylor HR, Keeffe JE, Vu HT, Wang JJ, Rochtchina E, Pezzullo ML, Mitchell P: Vision loss in Australia. *Med J Aust* 2005;182:565-568.
- Taylor HR, West S, Munoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM: The long-term effects of visible light on the eye. *Archives of ophthalmology* 1992;110:99-104.
- Terman A, Gustafsson B, Brunk UT: Autophagy, organelles and ageing. *J Pathol* 2007;211:134-143.
- Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, Zhang K, Attia J: Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2784-2790.
- The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992a;110:1701-1708.
- The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992b;110:1701-1708.
- The Eye Disease Case-Control Study Group: Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104-109.
- Thompson JR, Gibson JM, Jagger C: The association between visual impairment and mortality in elderly people. *Age Ageing* 1989;18:83-88.
- Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP: Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)* 2005;19:935-944.

- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine* 1988;319:1701-1707.
- Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD: Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology* 2004a;122:750-757.
- Tomany SC, Klein R, Klein BE: The relation of coffee and caffeine to the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2001;132:271-273.
- Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT: Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004b;111:1280-1287.
- Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Koskosas A, Pappas T, Mavroudis L, Wilson MR: Prevalence of age-related macular degeneration in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2006;142:1076-1079.
- Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, Morizane Y, Kayama M, Debouck CM, Hisatomi T, Miller JW, Vavvas DG: Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:21695-21700.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D: Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
- Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D: Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-1460.
- Tso MO, Woodford BJ, Lam KW: Distribution of ascorbate in normal primate retina and after photic injury: a biochemical, morphological correlated study. *Current eye research* 1984;3:181-191.
- Tuo J, Ning B, Bojanowski CM, Lin ZN, Ross RJ, Reed GF, Shen D, Jiao X, Zhou M, Chew EY, Kadlubar FF, Chan CC: Synergic effect of polymorphisms in ERCC6 5' flanking region and complement factor H on age-related macular degeneration predisposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9256-9261.
- Tzekov RT, Gerth C, Werner JS: Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2004;242:549-560.
- Udar N, Atilano SR, Memarzadeh M, Boyer DS, Chwa M, Lu S, Maguen B, Langberg J, Coskun P, Wallace DC, Nesburn AB, Khatibi N, Hertzog D, Le K, Hwang D, Kenney MC: Mitochondrial DNA haplogroups associated with age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:2966-2974.
- Ugarte M, Hussain AA, Marshall J: An experimental study of the elastic properties of the human Bruch's membrane-choroid complex: relevance to ageing. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:621-626.
- Umeda S, Suzuki MT, Okamoto H, Ono F, Mizota A, Terao K, Yoshikawa Y, Tanaka Y, Iwata T: Molecular composition of drusen and possible involvement of anti-retinal autoimmunity in two different forms of macular degeneration in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *FASEB J* 2005;19:1683-1685.
- Uyama M, Takahashi K, Ida N, Miyashiro M, Ando A, Takahashi A, Yamada E, Shirasu J, Nagai Y, Takeuchi M: The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology* 2000;84:1018-1023.
- van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT: Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;294:3101-3107.
- van Leeuwen R, Chakravarthy U, Vingerling JR, Brussee C, Hooghart AJ, Mulder PG, de Jong PT: Grading of age-related maculopathy for epidemiological studies: is digital imaging as good as 35-mm film? *Ophthalmology* 2003a;110:1540-1544.
- van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT: Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003b;44:3771-3777.
- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003c;121:519-526.

- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 2003d;18:845-854.
- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, van Duijn CM, Stricker BH, de Jong PT: Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *American journal of ophthalmology* 2004a;137:750-752.
- van Leeuwen R, Tomany SC, Wang JJ, Klein R, Mitchell P, Hofman A, Klein BE, Vingerling JR, Cumming RG, de Jong PT: Is medication use associated with the incidence of early age-related maculopathy? Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004b;111:1169-1175.
- van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT, Stricker BH: Cholesterol lowering drugs and risk of age related maculopathy: prospective cohort study with cumulative exposure measurement. *Bmj* 2003e;326:255-256.
- VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M: Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *American journal of epidemiology* 1998;148:204-214.
- VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, McCarty CA: The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000;107:1593-1600.
- Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study G: Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1288-1297.
- Velez-Montoya R, Oliver SC, Olson JL, Fine SL, Quiroz-Mercado H, Mandava N: Current knowledge and trends in age-related macular degeneration: genetics, epidemiology, and prevention. *Retina* 2014;34:423-441.
- Vieira S: *Introdução à Bioestatística*, ed 4ª. São Paulo, Elsevier, 2008.
- Vinding T: Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67:609-616.
- Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G: Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:66-72.
- 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* 1995a;142:404-409.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995b;102:205-210.
- Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* 1996;114:1193-1196.
- Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P: Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003a;121:658-663.
- Wang JJ, Jakobsen KB, Smith W, Mitchell P: Refractive status and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Clinical & experimental ophthalmology* 2004a;32:255-258.
- Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P: Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003b;110:1960-1967.
- Wang JJ, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R: Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *The British journal of ophthalmology* 2004b;88:104-109.
- Wang JJ, Mitchell P, Smith W: Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998a;39:2167-2171.
- Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG: Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. *The British journal of ophthalmology* 1998b;82:743-747.
- Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG, Mitchell P: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:92-98.
- Wang JJ, Ross RJ, Tuo J, Burlutsky G, Tan AG, Chan CC, Favaloro EJ, Williams A, Mitchell P: The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. *Ophthalmology* 2008;115:693-699.

- Wang Q, Chappell RJ, Klein R, Eisner A, Klein BE, Jensen SC, Moss SE: Pattern of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:2234-2242.
- Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Haines JL, Pericak-Vance MA, Rosenfeld PJ, Paul TO, Eller AW, Morse LS, Dailey JP, Ferrell RE, Gorin MB: Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *American journal of human genetics* 2004;75:174-189.
- Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA: Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985;99:185-187.
- West SK, Munoz B, Rubin GS, Schein OD, Bandeen-Roche K, Zeger S, German S, Fried LP: Function and visual impairment in a population-based study of older adults. The SEE project. *Salisbury Eye Evaluation. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:72-82.
- West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, Taylor HR: Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989;107:875-879.
- Whitehead AJ, Mares JA, Danis RP: Macular pigment: a review of current knowledge. *Archives of ophthalmology* 2006;124:1038-1045.
- Willett WC, Sacks S, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D: Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-1406S.
- Williams PT: Prospective study of incident age-related macular degeneration in relation to vigorous physical activity during a 7-year follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:101-106.
- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI: The psychosocial impact of macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 1998;116:514-520.
- Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P: Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Molecular vision* 1999;5:32.
- Wong TY: Age-related macular degeneration and cardiovascular disease in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009;148:327-329.
- Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrbach K, Probst C, Sledge I: The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-126.
- Wong TY, Klein R, Klein BE, Tomany SC: Refractive errors and 10-year incidence of age-related maculopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:2869-2873.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY: Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116.
- Wong WT, Kam W, Cunningham D, Harrington M, Hammel K, Meyerle CB, Cukras C, Chew EY, Sadda SR, Ferris FL: Treatment of geographic atrophy by the topical administration of OT-551: results of a phase II clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6131-6139.
- World Health Organization: Vision 2020 The Right to Sight: Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness. Action Plan 2006-2011. [http://www.who.int/blindness/Vision2020\\_report.pdf](http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf), 2007.
- World Health Organization: Universal eye health: a global action plan 2014-2019. [http://www.who.int/blindness/AP2014\\_19\\_English.pdf](http://www.who.int/blindness/AP2014_19_English.pdf), 2013.
- Wu KH, Wang JJ, Rochtchina E, Foran S, Ng MK, Mitchell P: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and age-related maculopathy (ARM): cross-sectional findings from the Blue Mountains Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:298-303.
- Wu LH: Study of aging macular degeneration in China. *Japanese journal of ophthalmology* 1987;31:349-367.
- Xu L, Blonska AM, Pumariega NM, Bearely S, Sohrab MA, Hageman GS, Smith RT: Reticular macular disease is associated with multilobular geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1850-1862.
- Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB: Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1087-1090.
- Xu L, Wang YX, Jonas JB: Level of education associated with ophthalmic diseases. The Beijing Eye Study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010;248:49-57.

- Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, Chen H, Zhao Y, Pearson E, Li X, Chien J, Dewan A, Harmon J, Bernstein PS, Shridhar V, Zabriskie NA, Hoh J, Howes K, Zhang K: A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992-993.
- Yannuzzi L: *The retinal atlas*. St. Louis, Mosby, 1995.
- Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS: Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina* 2008;28:375-384.
- Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, Freund KB, Slakter JS, Guyer DR, Sorenson JA, Fisher Y, Maberley D, Orlock DA: Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 1999;117:1503-1510.
- Yip JL, Khawaja AP, Broadway D, Luben R, Hayat S, Dalzell N, Bhaniani A, Wareham N, Khaw KT, Foster PJ: Visual acuity, self-reported vision and falls in the EPIC-Norfolk Eye study. *Br J Ophthalmol* 2014;98:377-382.
- Zarbin MA: Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
- Zarepari S, Reddick AC, Branham KE, Moore KB, Jessup L, Thoms S, Smith-Wheelock M, Yashar BM, Swaroop A: Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:1306-1310.
- Zerbib J, Delcourt C, Puche N, Querques G, Cohen SY, Sahel J, Korobelnik JF, Le Goff M, Souied EH: Risk factors for exudative age-related macular degeneration in a large French case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:899-907.
- Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albin TA, Brown DM, Jaffe GJ, Tao W, Williams GA: Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:6241-6245.
- Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF: Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010a;117:1775-1781.
- Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y: Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology* 2010b;117:303-312 e301.