

# **Prevalência da Degenerescência Macular Relacionada com a idade na Península Ibérica Uma Revisão Sistemática**

(Versão Final Após Defesa)

**Andrea Yudith Fernandes Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Optometria e Ciências da Visão**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Mestre Eduardo Meruje Teixeira, Especialista em Optometria

**Agosto de 2021**



# Dedicatória

Aos meus pais!



# Agradecimentos

Um obrigado especial ao meu orientador, professor Mestre Eduardo Teixeira, pela sua exemplar orientação, pelo seu interesse constante, pela sua dedicação e partilha de conhecimento e pelos seus conselhos dados ao longo de todo este trabalho.

Ao Prof. Doutor Francisco Brardo e Prof. Doutor Miguel Caixinha, pela amizade, pela sabedoria e cujos ensinamentos ao longo de todo este percurso académico, levo para a vida.

Aos meus pais, pelo vosso carinho que demonstram todos os dias, pelos valores que me inculcaram, por todas as oportunidades que me proporcionaram ao longo de todos estes anos e porque sempre acreditaram que era capaz de chegar longe. Obrigada do fundo do meu coração!

As minhas irmãs Laura e Ana, pelo vosso carinho, pela cumplicidade, pelo apoio e por nunca me falharem nos momentos em que mais preciso.

Às minhas colegas Daniela, Ana Rita, Márcia e Mélanie que também fizeram parte de todo o meu percurso académico. Obrigada pela vossa amizade e por todos os momentos partilhados juntas.

Ao Juan, pelo carinho, pelo apoio, pelo incentivo constante e por ajudar-me a erguer nos momentos em que queria desistir.

De uma forma ou de outra todos contribuíram para que este trabalho fosse possível e a vocês, só vos tenho a agradecer! Obrigada!



# Resumo

**Introdução:** A Degenerescência Macular Relacionada com a Idade (DMRI) é uma das principais patologias oculares que, com o avançar da idade, provoca alterações na função visual. Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados dando a conhecer a sua prevalência um pouco por todo o mundo. Esta representa um importante problema de saúde pública pois o aumento do envelhecimento global da população levará a um aumento da condição com conseqüente crescimento do número de pessoas com deficiência visual, resultando assim em prejuízos significativos para a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Este estudo teve como principal objetivo extrapolar a prevalência da DMRI bruta e específica por estadio da doença e por sexo, na Península Ibérica. Como objetivos secundários, analisou-se os fatores de risco, a influência da dieta mediterrânea e a prevalência da deficiência visual moderada a severa (DVMS) e cegueira desta condição na Península Ibérica.

**Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática e meta análise de estudos observacionais de base populacional, publicados entre 1990 e dezembro 2020 através das bases de dados MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Science, Biblioteca Cochrane, Scielo Portugal e Espanha, RCAAP e TESEO. O protocolo PRISMA foi utilizado como linha orientadora na revisão sistemática de literatura. A prevalência foi calculada usando meta-análises de efeitos aleatórios e foi considerado um intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e índice I<sup>2</sup> de Higgin.

**Resultados:** A análise de 16477 indivíduos, com idades compreendias entre os 55 e 85 anos, de 10 estudos, mostrou que a prevalência combinada da DMRI total foi de 26,23%. Também mostrou uma taxa de prevalência da DMRI precoce e tardia de 21,1% e 1,9%, respetivamente. Os resultados sugerem uma tendência de maior prevalência de DMRI em mulheres em comparação com os homens (21,46% vs 19,22%). A idade, diabetes mellitus, hipertensão, a presença de drusen e pseudodrusen, o índice de massa corporal (IMC) e a duração do sono foram considerados potenciais fatores de risco no desenvolvimento da DMRI na Península Ibérica. A adesão a dieta mediterrânea foi considerada como tendo um efeito protetor para a DMRI tardia. Relativamente à prevalência DVMS e cegueira colocaram a DMRI como sendo a segunda e a terceira maior causa, respetivamente.

Conclusão: Esta revisão sistemática e meta-análise mostra estimativas da prevalência da DMRI da população ibérica mais elevada na região europeia o que fazem da DMRI uma das condições oculares com forte impacto na saúde pública da região. São vários os fatores de risco que estão implicados no desenvolvimento da DMRI. A adesão de estilos de vida saudáveis é importante para diminuir o risco de progressão para as fases mais tardias da doença.

## **Palavras-chave**

Degenerescência macular relacionada com a idade; DMRI; prevalência; revisão sistemática; meta-análise

# Abstract

**Background:** Aged-Related Macular Degeneration (AMD) is one of the main eye pathologies that, with aging, causes changes in visual function. Several epidemiological studies have been carried out to make AMD prevalence known around the world. It represents an important public health problem as the increase in global aging will lead to an increase in the number of visual impairment cases, what can result in significant damage in affected people's quality of life. This study aimed to determine global and gender-specific AMD's prevalence, in the Iberian Peninsula. As secondary goals, we analyze the risk factors, the Mediterranean diet influence, and the prevalence of moderate to severe visual impairment (MSVI) and blindness of this condition in Iberian Peninsula.

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies, published between 1990 and December 2020 through MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Science, Cochrane Library, RCAAP and TESEO databases. PRISMA recommendations were applied to this systematic review. Prevalence was calculated using meta-analyzes of random effects and a 95% confidence interval (CI) was considered. The heterogeneity between studies was assessed by Cochran's Q test and Higgin's I<sub>2</sub> Index.

**Results:** The analysis of 16477 individuals, aged between 55 and 85 years old, from 10 studies, show that the combined prevalence of total AMD was 26.23%. It also showed a prevalence rate of early and late AMD of 21.1% e 1.9%, respectively. The results suggest a trend towards a higher prevalence of AMD in women compared to men (21.46% vs 19.22%). Age-specific combined prevalence was not possible to determine. Age, diabetes mellitus, hypertension, presence of drusen and pseudodrusen, body mass index (BMI) and sleep duration were considered potential risk factors in the development of AMD, in the Iberian Peninsula. Adherence to Mediterranean diet showed a protective effect against late AMD. Data related to DVMS's prevalence and blindness placed AMD as the second and third major cause, respectively.

**Conclusion:** This systematic review and meta-analysis shows highest rates of pooled prevalence's for AMD at the European region in the Iberian population. This makes AMD one of the ocular diseases with high impact in public health at the region. There are several risk factors involved in the development of AMD. Healthy lifestyle is important to decrease risk of progression to later stages of the disease.

# **Keywords**

Age related macular degeneration; ARMD; prevalence; systematic review; meta-analysis

# Índice

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1 Introdução	1
1.1 Justificação para a Revisão	1
1.2 Objetivos da Revisão	1
2 Estado da arte	3
2.1 Degenerescência macular relacionada com a idade- Uma abordagem genérica	3
2.2 Fatores de risco	3
2.3 Epidemiologia	4
2.4 Fisiopatologia	5
2.5 Classificação clínica	6
2.6 Diagnóstico	10
2.7 Tratamento	10
2.8 DMRI, dieta mediterrânea e nutrição	11
2.9 Envelhecimento e Impacto na qualidade de vida	11
2.10 Protocolo PRISMA	12
3 Métodos	15
3.1 Critérios de elegibilidade	15
3.2 Fontes de informação	15
3.3 Estratégia de pesquisa	16
3.4 Registo dos estudos	16
3.4.1 Gestão de dados	16
3.4.2 Processo de seleção	16
3.4.3 Processo de extração de dados	17
3.5 Lista de dados	17
3.6 Risco de viés nos estudos individuais	17
3.7 Análise estatística e Síntese de dados	18
3.7.1 Medidas de prevalência	18
4 Resultados	21
4.1 Estudos incluídos	21
4.2 Revisão sistemática	22
4.2.1 Características dos estudos incluídos	22

4.2.1.1	Resumo das características dos estudos incluídos sobre a prevalência da DMRI	23
4.2.1.2	Resumo das características dos estudos incluídos sobre fatores de risco	25
4.2.1.3	Resumo das características dos estudos incluídos sobre a dieta mediterrânea e DMRI	28
4.2.1.4	Resumo das características dos estudos incluídos sobre a prevalência da DVMS e cegueira pela DMRI	31
4.3	Meta-análise	31
4.3.1	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	31
4.3.2	Prevalência da DMRI global	32
4.3.3	Prevalência da DMRI precoce e tardia	33
4.3.4	Prevalência da DMRI específica por sexo	36
4.3.4.1	Prevalência da DMRI total específica por sexo	36
4.3.4.2	Prevalência da DMRI precoce específica por sexo	38
4.3.4.3	Prevalência da DMRI tardia específica por sexo	41
5	Discussão	45
6	Perspetivas futuras e conclusão	49
7	Bibliografia	51
	Anexos	61
	Anexo 1	63
	Anexo 2	67
	Anexo 3	73

# Lista de Figuras

Figura 1. DMRI intermédia com drusas pequenas (A), médias (B) e grandes (C) maioritariamente no centro da mácula .....	7
Figura 2. DMRI tardia com drusas grandes (A), anomalias pigmentares e atrofia geográfica (B).....	8
Figura 3. Autofluoresceína do fundo ocular de um paciente com atrofia geográfica avançada (A) .....	8
Figura 4. DMRI tardia com hemorragia intrarretiniana .....	9
Figura 5. Imagem de Tomografia de Coerência Óptica (OCT) de um descolamento do EPR (seta branca) com fluido subretiniano sobrejacente (seta vermelha). A junção segmento interno/segmento externo dos fotorreceptores (triângulos brancos) foi interrompida na área sobrejacente à lesão (triângulos vermelhos) .....	9
Figura 6. Fluxograma de quatro fases de uma revisão sistemática.....	13
Figura 7. Fluxograma baseado no PRISMA relativamente à prevalência a DMRI .....	22
Figura 8. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI total e específica por país na Península Ibérica .....	33
Figura 9. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI precoce total e específica por país na Península Ibérica.....	34
Figura 10. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI tardia total e específica por país na Península Ibérica.....	35
Figura 11. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI total e específica por país na Península Ibérica do sexo Feminino.....	37
Figura 12. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI total e específica por país na Península Ibérica do sexo Masculino.....	38
Figura 13. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI precoce e específica por país na Península Ibérica do sexo Feminino .....	39
Figura 14. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI precoce e específica por país na Península Ibérica do sexo Masculino .....	40
Figura 15. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI tardia e específica por país na Península Ibérica do sexo Feminino .....	42
Figura 16. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI tardia e específica por país na Península Ibérica do sexo Masculino .....	43



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação Clínica para a DMRI segundo Macular Research Classification Committee (30) .....	6
Tabela 2. Resumo das principais características dos estudos incluídos sobre a prevalência da DMRI para análise qualitativa .....	23
Tabela 3. Prevalência da DMRI Total e específica por estadio .....	24
Tabela 4. Prevalência da DMRI total e específica por sexo.....	25
Tabela 5. Resumo dos fatores de risco em Portugal e Espanha .....	25
Tabela 6. Resumo dos fatores de risco fora da Península Ibérica.....	27
Tabela 7. Resumo dos fatores de risco em Portugal e Espanha .....	28
Tabela 8. Resumo da adesão a dieta mediterrânea em Portugal e Espanha .....	28
Tabela 9. Resumo da adesão a dieta mediterrânea fora da Península Ibérica ...	30
Tabela 10. Classificação de acordo com a qualidade dos estudos.....	32
Tabela 11. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI total .....	32
Tabela 12. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI precoce .....	34
Tabela 13. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI tardia .....	35
Tabela 14. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI total do sexo Feminino .....	36
Tabela 15. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI total do sexo Masculino .....	37
Tabela 16. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI precoce do sexo Feminino .....	39
Tabela 17. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI precoce do sexo Masculino .....	40
Tabela 18. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI tardia do sexo Feminino .....	41
Tabela 19. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI tardia do sexo Masculino .....	42



# Lista de Acrónimos

AREDS	<i>Age Related Eye Disease Study</i>
ARMS2	<i>Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 Gene</i>
AV	Acuidade Visual
AVC	Acidente Vascular Cerebral
C3	Componente 3 do Complemento
CFB	Fator B do complemento
CFH	Fator H do Complemento
DMRI	Degenerescência Macular Relacionada com a Idade
DVMS	Deficiência Visual Moderada a Severa
EPR	Epitélio Pigmentar da Retina
EUA	Estados Unidos da América
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade ( <i>High Density Lipoprotein</i> )
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HTRA1	<i>High-Temperature Required factor A1</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice Massa Corporal
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade ( <i>Low Density Lipoprotein</i> )
MSVI	<i>Moderate to Severe Visual Impairment</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RPD	Pseudodrusas reticulares ( <i>reticular pseudodrusen</i> )
OCT	Tomografia de Coerência Ótica ( <i>Optical Coherence Tomography</i> )
UBI	Universidade da Beira Interior
anti-VEGF	Agentes Anti-Fator do Crescimento Endotelial Vascular ( <i>Anti-Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
VEGFR 2	Agentes Fator do Crescimento Endotelial Vascular recetor 2 ( <i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i> )



# Capítulo 1

## Introdução

### 1.1. Justificação para a Revisão

A DMRI é considerada uma das principais causas de cegueira no mundo e de perda irreversível da visão após os 55 anos de idade, em países desenvolvidos.(1–3)

Atualmente assistimos ao envelhecimento global da população mundial, o que coloca a DMRI como um dos problemas de saúde pública mais importantes. A Península Ibérica é uma das zonas onde este fenómeno se observa com particular incidência, sendo que Portugal caminha para o país mais envelhecido da Europa. Embora os avanços tecnológicos tenham permitido o desenvolvimento de tratamentos eficazes para evitar alterações na função visual e consequente cegueira, estes são ainda dispendiosos e pouco acessíveis num grande número de países. Devido a importância que esta patologia tem à nível mundial, nos últimos anos têm sido realizados vários estudos em Portugal e Espanha com o intuito de conhecer melhor a prevalência desta condição na Península Ibérica. No entanto, o desconhecimento da prevalência da DMRI ainda é bastante grande na região em estudo.(4–8)

Deste modo, salienta-se a importância da realização de estudos com nível elevado de evidência científica, de maneira a conhecer a prevalência da condição e o impacto que esta tem a nível da população da Ibéria, com vista a criação de políticas e programas de saúde, que incluam medidas preventivas na área dos cuidados da visão e que de alguma forma possam minimizar as suas consequências, pois espera-se que esta condição se mantenha como uma das principais ameaças à função visual nas próximas décadas.(4,5,9)

Neste sentido poderemos contribuir para o desiderato lançado recentemente pelas nações unidas de melhorar a vida das pessoas idosas, as suas famílias e as comunidades, principalmente em idades mais avançadas.

### 1.2. Objetivos da Revisão

O objetivo principal deste estudo consistiu na revisão sistemática de literatura e meta-análise referente à prevalência da DMRI, na população adulta com mais de 50 anos, residente na Península Ibérica particularmente a prevalência bruta e específica por estadios da doença e

por sexo. Como objetivos secundários, reviu-se e analisou-se os fatores de risco da condição na Península Ibérica, a influência da dieta mediterrânea e a prevalência da DVMS e cegueira causada por esta condição, na região em estudo.

# Capítulo 2

## Estado da arte

### **2.1. Degenerescência macular relacionada com a idade: Uma abordagem genérica**

A degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI) é uma condição crónica e progressiva que ocorre devido ao desenvolvimento de lesões degenerativas na retina, principalmente na região macular. (10)

Esta é genericamente classificada em DMRI precoce e tardia. A DMRI precoce constitui a forma mais comum desta patologia, caracterizando-se pela presença de drusens e/ou alterações pigmentares da retina. A DMRI tardia, acompanhada por perda de acuidade visual central, pode manifestar-se na forma exsudativa (também designada por neovascular ou húmida), secundária ao desenvolvimento de neovascularização da coroide, ou não exsudativa (também designada por atrofica ou seca), caracterizada principalmente pela presença de atrofia geográfica. (11,12)

As consequências desta condição são bem conhecidas, encontrando-se entre as 5 principais causas de cegueira e deficiência visual moderada a severa (DVMS) nos adultos com idade superior a 55 anos, nos países de alto rendimento da Europa, onde se enquadra a região em estudo, e com impacto negativo na independência e na qualidade de vida de pessoas idosas. (4,10,13–15)

### **2.2. Fatores de risco**

A DMRI é considerada uma doença multifatorial. Diversos fatores de risco foram relatados até ao momento como estando implicados no desenvolvimento e na progressão desta condição. A idade, a predisposição genética, a história familiar, o tabagismo e a cirurgia à catarata têm sido considerados fatores de maior risco para a progressão desta patologia. Vários estudos têm descrito outros fatores de risco tais como a raça, etnia, sexo, exposição à luz solar, cor da íris, doenças cardiovasculares, colesterol e diabetes que poderiam estar associados a esta condição, no entanto resultados têm sido inconsistentes. (13,16–18)

## 2.3. Epidemiologia

Segundo a organização mundial de saúde (OMS), a DMRI constitui a terceira maior causa global de deficiência visual com uma prevalência de cegueira de 8,7%. (19)

Flaxman *et al.* estudaram as causas globais de cegueira e DVMS, a nível mundial. Estes autores estimaram que, em 2015, aproximadamente 2 milhões de pessoas eram cegas e que 8,4 milhões apresentavam deficiência visual moderada a grave devido a DMRI. (20)

Wong *et al.* determinaram a prevalência da DMRI em termos de área geográfica e segundo diferenças étnicas, estratificando estes valores quanto às diferentes faixas etárias. Os dados obtidos, a nível europeu, corresponderam a 5,07% desde os 45 aos 49 anos; 18,48% na faixa dos 60 aos 69 anos de idade; e entre os 80 aos 84 anos a prevalência estimada foi de 45,33%. Mostrou ainda que a DMRI era mais prevalente em populações de ascendência europeia do que em populações de ascendência asiática ou africana (12,3% vs 7,4% vs 7,5%, respetivamente), qualquer que fosse o estadió desta patologia. (4)

Um outro estudo que envolveu 14 estudos de coorte de base populacional de toda a Europa, mostrou que a prevalência da DMRI precoce e tardia foi de 13,2% e 3,0% respetivamente, para pessoas com idade superior ou igual a 70 anos de idade. Mostrou ainda que a prevalência da DMRI tardia foi superior no sexo feminino na faixa etária dos 85 anos ou mais. (21)

Recentemente foram apresentadas estimativas para o ano de 2020, onde cerca de 1,85 milhões eram cegas devido à DMRI. A prevalência de cegueira padronizada por idade devido à DMRI diminuiu quase 30% de 1990 a 2020. Esta diminuição deve-se possivelmente à introdução generalizada de terapia anti-VEGF. (22)

Relativamente a Europa ocidental, estudos mostraram que, em 2015, 1,16 milhões de pessoas eram cegas e 9,61 milhões apresentavam deficiência visual severa devido à DMRI. Mostraram ainda a prevalência quanto ao sexo, onde 0,10% dos homens eram cegos e 0,98% apresentavam deficiência visual severa. Em contrapartida, no sexo feminino, os valores foram 0,12% e 1,13% respetivamente. (23)

Em Portugal, um estudo estimou que a prevalência da DMRI precoce e tardia, para a população portuguesa (ajustada por idade e sexo), era de 12,48% e 1,16% respetivamente. (8)

Em relação a Espanha, os membros do Comité de escrita e do grupo de estudos espanhol de epidemiologia do olho, estimaram que a prevalência global de DMRI precoce e tardia na população espanhola era de 10,3% e 3,4% respetivamente, numa população com idade superior ou igual a 65 anos. (7)

## 2.4. Fisiopatologia

A fisiopatologia da DMRI é bastante complexa e apesar de toda a investigação que existe em torno desta condição, a sua patogênese ainda não é totalmente conhecida. Alterações metabólicas, resultantes do envelhecimento, a nível do epitélio pigmentar da retina (EPR), membrana de Bruch e coroide, conjugadas com fatores genéticos, comportamentais e ambientais estão na base da sua explicação. (24)

Estudos demonstram que o início desta patologia começa quando há uma disfunção do EPR resultante do stress oxidativo que ocorre devido a alterações morfológicas e funcionais deste tecido, isto é, deve-se a uma diminuição do número e da densidade das células epiteliais. Consequentemente há uma redução da quantidade de melanina, cuja função é bastante importante na proteção das células epiteliais contra os efeitos oxidantes da luz solar. Além disso, também há um aumento de lipofuscina (pigmento granular constituído principalmente por lípidos e proteínas) que ao acumular-se no EPR comprometerá a passagem de substâncias essenciais ao bom funcionamento dos fotorreceptores bem como a fagocitose dos mesmos. (25,26)

A acumulação progressiva de lipofuscina leva a alterações na permeabilidade da membrana de Bruch, verificando-se um aumento da sua espessura com conseqüente diminuição da porosidade da camada de colagénio e aumento da porosidade da camada elástica. Este aumento facilita a passagem de vasos coroideus para o espaço subretiniano, como acontece na forma exsudativa da degenerescência macular da idade. (25)

Paralelamente a estas alterações, ocorre também um estreitamento da camada coriocapilar, isto é, com o envelhecimento, há uma diminuição do fluxo sanguíneo coroidal e um aumento da pressão intravascular que afetará, não só o aporte nutritivo dos fotorreceptores, como também a eliminação dos detritos celulares pelo EPR, levando assim a sua degradação. (25)

Em resposta ao stress oxidativo e a acumulação de toxinas, desencadeia-se uma resposta inflamatória com o intuito de restaurar a homeostasia. No entanto, esta tentativa falha e acaba por propagar as alterações patológicas, progredindo deste modo para duas formas principais: DMRI atrófica ou DMRI neovascular. (27)

Na DMRI atrófica as células do EPR danificadas propagam a lesão para células vizinhas através da libertação de estimulantes inflamatórios tóxicos e citocinas que leva a expansão da área afetada. Na DMRI neovascular, a quebra da barreira hematorretiniana permite a passagem de citocinas e quimiocinas, expressas na forma de fator de crescimento endotelial (VGEF), que promovem a angiogénese, isto é, o crescimento de novos vasos a partir dos já existentes. (28)

## 2.5. Classificação Clínica

Atualmente na literatura existem vários sistemas de classificação e até ao momento, não há uma que seja precisa e universalmente aceite. (29)

O *comité de classificação de pesquisa macular* desenvolveu um sistema classificativo adequado à prática clínica e com valor na avaliação do risco de desenvolvimento das formas tardias da DMRI. (30)

Segundo esta classificação, baseada no estudo *Age Related Eye Disease Study* (AREDS), a DMRI é classificada com base em alterações fenotípicas incluindo tamanho de drusens, anormalidades pigmentares, neovascularização e/ou atrofia geográfica, tal como mostra a tabela 1 e as figuras 1, 2 e 3.(30–33)

Tabela 1. Classificação Clínica para a DMRI segundo *Macular Research Classification Committee* (30)

Classificação clínica DMRI	Definição
Sem alterações	Sem drusens e/ou alterações pigmentares*
Alterações normais do envelhecimento	Drusens pequenas $\leq 63\mu\text{m}$ e sem alterações pigmentares*
DMRI precoce	Drusens médias entre $>63\mu\text{m}$ $\leq 125\mu\text{m}$ e sem alterações pigmentares*
DMRI intermédia	Drusens grandes $>125\mu\text{m}$ e/ou qualquer alteração pigmentar*
DMRI tardia	DMRI neovascular e/ou atrofia geográfica

\*alterações pigmentares: qualquer hiper ou hipo pigmentação associada a pelo menos uma drusa média ou grande

A figura 1 mostra a fase intermédia da DMRI, com a presença de drusas pequenas, médias e grandes na região macular. (13)

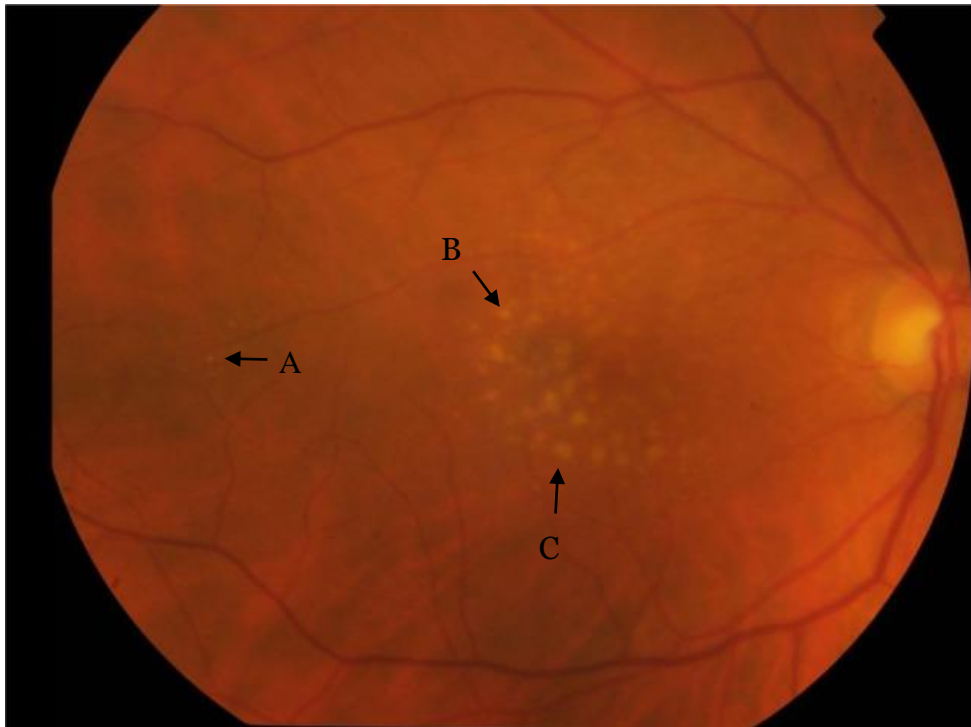


Figura 1. DMRI intermédia com drusas pequenas (A), médias (B) e grandes (C) maioritariamente no centro da mácula. Retirado e modificado de (13)

A figura 2 e 3 mostram a fase tardia da DMRI não exsudativa, também designada por DMRI atrófica ou seca. Esta fase corresponde a cerca de 90% dos casos de DMRI tardia diagnosticados e é caracterizada pela presença de drusas, alterações pigmentares e principalmente pela presença de atrofia geográfica. A acuidade visual (AV) pode não ser afetada desde que a mácula não seja atingida pela atrofia. (13,29)

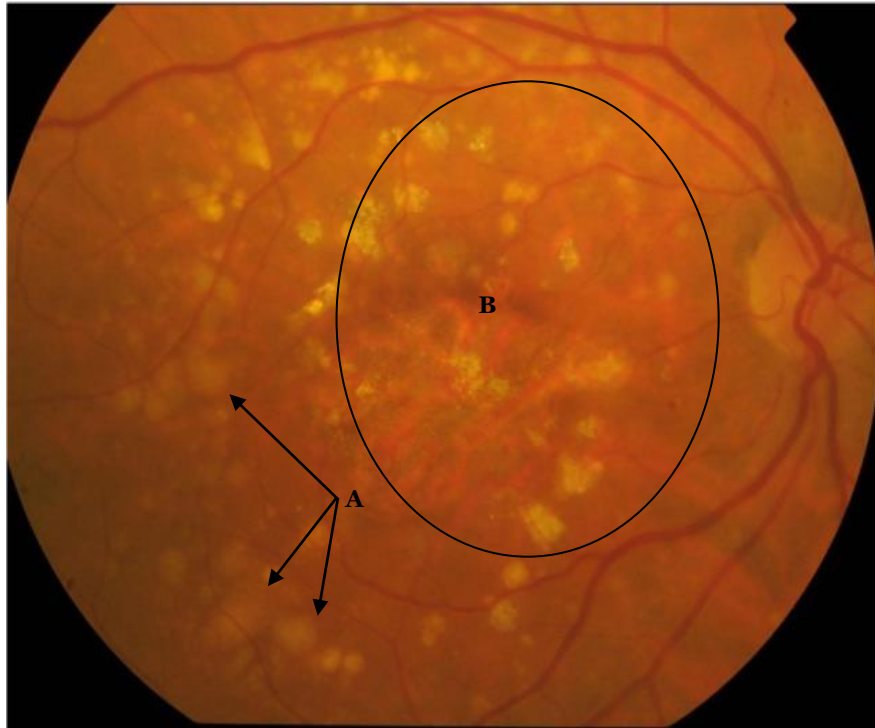


Figura 2. DMRI tardia com drusas grandes (A), anomalias pigmentares e atrofia geográfica (B). Retirado e modificado de (13)

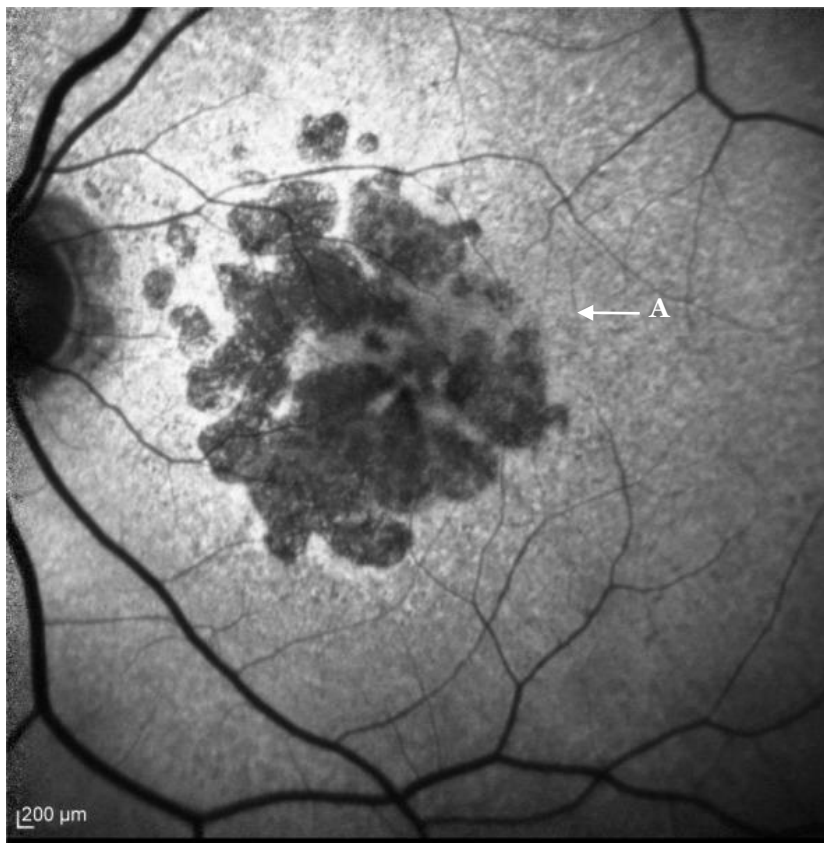


Figura 3. Autofluoresceína do fundo ocular de um paciente com atrofia geográfica avançada (A). Retirado e modificado de (13)

Finalmente, a figura 4 e 5 mostra a fase tardia da DMRI exsudativa. Esta compreende apenas 10 a 15% dos casos diagnosticados com DMRI tardia. Caracteriza-se essencialmente pela presença de neovascularização da coroide. No entanto, pode verificar-se outras alterações tais como: descolamento da retina neurosensorial; descolamento do EPR; hemorragias (intrarretinianas; subretiniana e/ou sub-EPR); exsudados lipídicos; fibrose subretiniana. (13,29)

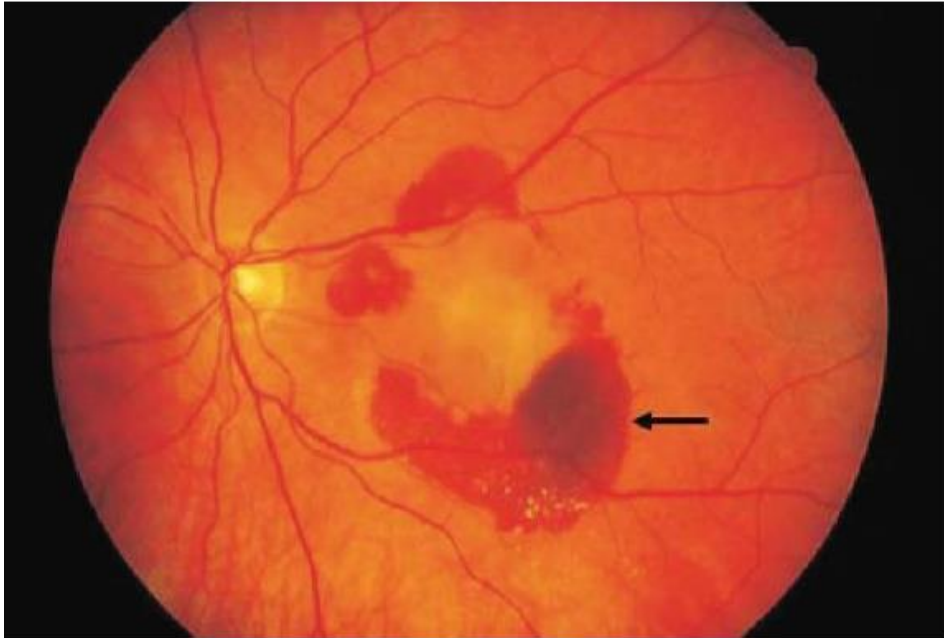


Figura 4. DMRI tardia com hemorragia intrarretiniana. Retirado e modificado de (34)

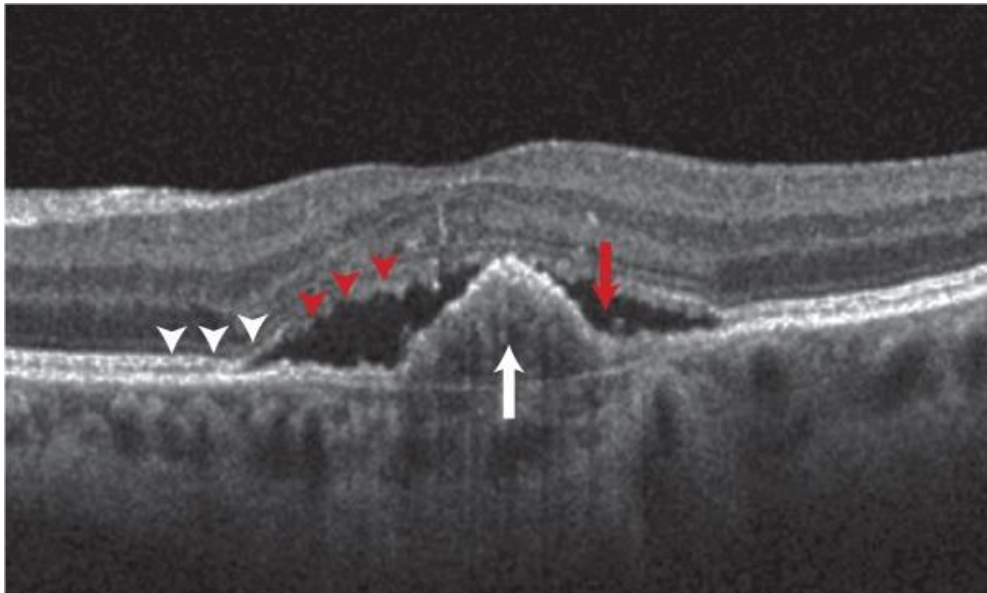


Figura 5. Imagem de Tomografia de Coerência Óptica (OCT) de um descolamento do EPR (seta branca) com fluido subretiniano subjacente (seta vermelha). A junção segmento interno/segmento externo dos fotorreceptores (triângulos brancos) foi interrompida na área sobrejacente à lesão (triângulos vermelhos). Retirado e modificado de (35)

## **2.6. Diagnóstico**

O diagnóstico clínico da DMRI deve ser baseado na combinação do exame clínico com exames complementares de diagnóstico. Inicialmente é necessário avaliar a AV do paciente, uma vez que alterações funcionais na visão podem refletir uma potencial disfunção da retina neurossensorial e EPR. Conjuntamente pode ser utilizado o teste da grelha de Amsler, útil na detecção de alterações visuais através da deformação das linhas da grelha (metamorfopsias) e/ou ausência das mesmas (escotomas). (29,36,37)

Este pode ser confirmado recorrendo a biomicroscopia ou oftalmoscopia e/ou retinografia permitindo, desta forma, uma descrição mais detalhada dos achados característicos anteriormente referidos. (37)

Também podem ser utilizados meios auxiliares de diagnósticos tais como angiografia fluoresceínica, OCT, autofluorescência, e angiografia com verde de indocianina não só para avaliação do estágio da doença, como também para a avaliação do pré-tratamento a aplicar no paciente. (36,37)

## **2.7. Tratamento**

Atualmente o tratamento da DMRI passa por prevenir o seu desenvolvimento e minimizar a deterioração da visão de maneira a preservar a qualidade de vida e independência dos pacientes. (18)

Nos estádios precoces da doença não é necessário iniciar tratamento específico. Uma dieta rica em antioxidantes, nomeadamente zeaxantina, luteína (presente nas frutas e vegetais) e ómega-3 (presente no peixe e frutos secos) é o suficiente para a prevenção de danos oxidativos. (37,38)

Na DMRI não- exsudativa, não existe nenhum tratamento aprovado. No entanto, investigações recentes têm estudado potenciais tratamentos através do transplante subretiniano de células estaminais utilizado como método regenerativo de células do EPR e fotorreceptores. (35,39)

Em relação a DMRI exsudativa, atualmente a terapêutica de 1ª linha são fármacos antiangiogénicos, isto é, anti- VEGF. São indicados para todos os tipos de lesões neovasculares desde que haja hipótese de recuperação funcional ou quando a perda visual, no olho em causa, interfira com a qualidade de vida do paciente. Outras terapêuticas tais como fotocoagulação

laser ou terapia fotodinâmica também são utilizadas, no entanto com eficácia clínica muito limitada. (36,37)

## **2.8. DMRI, dieta mediterrânea e nutrição**

Ao longo do tempo, estudos têm vindo a demonstrar cada vez mais que a adesão a uma dieta rica em antioxidantes (vitaminas B, C e E), carotenoides, tais como a luteína e zeaxantina, e zinco tem diminuído o risco da progressão da DMRI para as fases mais avançadas. (40,41)

O estudo AREDS, um ensaio clínico aleatorizado, desenvolvido nos EUA, mostrou que a progressão da DMRI intermédia para a tardia reduziu 25% com a ingestão de suplementos vitamínicos de altas doses de zinco e antioxidantes. (40)

Outro estudo, desenvolvido na europa, apontou uma redução da DMRI nos participantes com altos níveis plasmáticos de vitamina E em comparação com os que registavam valores mais baixos. (41)

No estudo AREDS2, a formulação dos suplementos vitamínicos foi alterada. Este revelou que a inclusão de luteína/zeaxantina e ácidos gordos ómega-3 não foi estatisticamente significativo na progressão para DMRI tardia. No entanto, adicionando na formulação apenas luteína/zeaxantina verificou-se uma redução ligeira para as fases mais avançada. (42)

O *Blue Mountains Eye study*, também apontou para a redução do risco de incidência da DMRI pela ingestão de luteína e zeaxantina. (43)

Outros estudos, têm reportado algumas evidências de que adesão a uma dieta mediterrânea tem um efeito protetor para a DMRI tardia, mas não para a precoce. Esta é caracterizada pelo consumo mais elevado de frutas, vegetais, legumes, cereais, frutos secos, peixes e azeite, um consumo menor de carne, leite e derivados, açúcar e vinho. (44–46)

## **2.9. Envelhecimento e Impacto na qualidade de vida**

Atualmente, o envelhecimento populacional é cada vez maior. O número de pessoas com 60 anos ou mais aumentará de forma acelerada de 310 milhões em 2017 para 427 milhões em

2050, nos países desenvolvidos. Em 2017 1 em cada 8 pessoas tinha 60 anos ou mais e prevê-se que em 2050 seja de 1 em cada 5 pessoas.(47)

A organização mundial da saúde (OMS) consagrou esta década, 2020-2030, ao envelhecimento saudável com o objetivo de alcançar um futuro melhor e mais sustentável para todos de maneira a manter a capacidade funcional da população em idades mais avançadas. Esta estratégia mundial prevê a adoção de medidas multissetoriais baseadas em evidências científicas que permitirão alcançar muito dos objetivos do desenvolvimento sustentável, através de estratégias que melhorem os serviços de saúde e reduzam as desigualdades sociais. (47,48)

A perda de AV tem um impacto negativo sobre a qualidade de vida dos pacientes devido ao efeito que esta tem nas atividades do dia-a-dia. A DMRI pode afetar a condução; a mobilidade dos pacientes, particularmente em ambientes pouco iluminados, aumentando o risco de quedas. Também pode afetar o reconhecimento facial e, em alguns casos, a autonomia individual. (18,49)

## **2.10. Protocolo PRISMA**

O protocolo “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) foi desenvolvido com intuito de melhorar o relato de revisões sistemáticas e meta-análises. Este consiste numa checklist de 27 elementos (anexo 1), que garantem que o autor cobre todos os aspetos essenciais de uma revisão, e num fluxograma de três fases (identificação, triagem e inclusão), tal como mostra a figura 4, para dar a conhecer o número total de referências encontradas, quantos artigos foram excluídos e quantos foram incluídos no final. Desta forma garante-se não só a transparência da revisão, como também, a visibilidade e acessibilidade dos métodos planejados, dos resultados e das análises incluídas, para posteriormente facilitar reprodutibilidade e evitar a duplicação do trabalho. (50–53)

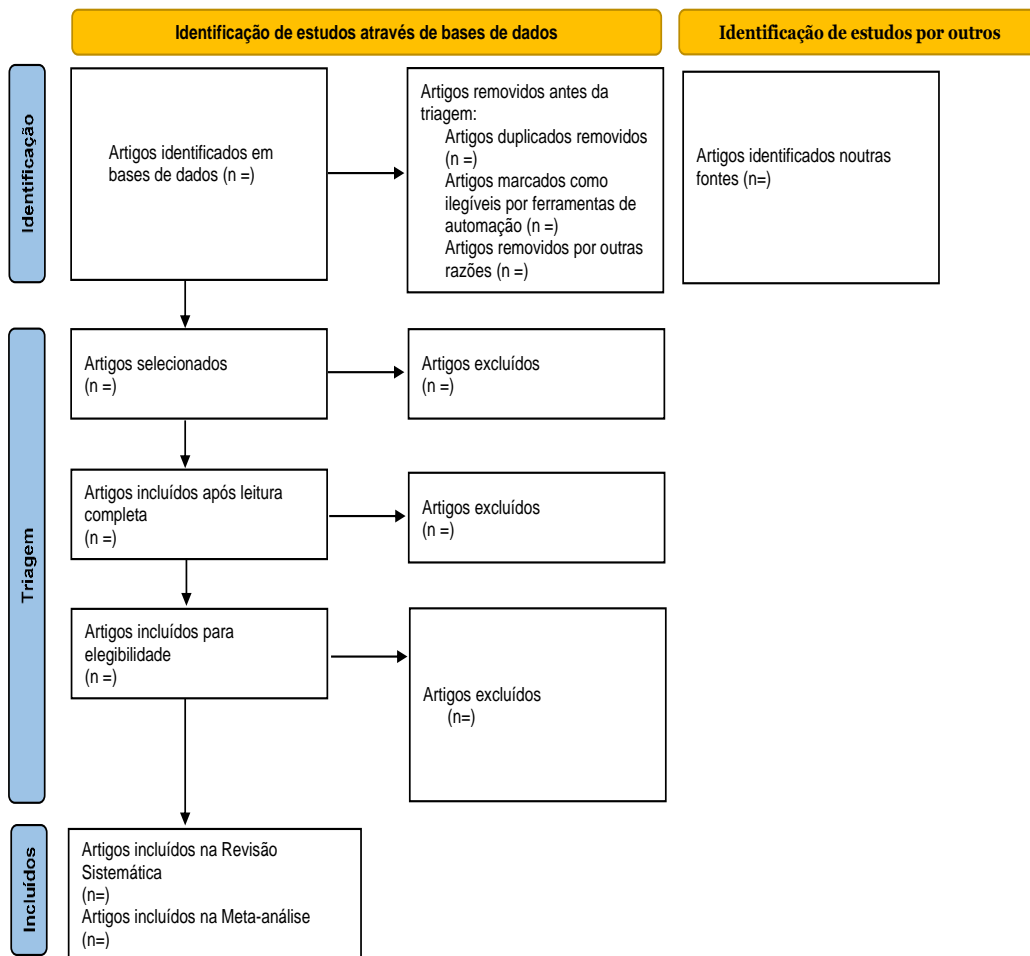


Figura 6. Fluxograma de três fases de uma revisão sistemática (53)



# Capítulo 3

## Métodos

O protocolo PRISMA foi a linha orientadora na revisão sistemática da literatura que foi realizada neste trabalho.

### 3.1. Critérios de Elegibilidade

Nesta revisão sistemática com meta-análise foram incluídos estudos observacionais de base populacional transversais e longitudinais (retrospectivos e prospectivos), que abordaram e estudaram a prevalência e/ ou incidência da DMRI publicados entre 1990 até dezembro 2020, escritos em inglês, português e/ou espanhol. Também incluímos estudos denominados de literatura cinzenta.

Em termos de população, selecionamos estudos que incluíssem participantes com idade superior ou igual a 50 anos, de ambos os sexos, referentes aos países e regiões pertencentes à Península Ibérica. Foram ainda considerados estudos que estudaram outros grupos etários e que os dados reportados para a faixa etária dos  $\geq 50$  estavam em separado.

Foram excluídas pesquisas ou auditorias em departamentos clínicos ou em hospitais; estudos experimentais em laboratórios; e resumos de conferências, comentários e relatos de casos.

### 3.2. Fontes de informação

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo primariamente a quatro bases de dados bibliográficas: MEDLINE (obtida através do *PubMed*), SCOPUS, ISI Web of Science (Science and Social Science Index) e Biblioteca Cochrane (“*Cochrane Central Register of Controlled Trials*” (CENTRAL)). Foram ainda usadas bases de dados bibliográficas nacionais referentes aos países da região em estudo, tais como o SciELO Portugal e Espanha, RCAAP (Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal) e TESEO (Base de datos de Tesis Doctorales) para a pesquisa de estudos de literatura cinzenta.

Em caso de dificuldade na obtenção do estudo completo nas bases de dados bibliográficas, os investigadores consultaram os repositórios locais ou contactaram diretamente

a biblioteca da universidade em questão, com ajuda do Setor de Referências e Empréstimos Inter-Bibliotecas da Biblioteca da UBI.

### **3.3. Estratégia de pesquisa**

De uma forma genérica, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: "age-related maculopathy"; "age-related macular degeneration"; "Macular Degeneration"; "amd"; "armd"; "geographic atrophy"; "epidemiology"; "degenerescência macular da idade"; "degeneração macular relacionada com a idade"; "degeneración macular asociada a la edad"; "prevalence"; "prevalência"; "prevalencia" "risk factors"; "incidence"; "Portugal"; "Spain"; "Iberian Peninsula"

A forma como os termos de pesquisa foram aplicados variou consoante as bases de dados utilizadas e encontra-se detalhado no anexo 2.

### **3.4. Registo dos estudos**

#### **3.4.1. Gestão de dados**

Os estudos resultantes da pesquisa bibliográfica foram importados para a plataforma Mendeley Desktop versão 1.19.4, um software que facilita a gestão e partilha de documentos científicos entre os investigadores durante o processo de seleção dos estudos a incluir.

#### **3.4.2. Processo de seleção**

Os revisores realizaram uma pesquisa inicial onde se procurou encontrar todos os artigos que cumprissem com os critérios de inclusão previamente definidos. Posteriormente, foi feita nova pesquisa na literatura cinzenta, nas mesmas condições.

A seleção dos estudos foi realizada por dois investigadores independentes. Inicialmente foram analisados e selecionados os títulos e resumos de todos os estudos que cumpriram com os critérios de inclusão. Seguidamente, foi examinado o texto completo de todos os estudos potencialmente elegíveis e foi decidido aqueles que realmente cumpriam com os critérios pré-estabelecidos. Qualquer discrepância entre os investigadores foi resolvida através da discussão entre ambos.

De forma a simplificar o processo de seleção, este foi resumido utilizando um diagrama de fluxo PRISMA.

### 3.4.3. Processo de extração de dados

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos para o software microsoft Excel©, versão 5.3 EpiGear International Pty Ltd. Esta extração foi feita forma independente por dois investigadores, sendo que qualquer divergência foi resolvida mediante discussão.

Os dados que não se conseguiram extrair diretamente, foram calculados e posteriormente discutidos para resolver qualquer discrepância que tenha existido.

## 3.5. Lista de dados

Foram extraídas e organizadas as seguintes informações: nome do estudo, país, região, nº total de participantes, intervalo de idades, média de idades, desenho do estudo, classificação da DMRI utilizada, prevalência total da DMRI e/ou prevalência normalizada à idade/ faixa etária e prevalência relativa: ao estadio da doença e ao sexo.

Foram ainda recolhidos potenciais fatores de risco, informações sobre a influência da dieta mediterrânea e a prevalência da cegueira e da DVMS associada à condição.

## 3.6. Risco de viés nos estudos individuais

Para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos todos os artigos foram individualmente verificados e avaliados segundo uma escala de avaliação crítica. Esta escala foi adaptada pelos criadores da ferramenta *MetaXL* para estudos observacionais de prevalência, como os que foram objeto do nosso estudo, e que tem por base a proposta de Doi, Suhail e colegas, descrita como Variáveis da Escala de Qualidade dos estadios de saúde (*Health states Quality scale variables*) e que se encontra detalhado no anexo 3. (54–56)

De acordo com esta escala os investigadores avaliaram de forma independente um conjunto de 6 itens, e para cada resposta foi dada uma pontuação entre 0 e 3. No final foram somados os pontos de cada item de maneira a obter a classificação global da qualidade do

estudo. A classificação global pôde variar entre 0 e 11 pontos, sendo que quanto maior a pontuação melhor foi a qualidade do estudo.

A discrepância entre os investigadores foi resolvida através da discussão entre ambos e nos casos em que existiram chegou-se a um consenso.

### 3.7. Análise Estatística e Síntese de Dados

Primariamente foi realizada um resumo descritivo das principais características dos estudos incluídos, sintetizados numa tabela de dados com o intuito de resumir os resultados da literatura encontrada.

Seguidamente foi utilizado o programa *Meta XL*, versão 5.3 EpiGear International Pty Ltd incorporado no software Microsoft Excel, para gerar uma meta-análise de efeitos aleatórios de modo a estimar a prevalência global da DMRI e a prevalência específica por estadio da doença (DMRI precoce e tardia) e por sexo, na Península Ibérica. Foi considerado um intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pelo índice  $I^2$  de Higgin.

Foram feitos gráficos *forest plot* para a apresentação e comparação dos resultados da meta-análise e/ou avaliação do viés de publicação.

#### 3.7.1. Medidas da Prevalência

A prevalência não é mais do que o número de indivíduos que padecem de uma doença dividido pela população total em estudo, num determinado momento. Esta definição implica que a prevalência varie entre 0 e 1. Como esta segue uma distribuição binomial, a prevalência pode ser estimada através do método da variação inversa:

$$P = \frac{\sum_i \frac{p_i}{\text{Var}(p_i)}}{\sum_i \frac{1}{\text{Var}(p_i)}} \quad (1) \quad \text{Var}(p) = \frac{p(1-p)}{N} \quad (2)$$

em que,  $\text{Var}(p)$  é variância do estudo,  $p$  é a proporção de prevalência e  $N$  é o tamanho do estudo. (56,57)

No entanto esta função apenas funciona se a proporção da prevalência for 0,5. Quando a proporção se aproxima dos limites (0 e 1) a variância do estudo é reduzida para zero e consequentemente o estudo ganha um peso maior. (57)

Este problema é evitado se a prevalência for transformada numa variável que não seja restrita ao intervalo de 0 a 1 e que tenha um valor de distribuição normal.

O programa *Meta XL* utiliza duas transformações: logit e arco seno duplo.

Na transformação logit a prevalência é estimada pela seguinte equação:

$$p = \frac{\exp(l)}{\exp(l) + 1} \quad , \quad l = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \quad \text{e} \quad \text{Var}(l) = \frac{1}{Np} + \frac{1}{N(1-p)} \quad (5)$$

em que,  $\text{Var}(l)$  é variância do estudo,  $p$  é a proporção de prevalência e  $N$  é o tamanho do estudo.

Na transformação arco seno duplo a prevalência é estimada pela seguinte equação:

$$p = \left(\sin\frac{t}{2}\right)^2 \quad (6), \quad t = \sin^{-1}\sqrt{\frac{n}{N+1}} + \sin^{-1}\sqrt{\frac{n+1}{N+1}} \quad (7) \quad \text{e} \quad \text{Var}(t) = \frac{1}{N+0,5} \quad (8)$$

em que,  $\text{Var}(t)$  é variância do estudo,  $p$  é a proporção de prevalência e  $N$  é o tamanho do estudo.

Ambas as transformações abordam o problema das estimativas fora dos limites de 0 e 1. No entanto apenas o arco seno duplo estabiliza a variância, e como tal é dada preferência a esta transformação. (57)



# Capítulo 4

## Resultados

### 4.1. Estudos incluídos

Da estratégia de pesquisa inicial resultaram 816 referências. Após a eliminação de duplicados ficaram 620 artigos para posterior análise. Com base no título e no resumo, e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram eliminados 576 artigos. A maioria dos artigos foram excluídos porque focavam-se em outros aspectos de outras patologias.

Deste modo, 44 artigos foram analisados em detalhe. Destes, 5 foram excluídos por serem revisões de literatura ou por não analisarem as áreas geográficas pretendidas. Após a leitura completa dos 39 artigos resultantes 4 foram excluídos, por apresentarem apenas dados sobre a incidência.

Assim sendo, foram incluídos 35 artigos na síntese narrativa, dos quais 10 abordaram a prevalência da DMRI e que posteriormente foram incluídos na análise quantitativa (meta-análise), 14 abordaram fatores de risco da DMRI, 9 abordaram a relação entre a dieta mediterrânea e a DMRI, 2 abordaram a prevalência da deficiência visual e cegueira provocada pela DMRI, como se esquematiza no diagrama da figura 5.

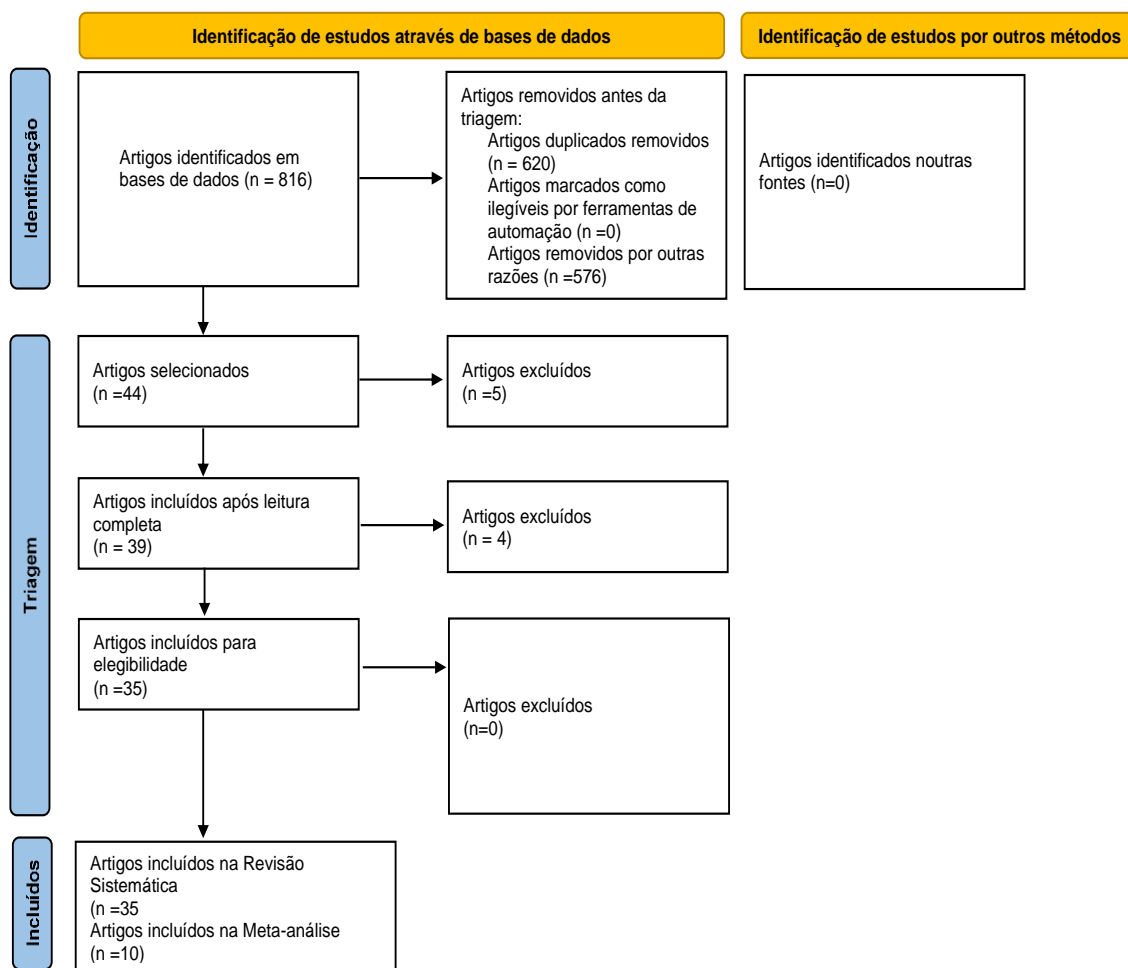


Figura 7. Fluxograma baseado no PRISMA relativamente à prevalência a DMRI

## 4.2. Revisão sistemática

### 4.2.1. Características dos estudos incluídos

Dos artigos resultantes da pesquisa bibliográfica obtivemos um conjunto de estudos que abordavam não só possíveis fatores de risco, que poderiam ou não estar associados a DMRI, como também um conjunto de artigos que questionavam se a dieta mediterrânea seria um fator protetor para esta patologia. Obtivemos também artigos que determinaram a prevalência da DVMS e cegueira causada por esta condição. Decidimos então referi-los neste trabalho pois entendemos que seria uma informação relevante e que poderá adicionar uma linha de investigação para futuro.

#### 4.2.1.1. Resumo das características dos estudos incluídos sobre a prevalência da DMRI

Dos trinta e cinco artigos incluídos na revisão, dez reportavam a prevalência da DMRI, seis realizados em diferentes regiões de Espanha e os outros quatro em Portugal. Os estudos realizados em Portugal são todos referentes à região Centro (Centro Litoral e Centro Interior, incluindo um estudo realizado na Cova da Beira e Castelo Branco). As datas de publicação dos estudos incluídos variaram de 2001 a 2019. O número total de participantes dos estudos incluídos foi de 16477, cuja idade variou entre os 55 e os 100 anos de idade. Dos dez artigos, oito eram estudos transversais de base populacional, um de coorte de base populacional e um não reportou o tipo de estudo. Quanto à classificação da DMRI utilizada pelos autores, cinco recorreram a Classificação internacional da DMRI, dois a classificação de Wisconsin, um a classificação AREDS, um a classificação de Vinding e um não reportou o tipo de classificação. As características destes estudos estão sumarizadas na tabela 2 e 3.

Relativamente à prevalência, a DMRI total variou entre 9,20% e os 55,2% entre os estudos. A DMRI precoce variou entre os 6,63% e 63,18% e a DMRI tardia variou entre os 0,67% e os 4,0% (tabela 3).

Em relação à prevalência específica por sexo dos estudos incluídos, esta encontra-se sumarizada na tabela 4.

Tabela 2. Resumo das principais características dos estudos incluídos sobre a prevalência da DMRI para análise qualitativa

Nome do Estudo	País	Região	Nº total de participantes	Intervalo de idades	Média de idades	Tipo de estudo	Classificação utilizada
Tesis Doctorales Lago, 2001	Espanha	Santiago de Compostela	474	≥55	Não reportado	Transversal de base populacional	Classificação de Wisconsin
Tesis Doctorales Escudero, 2004	Espanha	Navarra	615	≥65	72,9+/-6,5 anos	Não reportado	Não reportado
Augood, 2006 (EUREYE-Alicante)	Espanha	Alicante (comunidade Valenciana)	566	65-75+	Não reportado	Transversal de base populacional	Classificação Internacional da DMRI
Tesis Doctorales Rodriguez, 2006	Espanha	Badajoz	764	50-90	Não reportado	Transversal de base populacional	Classificação de Vinding
SEE Study Group, 2010	Espanha	Nacional	2132	65-80+	Não reportado	Transversal de base populacional	Grupo de estudos epidemiológicos internacionais da DMRI
Tesis Doctorales Moreno-	Espanha	Castilla - La Mancha	1143	55-85+	64 anos	Transversal de base	Classificação de Wisconsin

Valladares , 2011						populacional	
Cachulo, 2015 (the Coimbra Eye Study- Report 1)	Portugal	Centro Litoral (Mira)	2975	55-85+	68,9 +/- 8,6 anos	Transversal de base populacional	Classificação Internacional da DMRI
Cachulo, 2016 (the Coimbra Eye Study- Report 2)	Portugal	Centro Interior e Litoral (Lousã e Mira)	5996	55-85+	Não reportado	Transversal de base populacional	Classificação Internacional da DMRI
Tese Mestrado Esteves, 2018	Portugal	Centro Interior (Cova da Beira e Castelo Branco)	196	60-100	83,4 anos	Transversal de base populacional	Classificação AREDS
Farinha, 2019	Portugal	Centro Litoral (Mira)	1616	55-85+	Não reportado	Coorte de base populacional	Classificação Internacional da DMRI

Tabela 3. Prevalência da DMRI Total e específica por estadió

Nome do Estudo	Prevalência Total e específica por estadió				
	sem DMRI	DMRI precoce	DMRI tardia	Total DMRI	IC ou p-value
Tesis Doctorales Lago, 2001	72,8%	23,2%	4%	27,2%	IC 95%
Tesis Doctorales Escudero, 2004	44,8%	53%	2,2%	55,2%	IC 95%
Augood, 2006 (EUREYE-Alicante)	51,77%	63,18%	1,34%	64,52%	IC 95%
Tesis Doctorales Rodriguez, 2006	46,9%	-	-	53,1%	P<0,0001
SEE Study Group, 2010	86,3%	10,3%	3,4%	13,7%	IC 95%
Tesis Doctorales Moreno-Valladares , 2011	83,88%	13,56%	2,56%	16,12%	IC 95%
Cachulo, 2015 (the Coimbra Eye Study- Report 1)	83,8%	15,53%	0,67%	16,2%	IC 95%
Cachulo, 2016 (the Coimbra Eye Study- Report 2)	87,79%	11,22%	0,98%	12,2%	IC 95%
Tese Mestrado Esteves, 2018	53,06%	6,63%	2,55%	9,18%	IC 95%
Farinha, 2019	84,8%	14,1%	1,1%	15,2%	p=0,014

Tabela 4. Prevalência da DMRI total e específica por sexo

Nome do Estudo	Prevalência específica por sexo					
	Homens			Mulheres		
	Total DMRI	DMRI precoce	DMRI tardia	Total DMRI	DMRI precoce	DMRI tardia
Tesis Doctorales Lago, 2001	26,39%	23,42%	2,97%	28,29%	22,93%	5,37%
Tesis Doctorales Escudero, 2004	-					
Augood, 2006 (EUREYE- Alicante)	-					
Tesis Doctorales Rodriguez, 2006	52,15%	-		54,20%	-	
SEE Study Group, 2010	12,4%	8,8%	3,6%	14,9%	11,6%	3,3%
Tesis Doctorales Moreno- Valladares , 2011	-					
Cachulo, 2015 (the Coimbra Eye Study- Report 1)	14,95%	14,25%	0,70%	17,16%	16,51%	0,65%
Cachulo, 2016 (the Coimbra Eye Study- Report 2)	12,18%	11,23%	0,96%	12,22%	11,22%	1%
Tese Mestrado Esteves, 2018	10,77%	10,77%	0%	11,45%	7,63%	3,82%
Farinha, 2019	14,35%	12,48%	1,87%	15,89%	15,34%	0,54%

#### 4.2.1.2. Resumo das características dos estudos incluídos sobre fatores de risco

Dos trinta e cinco artigos resultantes da seleção, catorze abordavam variados potenciais fatores de risco associados à DMRI, nos seus distintos estádios.

Tabela 5. Resumo dos fatores de risco em Portugal e Espanha

Nome do estudo	País	Fatores de risco em estudo	Principais conclusões do estudo
Becerril et al (58)	Espanha	Genética- alelos HLA específicos da classe I (HLA-A e HLA-B) e classe II (HLA DR)	- Apenas o alelo HLA-B27 tinha uma associação significativa com a DMRI exsudativa

Brion et al (59)	Espanha	Genética- Análise de 55 genes	-Forte associação dos genes ARMS2 e CFH com a DMRI tardia
Olea et al (60)	Espanha	Problemas cardiovasculares numa população com DMRI neovascular	- 77,7% da população apresentava hipertensão arterial e 37,6% apresentava outras formas de doença arteriosclerótica (AVC, angina, doença arterial periférica e enfarte agudo do miocárdio)
Barricarte et al (61)	Espanha	Genética- CFH, CFB, CFHR1 (A, B e CFHR1-CFHR3), ARMS2 e o C3	- Presença dos genes CFH, CFHR1 A e ARMS2 estavam implicados no desenvolvimento da DMRI tardia; - Associação entre o gene CFHR1-CFHR3 e a DMRI tardia como fator protetor
Canales et al (62)	Espanha	Duração do sono; qualidade do sono e toma de medicação para dormir	-Maior prevalência em pacientes com DMRI neovascular que dormiam menos de 6 horas, com má qualidade de sono e/ou quem tomava medicação para dormir, em comparação com grupo controle
Cachulo et al (8)	Portugal	idade, género, antecedentes familiares de DMRI, hábitos tabágicos, hipertensão, diabetes, índice de massa corporal e unidade de saúde (cidade interior vs costeira)	-A idade, hipertensão e a unidade de saúde (cidade interior vs costeira) foram significativos nos pacientes com DMRI precoce e tardia; - A diabetes apenas foi significativa na DMRI tardia; - O IMC apenas foi significativo na DMRI precoce; - Os restantes fatores de risco não foram significativos

Dos catorze artigos que estudaram fatores de risco, cinco estudaram fatores de risco de um conjunto de países, não se conseguindo retirar informação apenas de Portugal e/ou Espanha.

Tabela 6. Resumo dos fatores de risco fora da Península Ibérica

Nome do estudo	País	Fatores de risco em estudo	Principais conclusões do estudo
Chakravarthy et al (63)	Europa	tabaco	- Forte associação entre quem tinha deixado de fumar a menos de 20 anos e fumadores atuais com a DMRI tardia;  -Também foi significativo quem fumava 6 pack/ano com atrofia geográfica e 19 pack/ano com e DMRI neovascular
Chakravarthy et al (64)	Europa	Genética- ARMS2 e CFH	- Ambos os genes foram significativos para todos os estádios da DMRI, principalmente para a DMRI tardia
Topouzis et al (65)	Europa	Diabetes mellitus	- Houve significância estatística entre a diabetes e a DMRI tardia
Coljin et al (66)	Europa	Colesterol HDL, LDL e triglicéridos	- O colesterol HDL foi estatisticamente significativo como fator de risco para qualquer estágio da DMRI;  - O colesterol LDL e os triglicéridos foram considerados fatores protetores apenas para a DMRI precoce
Mckay et al (67)	Europa	25-hidroxivitamina D	- Não houve significância estatística em qualquer estágio da DMRI

Três estudos que abordavam fatores de risco não se conseguiram obter de forma completa.

Tabela 7. Resumo dos fatores de risco em Portugal e Espanha

Nome do estudo	País	Fatores de risco em estudo	Principais conclusões do estudo
Cruz (68)	Espanha	Genética- ARMS2, CFH, HTRA1, VEGF A e VEGFR 2	- O risco de padecer desta patologia estava associado a presença dos genes CFH, ARMS2, HTRA1 e VEGFR2
Caire (69)	Espanha	Genética- CFH, CFB, C3, CFHR1-CFHR3	- Apenas os genes CFH e CFB conferiram um risco potencial na progressão de atrofia geográfica
Ferreira (70)	Portugal	Drusas e pseudodrusas reticulares (RPD) na conversão para as fases tardias da DMRI	- A presença de drusas e RPD foram estatisticamente significativos para a conversão. A conversão foi 2,64 vezes mais rápida na presença de RPD e 4,96 vezes na presença de drusas grandes

#### 4.2.1.3. Resumo das características dos estudos incluídos sobre a dieta mediterrânea e Degenerescência Macular Relacionada com a Idade

Dos trinta e cinco artigos resultantes da seleção, nove estudaram a relação entre a DMRI e a dieta mediterrânea e/ou estilos de vida.

Tabela 8. Resumo da adesão a dieta mediterrânea em Portugal e Espanha

Nome do estudo	País	Objetivo do estudo	Principais conclusões do estudo
Olea et al (71)	Espanha	identificar e caracterizar pacientes com DMRI húmida que tinham défice de	- Apenas o colesterol HDL foi estatisticamente significativo nos pacientes com DMRI húmida que apresentavam défice de antioxidantes

		antioxidantes (especialmente luteína e zeaxantina)	
Bibiloni et al (72)	Espanha	Estimar a ingestão de antioxidantes e nutrientes em pacientes com DMRI húmida	- A população apresentava baixa ingestão de luteína e zeaxantina, zinco, vitamina A, vitamina E, vitamina C e selênio
Barreto (73)	Portugal	Determinar o perfil alimentar e nutricional com e sem DMRI e analisar diferenças na adesão à dieta mediterrânea entre ambas as populações	- A população sem DMRI apresentava um consumo significativamente maior de pão integral, kiwi e laranjas comparativamente com a população com DMRI  - A população com DMRI consumiam significativamente menos água, carotenos, folatos e ácidos orgânicos. – Não houve diferenças significativas em relação a adesão a dieta mediterrânea
Duque (74)	Portugal	Identificar padrões alimentares e analisar as suas associações com o risco de DMRI	- Identificaram três padrões alimentares: dieta tradicional portuguesa (caracterizado pelo elevado consumo de carnes vermelhas, bacalhau, arroz, massas, batatas cozidas, azeite, pão, vinho, cerveja ou café), dieta “saudável” (caracterizado pelo elevado consumo de iogurte, peixe, frutas, hortaliças, saladas ou sopas) e “petiscos” (caracterizado pelo elevado consumo de <i>snacks</i> , refrigerantes, babatas fritas ou marisco).  - A dieta tradicional foi associada como fator de risco enquanto a dieta “saudável” foi considerada benéfica em relação a DMRI;  - Não houve associação com “petiscos”

Raimundo et al (75)	Portugal (Lousã)	Analisar e caracterizar a associação entre a DMRI e a dieta mediterrânea e analisar o consumo de nutrientes na dieta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A dieta mediterrânea foi significativamente associada a DMRI como fator protetor;</li> <li>- O consumo de frutas, cafeína, fibras, betacarotenos, vitamina C e E foram significativamente maiores no grupo sem DMRI;</li> <li>- Atividade física foi significativamente menos frequente no grupo com DMRI</li> </ul>
Nunes et al (76)	Portugal (Lousão e Mira)	Analisar e caracterizar a associação entre a DMRI e a dieta mediterrânea e analisar o consumo de nutrientes na dieta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A dieta mediterrânea foi significativamente associada a DMRI como fator protetor;</li> <li>- O consumo de frutas, verduras e frutos seco foi significativamente maior no grupo sem DMRI.</li> <li>- O consumo de água, ácidos graxos, ácido linoleico, vitamina A, carotenos, alfa-tocoferol, vitamina C, ácido fólico, magnésio, ferro, zinco também foram significativamente maiores no grupo sem DMRI.</li> </ul>

Dos nove artigos que estudaram a relação entre a DMRI e a dieta mediterrânea, três estudaram esta relação num conjunto de países, não se conseguindo retirar informação apenas de Portugal e/ou Espanha.

Tabela 9. Resumo da adesão a dieta mediterrânea fora da Península Ibérica

Nome do estudo	País	Objetivo do estudo	Principais conclusões do estudo
Alves (77)	Portugal e EUA	Determinar a associação entre a DMRI e os hábitos alimentares	- Não houve significância estatística nesta associação

Hogg et al (45)	Europa	Examinar associações entre a adesão a dieta mediterrânea e a prevalência da DMRI	- O aumento da adesão à dieta mediterrânea foi associado a redução do desenvolvimento da DMRI neovascular
Merle et al (78)	Holanda e França	Analisar a relação entre a adesão à dieta mediterrânea e a incidência da DMRI tardia	- A alta adesão a dieta mediterrânea estava significativamente associada a um risco reduzido apenas no desenvolvimento de DMRI atrófica

#### 4.2.1.4. Resumo das características dos estudos incluídos sobre a prevalência da DVMS e cegueira pela DMRI

Dos trinta e cinco artigos resultantes da seleção, apenas dois estudos abordaram a prevalência da DVMS e cegueira causada pela DMRI, ambos referentes a regiões de Espanha.

Gomez et al estimaram a prevalência da DVMS e cegueira numa população residente em Pamplona (Espanha). Neste estudo a DMRI foi a segunda maior causa de DVMS, ultrapassada pela catarata (44,6%), cuja prevalência estimada foi de 27,20%, e a terceira maior causa de cegueira, atrás da catarata (27,9%) e da miopia patológica (23,3%), cuja prevalência foi de 20,90%. (79)

Bueso, no seu estudo, teve como objetivos determinar a prevalência de cegueira e as suas causas, numa população de terceira idade e numa população de controlo, em Espanha. O estudo demonstrou que 26,2% e 5,8% eram cegos devido a DMRI na população de terceira idade e de controlo, respetivamente. Foi considerada a segunda maior causa de cegueira na população de terceira idade e a quinta maior causa na população de controlo. (80)

### 4.3. Meta-análise

#### 4.3.1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés foi realizada segundo o modelo descrito anteriormente, capítulo 3, item 3.6, e especificado no anexo 3 e cujo resultado apresenta-se na Tabela 5.

Tabela 10. Classificação de acordo com a qualidade dos estudos

Nome do Estudo	Pergunta 1	Pergunta 2	Pergunta 3	Pergunta 4	Pergunta 5	Pergunta 6	Total
Tesis Doctorales Lago, 2001	1	1	2	2	1	2	9
Tesis Doctorales Escudero, 2004	1	0	0	0	1	2	4
Augood, 2006 (EUREYE- Alicante)	1	1	2	2	1	1	8
Tesis Doctorales Rodriguez, 2006	0	1	1	3	1	1	7
SEE Study Group, 2010	1	1	2	2	1	1	8
Tesis Doctorales Moreno-Valladares, 2011	0	1	2	1	1	1	6
Cachulo, 2015 (the Coimbra Eye Study- Report 1)	1	1	2	2	1	1	8
Cachulo, 2016 (the Coimbra Eye Study- Report 2)	1	1	2	2	1	1	8
Tese Mestrado Esteves, 2018	1	1	1	1	1	1	6
Farinha, 2019	1	1	2	2	2	2	10

#### 4.3.2. Prevalência da DMRI global

A prevalência combinada de DMRI na Península Ibérica, com a meta-análise de efeitos aleatórios foi de 26,23% com um intervalo de confiança de 95% [17,07, 36,53] % ( $I^2 = 99,5\%$ ;  $Q = 1639,68$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ;  $\tau^2 = 0,123954$ ). A análise de subgrupo mostra uma prevalência total de DMRI em Portugal de 13% [11,0, 16,0] % ( $I^2 = 92\%$ ;  $Q = 36,53$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ;) e 37% [18; 57] % em Espanha ( $I^2 = 100\%$ ;  $Q = 1083,75$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ), como observado na tabela 11 e no gráfico de bosque da figura 8.

Tabela 11. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI total

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	27,22%	23,30%	31,32%	9,95
Escudero, 2004	55,12%	51,17%	59,04%	9,98
Augood, 2006 (EUREYE)	64,66%	60,68%	68,55%	9,97
Rodriguez,2006	53,14%	49,59%	56,67%	10,01
SEE Study Group, 2010	13,70%	12,27%	15,19%	10,08
Moreno-Valladares, 2011	16,10%	14,02%	18,29%	10,04
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	16,20%	14,90%	17,55%	10,09
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	12,01%	11,20%	12,84%	10,10

Esteves D., 2018	9,18%	5,50%	13,67%	9,72
Farinha, 2019 (CES)	15,22%	13,51%	17,02%	10,06
<b>Combinada</b>	<b>26,23%</b>	<b>17,07%</b>	<b>36,53%</b>	<b>100,00</b>
Estatística				
I <sup>2</sup>	99,45111	99,33495	99,54698	
Q de Cochran	1639,68			
χ <sup>2</sup>	≤0,0001			
τ <sup>2</sup>	0,123954			

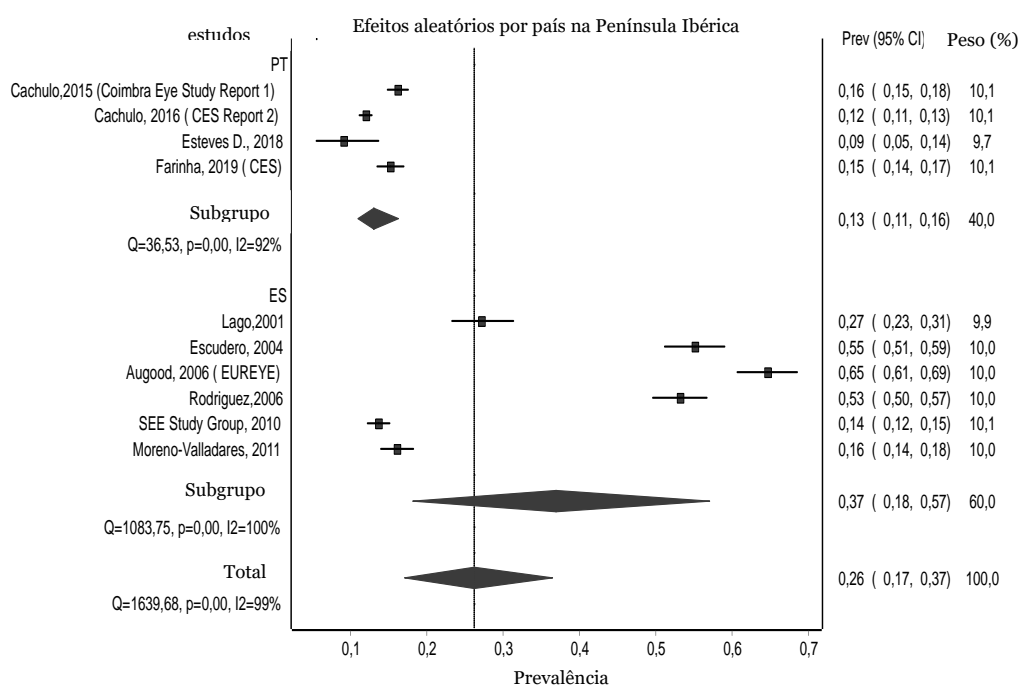


Figura 8. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI total e específica por país na Península Ibérica

### 4.3.3. Prevalência da DMRI precoce e tardia

Os resultados para a prevalência de DMRI precoce e tardia na Península Ibérica são 21,1% [13,25; 30,17] % (I<sup>2</sup> = 99,3%; Q = 1203,02; χ<sup>2</sup> p < 0,0001, τ<sup>2</sup> = 0,0974) e 1,88% [1,16; 2,77] % (I<sup>2</sup> = 91,18%; Q = 90,67163; χ<sup>2</sup> p = 3,33x10<sup>-16</sup>; τ<sup>2</sup> = 0,00674), respetivamente. Por país, podemos ver na figura 9 que a prevalência de DMRI precoce é de 12% em Portugal [9; 15] % (I<sup>2</sup> = 93%; Q = 44,48; χ<sup>2</sup> p < 0,0001) e 31% na Espanha [11; 53] % (I<sup>2</sup> = 100%; Q = 961,63; χ<sup>2</sup> p < 0,0001). A prevalência de DMRI tardia, como mostra a figura 10, foi de 1% em Portugal com IC

de 95% [1,1] ( $I^2 = 54\%$ ;  $Q = 6,52$ ;  $\chi^2 p = 0,09$ ) e 3% em Espanha com IC de 95% [2; 4] ( $I^2 = 61\%$ ;  $Q = 10,27$ ;  $\chi^2 p = 0,04$ ).

Tabela 12. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI precoce

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	23,21%	19,51%	27,12%	11,04
Escudero, 2004	53,01%	49,05%	56,94%	11,09
Augood, 2006 (EUREYE)	63,25%	59,23%	67,18%	11,07
SEE Study Group, 2010	10,32%	9,06%	11,65%	11,22
Moreno-Valladares, 2011	13,56%	11,64%	15,61%	11,17
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	15,53%	14,25%	16,85%	11,24
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	11,22%	10,44%	12,04%	11,25
Esteves D., 2018	6,12%	3,14%	9,96%	10,71
Farinha, 2019 (CES)	14,11%	12,45%	15,85%	11,20
<b>Combinada</b>	<b>21,10%</b>	<b>13,25%</b>	<b>30,17%</b>	<b>100</b>
Estadística				
$I^2$	99,33501	99,17345	99,46499	
Q de Cochran	1203,018			
$\chi^2$	$\leq 0,0001$			
$\tau^2$	0,097422			

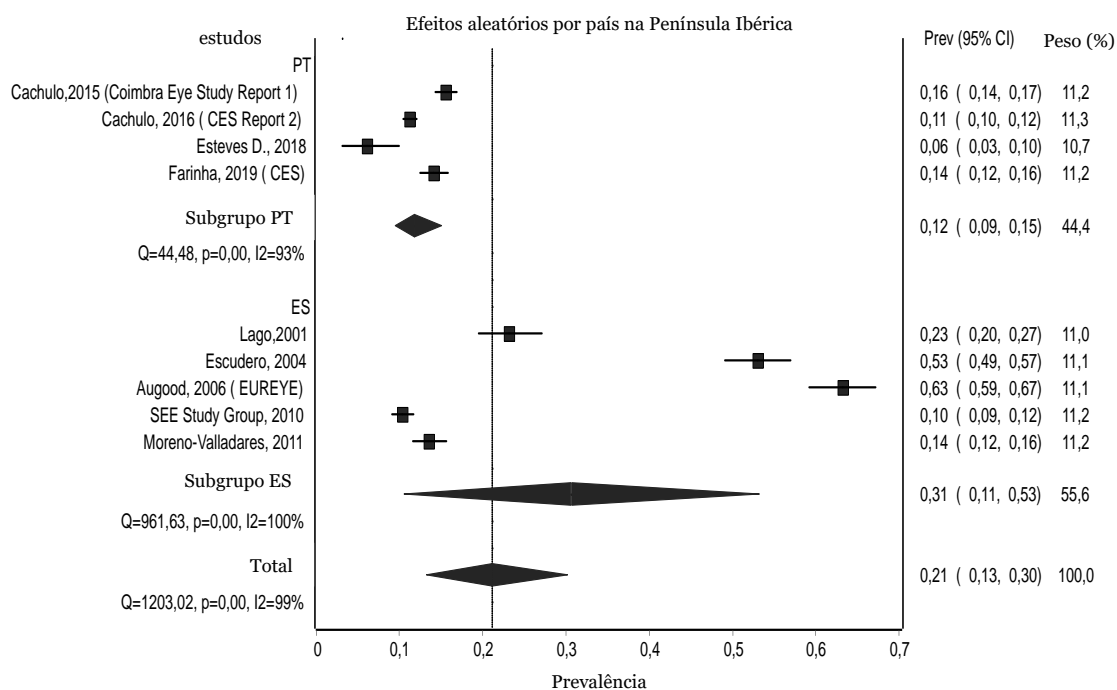


Figura 9. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI precoce total e específica por país na Península Ibérica

Tabela 13. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI tardia

Nome do estudo	Prevalência	LCI95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	4,01%	2,41%	5,98%	10,03
Escudero, 2004	2,28%	1,23%	3,62%	10,61
Augood, 2006 (EUREYE)	1,41%	0,58%	2,58%	10,43
SEE Study Group, 2010	3,38%	2,65%	4,19%	12,31
Moreno-Valladares, 2011	2,54%	1,70%	3,54%	11,66
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	0,67%	0,41%	1,00%	12,54
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	0,98%	0,75%	1,25%	12,85
Esteves D., 2018	2,55%	0,72%	5,32%	7,50
Farinha, 2019 (CES)	0,99%	0,56%	1,54%	12,06
<b>Combinada</b>	<b>1,88%</b>	<b>1,16%</b>	<b>2,77%</b>	<b>100</b>
Estatística				
I <sup>2</sup>	91,17695	85,5112	94,62715	
Q de Cochran	90,67163			
χ <sup>2</sup>	3,33E-16			
τ <sup>2</sup>	0,00674			

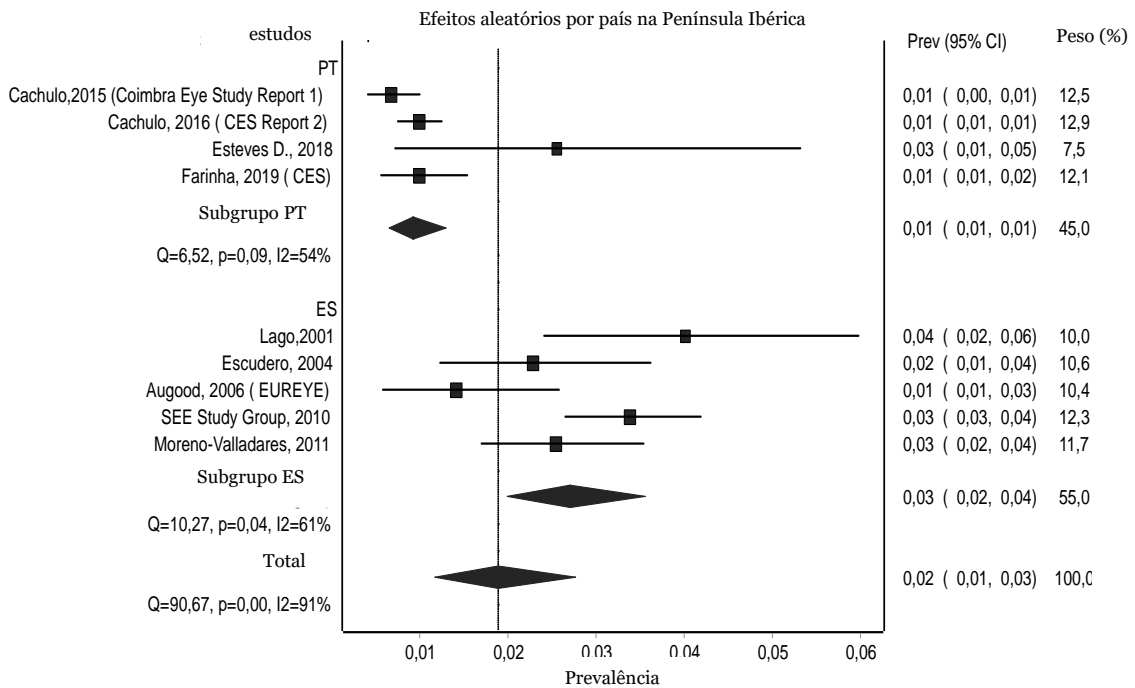


Figura 10. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI tardia total e específica por país na Península Ibérica

### 4.3.4. Prevalência da DMRI específica por sexo

#### 4.3.4.1. Prevalência da DMRI total específica por sexo

A prevalência específica total de DMRI por sexo na Península Ibérica apresenta resultados de 20,7% [14,0; 28,29] % no sexo feminino ( $I^2 = 98,1\%$ ;  $Q = 318,649$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ,  $\tau^2 = 0,0534$ ) e 19,22% [12,4; 27,5] % no sexo masculino ( $I^2 = 98,1\%$ ;  $Q = 308,237$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ,  $\tau^2 = 0,0662$ ). A prevalência total de DMRI em Portugal por sexo é de 14% [12; 18] % no sexo feminino ( $I^2 = 88\%$ ;  $Q = 25,50$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ) e 13% [12; 15] % no sexo masculino ( $I^2 = 56\%$ ;  $Q = 6,75$ ;  $\chi^2 p = 0,08$ ). Em Espanha, temos prevalências específicas por sexo de 31% [7; 60] % em mulheres ( $I^2 = 99\%$ ;  $Q = 216,15$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ) e 29% [5; 57] % em homens ( $I^2 = 99\%$ ;  $Q = 215,83$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ). Estes dados encontram-se detalhados nas tabelas 14 e 15 e nas figuras 11 e 12.

Tabela 14. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI total do sexo Feminino

Nome do estudo	Prevalência	LCI95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	28,29%	22,32%	34,67%	13,69
Rodriguez,2006	54,20%	49,09%	59,26%	14,23
SEE Study Group, 2010	14,94%	13,04%	16,94%	14,70
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	17,16%	15,40%	19,00%	14,75
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	12,22%	11,14%	13,35%	14,83
Esteves D., 2018	11,45%	6,50%	17,53%	13,15
Farinha, 2019 (CES)	15,89%	13,59%	18,32%	14,62
<b>Combinada</b>	<b>20,70%</b>	<b>14,0%</b>	<b>28,29%</b>	100
Estatística				
$I^2$	98,117	97,31443161	98,67979304	
Q de Cochran	318,6486866			
$\chi^2$	$\leq 0,0001$			
$\tau^2$	0,053384738			

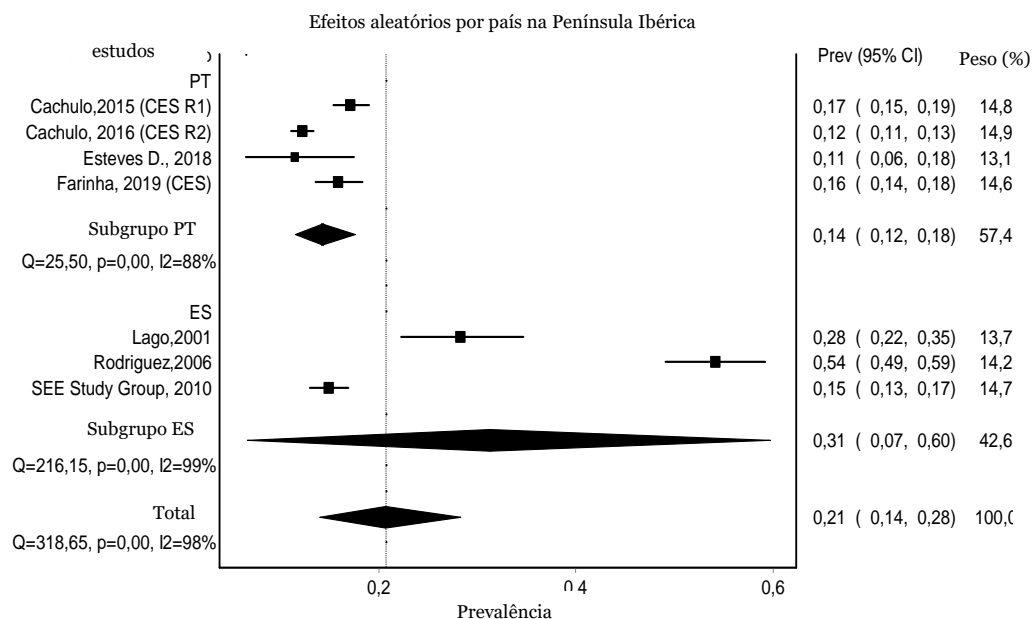


Figura 11. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI total e específica por país na Península Ibérica do sexo Feminino

Tabela 15. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI total do sexo Masculino

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	26,39%	21,29%	31,84%	14,20
Rodriguez,2006	52,15%	47,21%	57,07%	14,45
SEE Study Group, 2010	12,38%	10,24%	14,70%	14,74
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	14,95%	13,06%	16,95%	14,83
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	12,19%	10,96%	13,47%	14,91
Esteves D., 2018	10,77%	4,21%	19,64%	12,19
Farinha, 2019 (CES)	14,35%	11,84%	17,05%	14,68
<b>Combinada</b>	<b>19,22%</b>	<b>12,04%</b>	<b>27,57%</b>	<b>100</b>
Estatística				
I <sup>2</sup>	98,05345	97,21305	98,64043	
Q de Cochran	308,2373			
χ <sup>2</sup>	≤0,0001			
τ <sup>2</sup>	0,066171			

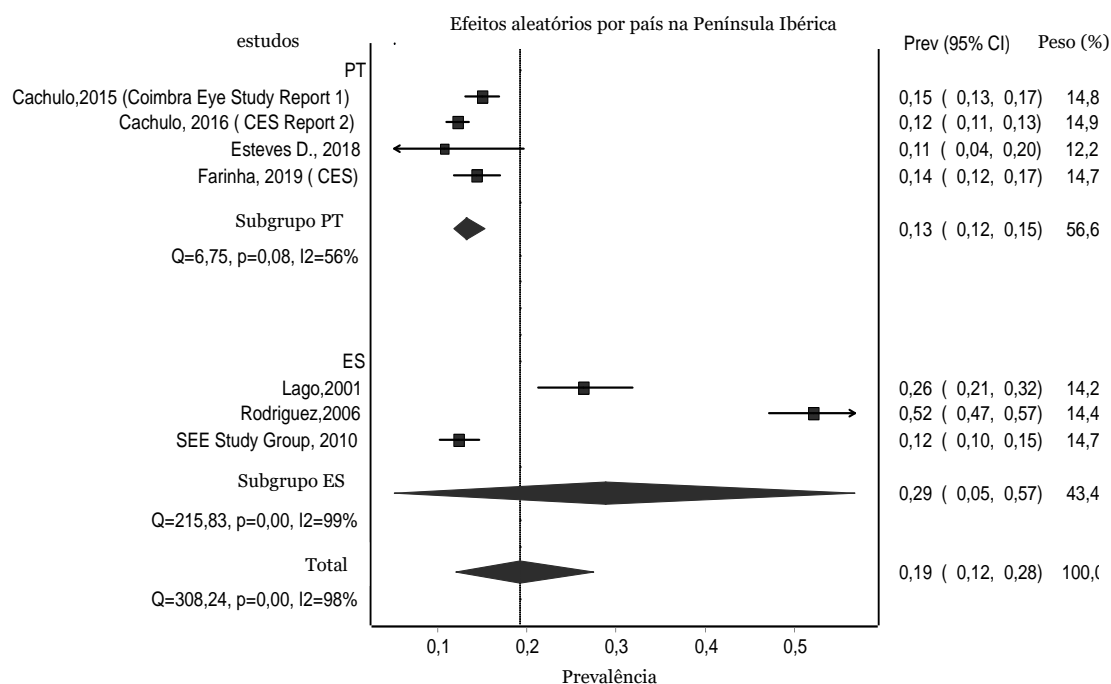


Figura 12. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI total e específica por país na Península Ibérica do sexo Masculino

#### 4.3.4.2. Prevalência da DMRI precoce específica por sexo

A prevalência combinada específica de DMRI precoce por sexo na Península Ibérica mostra resultados de 13,94% [11,2; 16,9] % no sexo feminino ( $I^2 = 90,2\%$ ;  $Q = 51,062$ ;  $\chi^2 p = 8,40 \times 10^{-10}$ ,  $\tau^2 = 0,0085$ ) e 13,14% [10,4; 16,2] % em homens ( $I^2 = 87,9\%$ ;  $Q = 41,392$ ;  $\chi^2 p = 7,82 \times 10^{-8}$ ,  $\tau^2 = 0,0089$ ). A prevalência portuguesa de DMRI precoce por sexo é de 13% [10; 17] % em mulheres ( $I^2 = 91\%$ ;  $Q = 34,51$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ) e 12% [11; 14] % em homens ( $I^2 = 59\%$ ;  $Q = 7,27$ ;  $\chi^2 p = 0,06$ ). Em Espanha, temos prevalências específicas por sexo de 17% [6; 29] % em mulheres ( $I^2 = 94\%$ ;  $Q = 16,54$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ) e 15% [2; 31] % em homens ( $I^2 = 97\%$ ;  $Q = 34,00$ ;  $\chi^2 p < 0,0001$ ). Estes dados encontram-se detalhados nas tabelas 16 e 17 e nas figuras 13 e 14.

Tabela 16. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI precoce do sexo Feminino

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	22,93%	17,41%	28,95%	13,07
SEE Study Group, 2010	11,61%	9,92%	13,42%	18,28
Cachulo,2015 (CES R1)	16,51%	14,77%	18,32%	18,52
Cachulo, 2016 (CES R2)	11,22%	10,17%	12,30%	18,93
Esteves D., 2018	7,63%	3,62%	12,89%	12,26
Farinha, 2019 (CES)	15,34%	13,08%	17,75%	17,88
<b>Combinada</b>	<b>13,94%</b>	<b>11,22%</b>	<b>16,91%</b>	<b>100</b>
Estatística				
I <sup>2</sup>	90,20802	81,41253	94,84153	
Q de Cochran	51,06218			
χ <sup>2</sup>	8,40E-10			
τ <sup>2</sup>	0,008527			

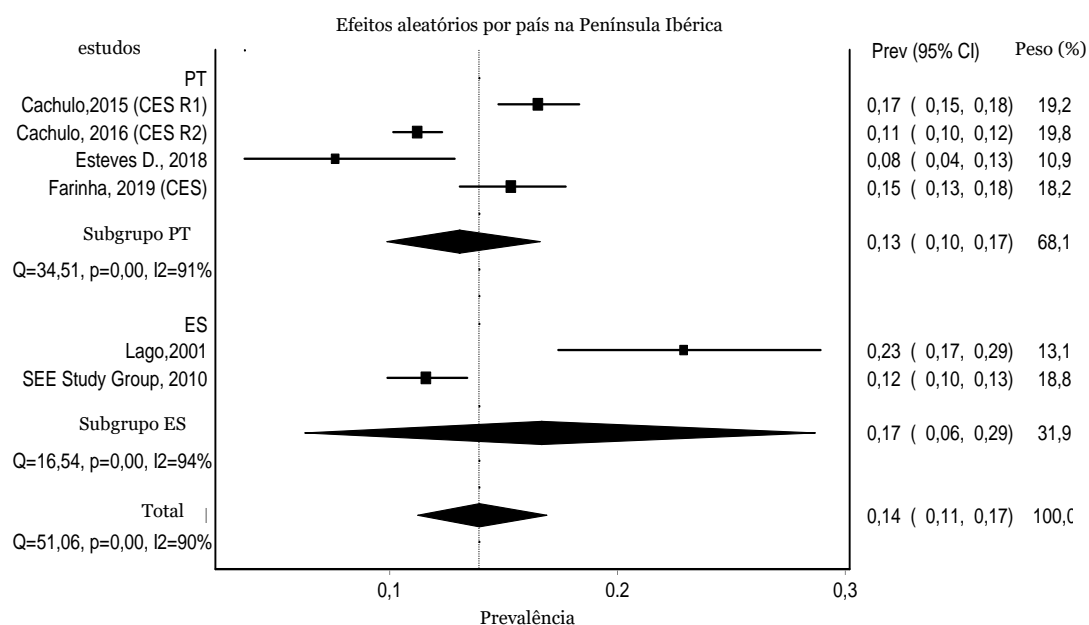


Figura 13. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI precoce e específica por país na Península Ibérica do sexo Feminino

Tabela 17. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI precoce do sexo Masculino

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	23,42%	18,54%	28,68%	15,03
SEE Study Group, 2010	8,81%	6,98%	10,83%	18,78
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	14,25%	12,40%	16,21%	19,59
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	11,23%	10,05%	12,47%	20,42
Esteves D., 2018	10,77%	4,21%	19,64%	7,84
Farinha, 2019 (CES)	12,48%	10,13%	15,04%	18,34
<b>Combinada</b>	<b>13,14%</b>	<b>10,38%</b>	<b>16,16%</b>	<b>100</b>
Estatística				
I-squared	87,92044	76,17346	93,87592	
Cochran's Q	41,39224			
$\chi^2$	7,82E-08			
$\tau^2$	0,0089			

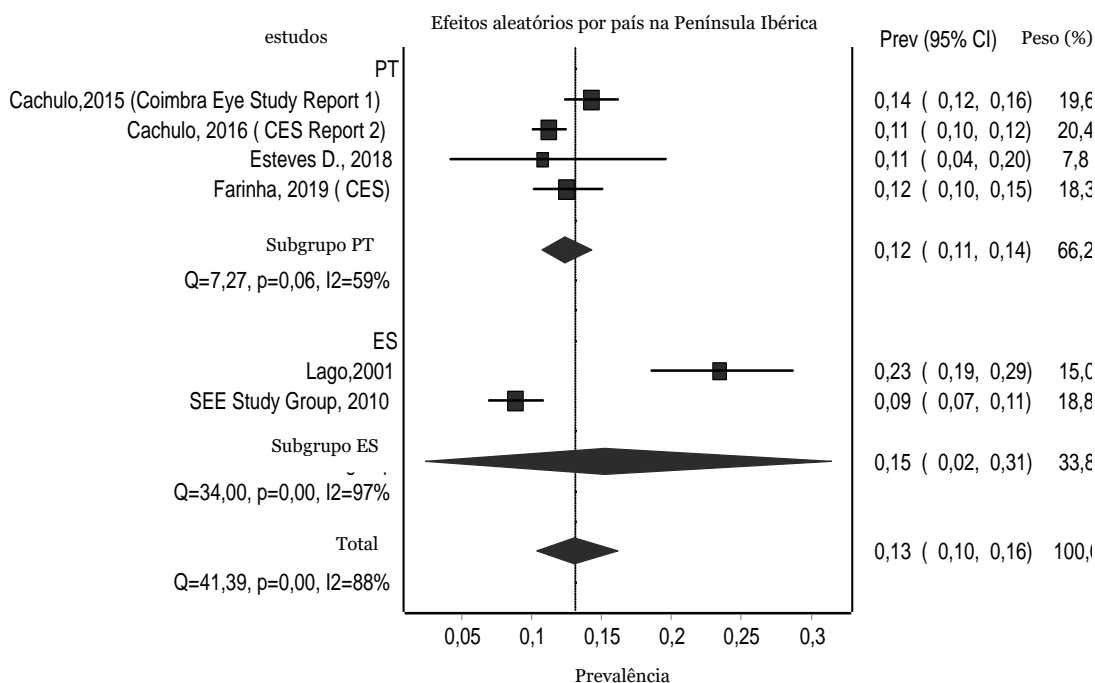


Figura 14. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI precoce e específica por país na Península Ibérica do sexo Masculino

#### 4.3.4.3. Prevalência da DMRI tardia específica por sexo

Em relação à DMRI tardia, a prevalência específica agrupada por sexo na Península Ibérica apresentou 1,83% com um IC de 95% [0,83; 3,19] % no sexo feminino ( $I^2 = 91,2\%$ ;  $Q = 56,564$ ;  $\chi^2 p = 6,22 \times 10^{-11}$ ,  $\tau^2 = 0,00955$ ) e 1,61 % com IC de 95% [0,77; 2,75] % em homens ( $I^2 = 85,05\%$ ;  $Q = 33,436$ ;  $\chi^2 p = 3,08 \times 10^{-6}$ ,  $\tau^2 = 0,0095$ ). Em Portugal, encontramos uma prevalência específica combinada de 1% [0; 1] % nas mulheres ( $I^2 = 67\%$ ;  $Q = 9,10$ ;  $\chi^2 p = 0,03$ ) e 1% [1; 2] % nos homens ( $I^2 = 48\%$ ;  $Q = 5,78$ ;  $\chi^2 p = 0,12$ ). A prevalência combinada específica em Espanha foi de 4% [2,6] % nas mulheres ( $I^2 = 52\%$ ;  $Q = 2,07$ ;  $\chi^2 p = 0,15$ ) e 3% [2; 5] % nos homens ( $I^2 = 0\%$ ;  $Q = 0,14$ ;  $\chi^2 p = 0,7$ ). Estes dados encontram-se detalhados nas tabelas 18 e 19 e nas figuras 15 e 16.

Tabela 18. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI tardia do sexo Feminino

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	5,37%	2,64%	8,93%	13,37
SEE Study Group, 2010	3,33%	2,41%	4,38%	18,68
Cachulo,2015 (CES R1)	0,65%	0,32%	1,10%	19,01
Cachulo, 2016 (CES R2)	1,01%	0,70%	1,37%	19,58
Esteves D., 2018	3,82%	1,09%	7,91%	11,24
Farinha, 2019 (CES)	0,54%	0,15%	1,14%	18,13
<b>Combinada</b>	<b>1,83%</b>	<b>0,83%</b>	<b>3,19%</b>	<b>100</b>
Estatística				
$I^2$	91,16046	83,52414	95,25746	
Q de Cochran	56,56403			
$\chi^2$	6,22E-11			
$\tau^2$	0,009546			

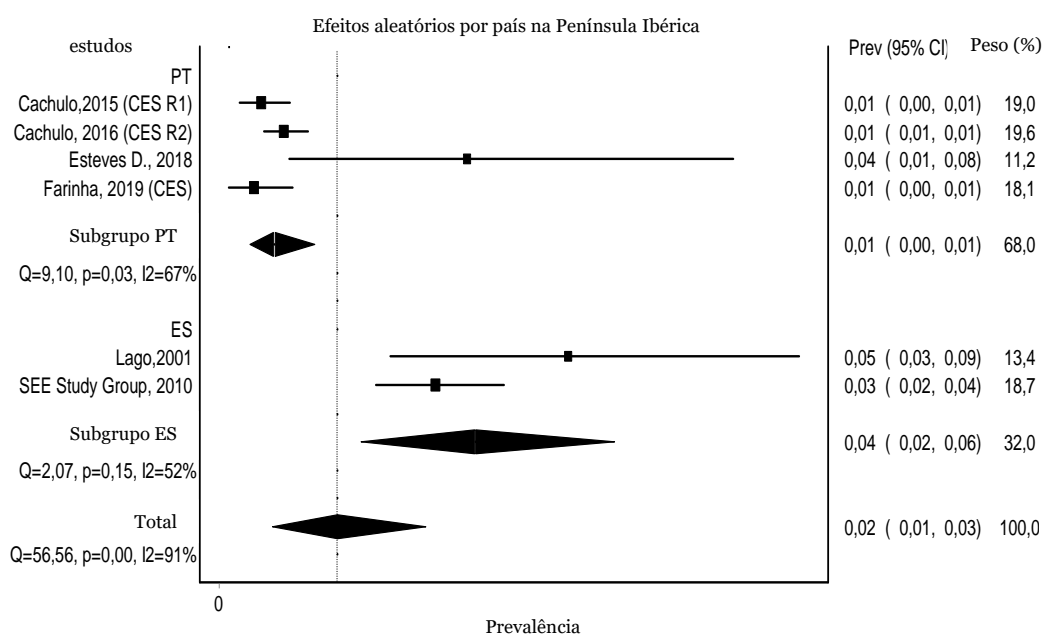


Figura 15. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI tardia e específica por país na Península Ibérica do sexo Feminino

Tabela 19. Resumo da meta-análise de efeitos aleatórios sobre a prevalência da DMRI tardia do sexo Masculino

Nome do estudo	Prevalência	LCI 95%	HCI 95%	Peso (%)
Lago,2001	2,97%	1,23%	5,39%	14,50
SEE Study Group, 2010	3,57%	2,41%	4,94%	18,99
Cachulo,2015 (Coimbra Eye Study Report 1)	0,70%	0,31%	1,24%	20,01
Cachulo, 2016 (CES Report 2)	0,96%	0,62%	1,37%	21,08
Esteves D., 2018	0,00%	0,00%	2,63%	6,96
Farinha, 2019 (CES)	1,87%	0,98%	3,02%	18,44
<b>Combinada</b>	<b>1,61%</b>	<b>0,77%</b>	<b>2,75%</b>	<b>100</b>
Estatística				
I <sup>2</sup>	85,04632	65,74046	92,15185	
Q de Cochran	33,43659			
χ <sup>2</sup>	3,08E-06			
τ <sup>2</sup>	0,00954			

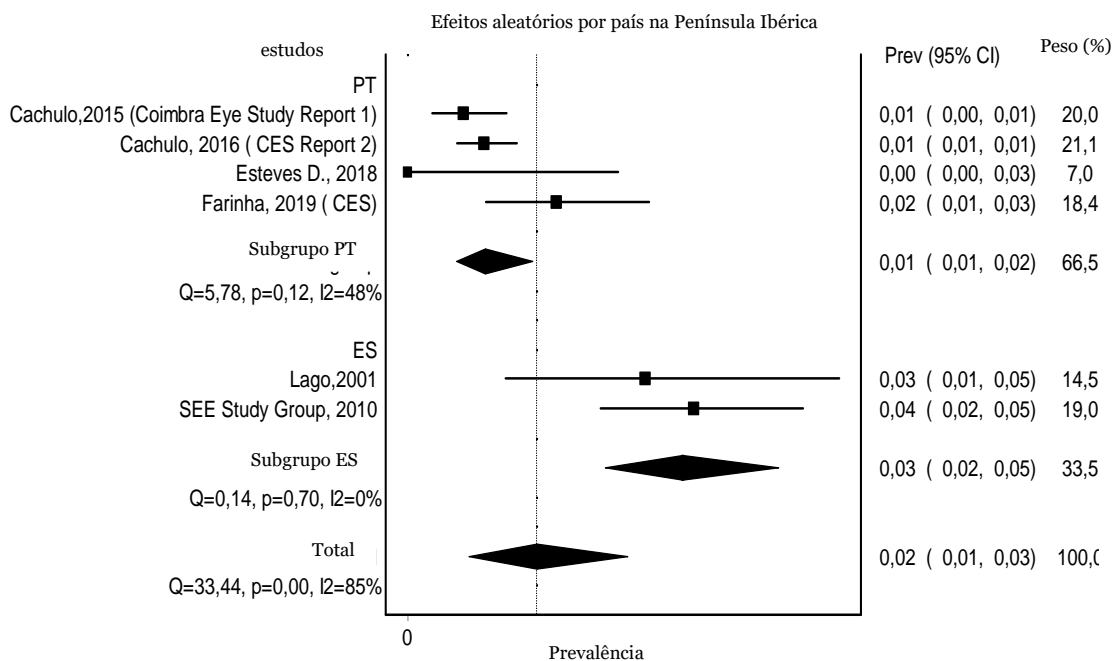


Figura 16. Gráfico de bosque sobre a prevalência combinada da DMRI tardia e específica por país na Península Ibérica do sexo Masculino



# Capítulo 5

## Discussão

Nesta revisão sistemática e meta-análise, foram analisados 164 777 indivíduos com idades compreendidas entre os 55 e os 100 anos, de 10 estudos realizados na Península Ibérica. A prevalência extrapolada da DMRI nesta região foi de 26,23%. Os resultados também revelaram uma taxa de prevalência da DMRI precoce e tardia de 21,1% e 1,9%, respetivamente.

A estimativa da prevalência combinada da DMRI total foi semelhante com a prevalência combinada do estudo de Li et al, desenvolvida na Europa, e cujo valor foi de 25,3%. No entanto, foi superior quando comparada com os resultados do consórcio E3, também realizado na Europa (cuja prevalência variou entre 2,5% e 22,4%) e com o estudo de Wong et al onde a taxa de prevalência a nível mundial foi de 8,7%. Foi igualmente superior comparativamente com estudos observacionais em várias zonas da Europa, como por exemplo na República da Irlanda (7,2%) ou Grécia (7,90%). Não obstante, o resultado foi inferior ao que foi relatado noutros países da Europa, tais como Itália, no estudo PAMDI, que reporta uma prevalência da DMRI total de 62,7%. (4,21,81–84)

A prevalência combinada observada na DMRI precoce mostrou-se superior ao reportado por outros autores tais como Wong et al a nível mundial (8,0%) e Colijn et al na Europa cuja prevalência variou entre 2,3% e 16,8%. Também Korb et al, em Alemanha e Akuffo et al, na República da Irlanda, reportaram uma estimativa de prevalência de DMRI precoce inferior à obtida neste estudo (11,9% e 6,6%, respetivamente). A exceção foi o estudo italiano PAMDI cuja estimativa de prevalência foi muito superior (58,6%). (4,21,81,83,85,86)

Quanto a prevalência combinada da DMRI tardia o resultado foi ligeiramente superior quando comparado com outros estudos tais como, o de Wong et al (0,37%), a nível mundial, Korb et al (0,2%), na Alemanha, ou Akuffo et al (0,6%), na República da Irlanda. Porém, foi inferior comparativamente com os estudos de Piermarocchi et al (4,1%), na Itália ou de Erke (3,2%), na Noruega. (4,81,83,86,87)

As diferenças nas estimativas de prevalência da DMRI total, precoce e tardia obtidas neste estudo quando comparadas com outros estudos, poderão estar relacionadas com o tamanho da amostra, com as metodologias de recrutamento dos participantes, com a taxa de participação ou até mesmo com as metodologias de classificação da DMRI utilizados pelos vários estudos serem diferentes. De notar que no caso da DMRI tardia os resultados comparativos foram muito mais próximos ao contrário do que acontece com a DMRI precoce

onde os resultados são mais dispares. Isto acontece talvez pelo facto de a definição da DMRI tardia ser mais consensual entre os estudos do que a definição da DMRI precoce.

Em relação a prevalência combinada da DMRI específica por sexo, as estimativas obtidas nesta revisão sistemática e meta-análise mostram uma tendência de maior prevalência em mulheres em comparação com os homens. Este resultado é consistente com o consórcio E3, desenvolvido na Europa. No entanto, em vários estudos esta variante não foi considerada estatisticamente significativa quando abordada como fator de risco. (4,16,21,81,86)

Relativamente as características gerais dos estudos que abordavam a prevalência da DMRI, constatou-se que uma das principais diferenças entre os estudos estava na escala utilizada para a classificação da DMRI. De facto, até ao momento não existe uma classificação precisa universalmente aceite do fenótipo da DMRI para fins clínicos e/ou de pesquisa. Este é um dado relevante que tem influência no resultado da meta-análise, por exemplo, no estudo de Brandl et al. Os autores encontraram diferenças significativas entre classificações quando compararam a prevalência da DMRI precoce e intermédia. (30,88)

Este é um indicador da necessidade da criação de uma escala de classificação simples, ou adoção de uma das já existentes, que forneça categorias de risco convenientes para o desenvolvimento da DMRI e que seja aceite a nível global, para ser utilizada na realização de estudos observacionais que possam ser comparáveis e de fácil compreensão, e/ou que possam ser utilizadas de maneira prática na atividade clínica. (30)

Em relação aos fatores de risco, de uma forma geral, a idade, a diabetes mellitus, hipertensão, a presença de drusen e pseudodrusen, o IMC e a duração do sono foram considerados potenciais fatores de risco no desenvolvimento da DMRI nos países pertencentes à Península Ibérica. De igual modo, variantes dos genes HLA, CFH, HTRA e VEGF2 também foram considerados fatores de risco da população em estudo. Estes resultados são consistentes com outros estudos fora região, em particular os realizados na Europa. (64,65,89–93)

Outros fatores de risco como os hábitos tabágicos, o género e história familiar de DMRI não foram considerados fatores de risco nos estudos em Portugal e/ou Espanha. No entanto, existe evidência científica que o tabaco é considerado um fator de risco da DMRI, como por exemplo, na meta-análise de Cong et al, onde analisaram a associação entre tabaco e a DMRI, concluíram que fumadores atuais tinham uma grande probabilidade de desenvolver DMRI tardia principalmente atrofia geográfica. (63,89,94,95)

A maioria dos fatores de risco abordados nesta revisão sistemática estão de acordo com outros estudos fora da Península Ibérica. No entanto, existem ainda outros possíveis fatores de risco que estão associados a DMRI e que não foram aqui abordados. Recentemente uma revisão sistemática e meta-análise mostrou que fatores de risco tais como a idade, tabagismo, cirurgia a catarata e história familiar de DMRI tinham associações fortes e consistentes com a DMRI tardia. Os fatores de risco com associações moderadas e consistentes foram o IMC elevado,

história de doença cardiovascular, hipertensão e fibrinogénio plasmático elevado. Os fatores de risco com associações fracas e inconsistentes foram género, etnia, diabetes, cor da íris, história de doença cerebrovascular e níveis séricos de colesterol total, HDL e triglicéridos. (16)

Quanto a adesão à dieta mediterrânea a maioria dos estudos dentro da Península Ibérica foram consistentes entre si e com outros estudos fora desta região, afirmando que a dieta mediterrânea tem um efeito protetor para a DMRI tardia. (45,78,96)

Em relação a análise de micronutrientes existe igualmente uma concordância entre a maioria dos estudos e com estudos fora da Península Ibérica quanto ao consumo zinco, antioxidantes e carotenoides (luteína e zeaxantina). No estudo AREDS, apesar de basear-se no consumo de suplementos e não de alimentos, também demonstrou que o consumo de zinco, associado ou não a antioxidantes, estava associado a uma diminuição do risco de progressão da DMRI intermédia para a forma tardia.(40)

No que diz respeito a prevalência da DVMS e cegueira foram poucos os estudos encontrados sobre esta temática. Os dados abordados neste estudo foram apenas referentes a Espanha, pois de Portugal não obtivemos qualquer resultado. A DMRI foi considerada a segunda maior causa de DVMS e a terceira maior causa de cegueira, em Espanha. Flaxman et al em 2015, estimaram a prevalência de DVMS e cegueira, a nível mundial, e no seu estudo, esta patologia foi considerada a quarta maior causa de cegueira depois da catarata, erro refrativo e glaucoma e a terceira maior causa de DVMS depois do erro refrativo e catarata. Apesar disso, neste mesmo estudo, a DMRI foi considerada, em toda a Europa, a segunda maior causa tanto de DVMS como de cegueira depois da catarata. Em 2020 as estimativas mostraram uma redução da prevalência tanto de cegueira como de DVMS de quase 30% entre 1990 e 2020 e esta redução foi associada à introdução da terapia anti- VEGF para a DMRI neovascular. (20,22)

Esta revisão sistemática e meta-análise teve várias limitações. Uma delas foi a heterogeneidade entre os estudos. O valor do índice  $I^2$  de *Higgin's* foi sempre muito alto em todas as meta-análises efetuadas, na ordem dos 90%. Estes valores podem ser justificados, por exemplo, pelo facto do tamanho da amostra, o intervalo de idade estabelecido em cada estudo bem como a classificação utilizada terem variado de estudo para estudo. Dado estas diferenças, foi realizada meta-análises de efeitos aleatórios uma vez que esta tem em conta não só o tamanho da amostra, como também diversidades que possam existir entre os estudos.

Também foi limitativo perceber o real valor da prevalência combinada da DMRI total, precoce e tardia específica por sexo pelo facto de alguns estudos incluídos para a análise quantitativa não apresentarem esses valores.

Outra das limitações foi a nível do cálculo da prevalência combinada da DMRI específica por idade. O facto de o intervalo de idade estabelecido ter variado de estudo para estudo, não nos permitiu efetuar meta-análises para esta variante.

Por fim, e no âmbito das limitações, o processo de obtenção de algumas teses listadas no TESEO (repositório espanhol) revelou-se bastante difícil e pouco compatível com os objetivos que se pretende com os repositórios de ciência na Europa, que cultivam o acesso livre ao conhecimento produzido nas universidades e na sua esmagadora maioria financiados com dinheiros públicos. Não faz sentido na perspetiva dos autores que teses desta natureza, estudos observacionais, sejam mantidas fechadas em alguns casos quase 20 anos. Este facto limitou o acesso a dados que iriam contribuir para um melhor conhecimento da doença na Península Ibérica

Até ao momento, e do que é o nosso melhor conhecimento sobre o tema, esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise referente à prevalência da DMRI especificamente centrada na Península Ibérica. O rápido envelhecimento populacional que temos vindo a assistir nos últimos tempos e a pouca informação que existe sobre esta condição faz com que seja necessária uma avaliação urgente, de maneira que seja feito o planeamento estratégico dos serviços de saúde para que possam dar respostas efetivas e o mais precoce possível a cerca de esta condição. Recordamos que a estratégia principal do combate à doença e às suas consequências passa pela prevenção do seu desenvolvimento. (18)

Conhecer não só as causas como também os fatores de risco que influenciam esta condição é importante na medida em que permitirá aos investigadores dar a conhecer como os profissionais de saúde devem atuar no ponto central da questão. Sabemos que fatores não modificáveis como a genética não são possíveis de alterar. No entanto, se conhecermos a predisposição genética e conseguirmos detetar alguma das alterações genéticas anteriormente abordadas, numa idade precoce, é possível reduzir ou até mesmo evitar efeitos devastadores que a DMRI possa causar. Quanto aos efeitos modificáveis como o tabaco, a hipertensão, a diabetes mellitus, o IMC, são possíveis de controlar ou até mesmo sensibilizar a população de risco sobre os efeitos que estes podem causar a nível da visão e desta forma estilos de comportamento possam ser modificados.

Prevenir a condição é conseguirmos controlar estes fatores e só é possível de fazê-lo se mantivermos a população de risco sob vigilância o que torna premente o desenvolvimento de estratégias de rastreio populacional.

## Capítulo 6

### Perspetivas Futuras e Conclusão

A execução deste estudo deixa claro a necessidade da realização de mais estudos observacionais nesta região, de maneira que se consiga obter uma visão mais aprofundada desta condição. É de extrema importância que estudos acerca desta temática ganhem maior destaque na comunidade científica pois sabemos que o número de pessoas com mais de 60 anos está a aumentar, em particular na região em estudo.

Existe também, na opinião dos autores, uma necessidade acrescida de mais investigação e/ou de novas revisões sistemáticas ao nível dos fatores de risco mais comuns e das consequências que esta patologia pode provocar no que toca a deficiência visual e cegueira, nesta região. Existe ainda a necessidade de conhecer melhor a influência da dieta mediterrânea na DMRI dado a escassez de informação, principalmente no território espanhol.

Vale ainda ressaltar a necessidade da criação de uma classificação que seja universalmente aceite de maneira a criar uma definição mais rigorosa, e desta forma tornar trabalhos futuros um pouco mais homogêneos no que diz respeito à metodologia.

Torna-se também importante que haja uma melhoria dos repositórios científicos ao nível nacional, por forma a que sejam desenvolvidas metodologias que tornem a pesquisa mais rigorosa e mais “fina”. De igual forma é importante que os trabalhos desenvolvidos por outros investigadores e publicados nestes mesmos repositórios possam tornar-se abertos e disponíveis à comunidade.

Assim sendo, os dados obtidos para a DMRI na sub-região em estudo (Península Ibérica) estão nos patamares mais elevados encontrados da região europeia onde estamos localizados. Permite-nos assim, em jeito de conclusão final afirmar que, sendo esta uma necessidade transversal a toda a Europa, devemos ter na Península Ibérica, dado os níveis de envelhecimento populacionais, políticas específicas que permitam por exemplo o desenvolvimento de Rastreios Populacionais, acompanhamento e/ou tratamento dos doentes identificados.



# Bibliografia

1. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, De Mets DL. The Beaver Dam Eye Study: Visual Acuity. *Ophthalmology* [Internet]. 1991 [cited 2020 Aug 12];98(8):1310–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1923372/>
2. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of Age-related Maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 1995 [cited 2020 Aug 12];102(10):1450–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9097791/>
3. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL, et al. The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* [Internet]. 1995 [cited 2020 Aug 12];102(2):205–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7862408/>
4. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014;2(2):e106–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
5. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* [Internet]. 2012 May 5 [cited 2019 Jan 23];379(9827):1728–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559899>
6. Cachulo MDL, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Laíns I, Vieira A, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Portugal: The Coimbra eye study - Report 1. *Ophthalmologica* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2020 Aug 4];233(3–4):119–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677077/>
7. Casaroli-Marano R, Piñero A, Adan A, Castro J, Armada F, Cervera E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011 Jul 1;95(7):931–6.
8. Cachulo M da L, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques JP, et al. 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;94(6):e442–53.
9. Fine SL. Age-related macular degeneration 1969–2004: A 35-year personal perspective. *Am J Ophthalmol*. 2005 Mar 1;139(3):405–20.
10. Gheorghie A, Mahdi L, Musat O. Age-related Macular Degeneration. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(2):74–7.

11. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10153):1147–59. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2)
12. Akpek EK, Smith RA. Overview of age-related ocular conditions. *Am J Manag Care* [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 17];19(5 SUPPL.). Available from: [https://www.ajmc.com/view/ace011\\_13may\\_agingeye\\_akpek](https://www.ajmc.com/view/ace011_13may_agingeye_akpek)
13. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: Update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1579–87.
14. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1280–7.
15. Cahill MT, Banks AD, Stinnett SS, Toth CA. Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112(1):152–8.
16. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2010;10(1):31. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/10/31>
17. Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F, Gibson JM. Risk Factors for Age-related Macular Degeneration. *Eur Ophthalmic Rev* [Internet]. 2011;05(02):143. Available from: <http://www.touchophthalmology.com/articles/risk-factors-age-related-macular-degeneration>
18. Emptage NP, Kealey S, Lum FC, Garratt S. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age- Related Macular Degeneration. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2015; Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
19. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, Synodinos EE, Karagiannis DA, Koutsandrea CN. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye* [Internet]. 2004 May 7 [cited 2018 Dec 9];18(5):455–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131673>
20. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Dec 6];5(12):e1221–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032195>

21. Colijn JM, Buitendijk GHS, Meester MA, Vingerling JR, Hofman A, Klaver CCW. The prevalence of Age-related Macular Degeneration in Europe. The E3 Consortium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(12).
22. Collaborators VI, Loss V, Group E, Burden G, Study D. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years , and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020 : the Right to Sight : an analysis for the Global Burden of Disease Study. 2020;
23. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, Cicinelli MV, Das A, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Jan 23];102(5):575–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545417>
24. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): Pathogenesis and therapy [Internet]. Vol. 58, *Pharmacological Reports.* 2006 [cited 2020 Aug 19]. p. 353–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16845209/>
25. Correia JC. Degenerescência Macular da Idade: Algumas considerações sobre a Etiopatogenia [Internet]. Vol. 34, *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.* 2010 [cited 2020 Aug 19]. p. 501–8. Available from: [https://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2010/10/revista\\_spo\\_n4\\_2010\\_Edicao\\_Completa.pdf](https://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2010/10/revista_spo_n4_2010_Edicao_Completa.pdf)
26. Castro-Correia J. Etiopatogenia da DMI\*. Vol. 12, *Acta Oftalmológica.* 2002.
27. Ardeljan D, Chan CC. Aging is not a disease: Distinguishing age-related macular degeneration from aging. Vol. 37, *Progress in Retinal and Eye Research.* 2013. p. 68–89.
28. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Immunology.* NIH Public Access; 2013 [cited 2020 Aug 21]. p. 438–51. Available from: </pmc/articles/PMC3941009/?report=abstract>
29. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: A review [Internet]. Vol. 12, *Clinical Interventions in Aging.* Dove Medical Press Ltd.; 2017 [cited 2020 Aug 19]. p. 1313–30. Available from: </pmc/articles/PMC5573066/?report=abstract>
30. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Jul 8];120(4):844–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332590/>
31. AREDS Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose

- Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(4):1417–1436.
32. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE et al. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2005;122(11):723–4. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.123.11.1570>
  33. AREDS Research Group. The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age Related Macular Degeneration. 2005;123(11):1484–98.
  34. Lang GK, Professor MD, Amann J, O Gareis MD, Gabriele E Lang MD, Doris Recker MD, et al. *Ophthalmology A Short Textbook*. 2000.
  35. Yonekawa Y, Kim IK. Clinical characteristics and current treatment of age-related macular degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 20];5(1). Available from: </pmc/articles/PMC4292078/?report=abstract>
  36. (UK) NI for H and CE. Age-related macular degeneration [Internet]. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 [cited 2020 Aug 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29400919>
  37. Teixeira CC, Furtado MJ, Carneiro A, Silva R. Degenerescência Macular da Idade (DMI) - Guidelines de Tratamento 2018 [Internet]. Vol. 42, *Revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*. 2018 Apr [cited 2020 Aug 23]. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia/article/view/14162>
  38. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: A review [Internet]. Vol. 12, *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2017 [cited 2020 Aug 20]. p. 1313–30. Available from: </pmc/articles/PMC5573066/?report=abstract>
  39. Querques G, Bandello F, Sacconi R, Querques L, Corbelli E, Cicinelli MV. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review [Internet]. Vol. 6, *F1000Research*. Faculty of 1000 Ltd; 2017 [cited 2020 Aug 26]. Available from: </pmc/articles/PMC5428517/?report=abstract>
  40. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J, Eglow M, Kaufman F, Mehu M, et al. 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* [Internet]. 2001 [cited 2021 Apr 12];119(10):1417–36. Available from: </pmc/articles/PMC1462955/>

41. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Apr 12];117(10):1384–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532448/>
42. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis R, Ferris FL, Elman M, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2013 May 15 [cited 2021 Apr 12];309(19):2005–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644932/>
43. Tan JSL, 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* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Apr 12];115(2):334–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664009/>
44. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating [Internet]. Vol. 61, *American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition; 1995 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7754995/>
45. Hogg RE, Woodside J V., McGrath A, Young IS, Vioque JL, Chakravarthy U, et al. Mediterranean Diet Score and Its Association with Age-Related Macular Degeneration: The European Eye Study. In: *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017 [cited 2021 Apr 12]. p. 82–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825655/>
46. Graça P. Repositório Comum: Breve história do conceito de dieta Mediterrânica numa perspetiva de saúde. *Soc Port Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 12];31:20–2. Available from: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/10163>
47. Organización Mundial de la Salud. Decade of healthy ageing 2020-2030. 2020;1–31. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/final-decade-proposal/decade-proposal-final-apr2020-es.pdf?sfvrsn=73137ef\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/final-decade-proposal/decade-proposal-final-apr2020-es.pdf?sfvrsn=73137ef_4)
48. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I, et al. The Lancet Global Health Commission The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health : vision beyond 2020. 2021;(20).
49. Elshout M, Webers CA, van der Reis MI, de Jong-Hesse Y, Schouten JS. Tracing the natural course of visual acuity and quality of life in neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and quality of life study. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2017 Dec 11 [cited 2020 Aug 26];17(1):120. Available from: <http://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0514-3>

50. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration [Internet]. Vol. 6, PLoS Medicine. Public Library of Science; 2009 [cited 2020 Jul 10]. p. e1000100. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
51. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet* [Internet]. 2016;20(2):148–60. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647>
52. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349(February 2011):1–25.
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2021 Jun 9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
54. Doi SAR, Thalib L. A Quality-Effects Model for Meta-Analysis. *Epidemiology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Mar 23];19(1):94–100. Available from: <https://journals.lww.com/00001648-200801000-00015>
55. Doi SAR, Thalib L. An alternative quality adjustor for the quality effects model for meta-analysis [Internet]. Vol. 20, *Epidemiology*. *Epidemiology*; 2009 [cited 2021 Mar 23]. p. 314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234421/>
56. Barendregt JJ, Doi S a. *MetaXL user guide, version 5.3*. 2015;1–52.
57. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(11):974–8.
58. Becerril EV, Fernández RG, Torres LP, Lacomba MS, Galera JMG. HLA B27 as Predisposition Factor to Suffer Age Related Macular Degeneration. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2009 Aug;6(4):303–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/cmi200940>
59. Brión M, Sanchez-Salorio M, Cortón M, de la Fuente M, Pazos B, Othman M, et al. Genetic association study of age-related macular degeneration in the Spanish population. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2011 Feb;89(1):e12–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-3768.2010.02040.x>
60. Olea JL, Tuñón J. Patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain

- display a high cardiovascular risk. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(3):404–11.
61. Martínez-Barricarte R, Recalde S, Fernández-Robredo P, Millán I, Olavarrieta L, Viñuela A, et al. Relevance of complement factor H-related 1 (CFHR1) genotypes in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1087–94.
  62. Pérez-Canales JL, Rico-Sergado L, Pérez-Santonja JJ. Self-Reported Sleep Duration in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016;23(1):20–6.
  63. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1157–63.
  64. Chakravarthy U, McKay GJ, De Jong PTVM, Rahu M, Seland J, Soubrane G, et al. ARMS2 increases the risk of early and late age-related macular degeneration in the european eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(2):342–8.
  65. Topouzis F, Anastasopoulos E, Augood C, Bentham GC, Chakravarthy U, de Jong PTVM, et al. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1037–41.
  66. Colijn JM, den Hollander AI, Demirkan A, Cougnard-Grégoire A, Verzijden T, Kersten E, et al. Increased High-Density Lipoprotein Levels Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 Mar;126(3):393–406. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642018310911>
  67. McKay GJ, Young IS, McGinty A, Bentham GCG, Chakravarthy U, Rahu M, et al. Associations between Serum Vitamin D and Genetic Variants in Vitamin D Pathways and Age-Related Macular Degeneration in the European Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Apr 7];124(1):90–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029444/>
  68. Cruz GF. Estudio Clínico Y Genético De La Degeneración Macular Asociada A La Edad [master's thesis on the internet]. Salamanca (España): Universidade de Salamanca, Medicina; 2010 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=918273>
  69. Caire J. Determinación De Factores De Riesgo Genéticos Y Ambientales, Que Influyen En La Progresión De La Degeneración Macular Asociada A La Edad En Su Variante Seca [master's thesis on the internet]. Navarra (España); Universidad de Navarra, Medicina Interna; 2015. [cited 2021 Jan 20] Available from: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=355041>

70. Ferreira JAG de A. Reticular Pseudodrusen and progression to late-stage Age-Related Macular Degeneration: a 5-year survival analysis [dissertation on the Internet]. Coimbra (Portugal): Universidade de Coimbra, Medicina; 2018. [cited 2021 Mar 15] Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/82538>
71. Olea JL, Aragón JA, Zapata ME, Tur JA. Características de la población con ingesta baja en luteína y zeaxantina en pacientes con degeneración macular asociada a la edad variante húmeda. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2012 Apr [cited May 1]; 87(4):112–8. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912012000400003&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912012000400003&lang=pt)
72. Bibiloni MM, Zapata ME, Aragón JA, Pons A, Olea JL, Tur JA. Estimation of antioxidants dietary intake in wet age-related macular degeneration patients. Nutr Hosp [Internet]. 2014 Apr [cited 2021 May 1]; 29(4):880–8. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112014000400022&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014000400022&lang=pt)
73. Barreto, PS. Padrão Alimentar, Nutricional E Estilos De Vida Relacionados Com A Degenerescência Macular Relacionada Com A Idade Na População Portuguesa [dissertation on the Internet]. Coimbra (Portugal): Universidade de Coimbra, Medicina; 2016 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/41357>
74. Duque AR. Identificação de padrões alimentares na dieta de doentes com Degenerescência Macular Relacionada com a Idade. [dissertation on the Internet]. Lisboa (Portugal): Universidade de Lisboa, Bioestatística; 2017 [cited 2021 May 4]. Available from: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/30280/1/ulfc120802\\_tm\\_AnaRaquel\\_Fernandes.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/30280/1/ulfc120802_tm_AnaRaquel_Fernandes.pdf)
75. Raimundo M, Mira F, Cachulo M, Barreto P, Ribeiro L, Farinha C, et al. Adherence to a Mediterranean diet, lifestyle and age-related macular degeneration: the Coimbra Eye Study - report 3. Acta Ophthalmol. 2018 Dec;96(8):e926–32.
76. Nunes S, Alves D, Barreto P, Raimundo M, Cachulo M, Farinha C, et al. Adherence to a mediterranean diet and its association with age-related macular degeneration. The Coimbra Eye Study–Report 4. Nutrition. 2018;51–52:6–12.
77. Alves, MA. The Influence of Dietary Patterns in Age-related Macular Degeneration. [dissertation on the Internet]. Coimbra (Portugal): Universidade de Coimbra, Medicina; 2017 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/82089>

78. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A, de Koning-Backus APM, Delyfer M-N, Kieft-de Jong JC, et al. Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Oct 2];126(3):381–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30114418>
79. Sainz-Gomez C, Fernandez-Robredo P, Salinas-Alaman A, Montanes JM, Escudero Berasategui JMJM, Guillen-Grima F, et al. Prevalence and causes of bilateral blindness and visual impairment among institutionalized elderly people in Pamplona, Spain. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(2):442–50.
80. Santos EM. Estudio Epidemiológico Comparativo Sobre Prevalencia De Ceguera Y Sus Causas En Dos Poblaciones De Alto Riesgo. [master's thesis on the internet]. Extremadura (Espanha): Universidade de Extremadura, Medicina; 2000 [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=241989>
81. Akuffo KO, Nolan J, Stack J, Moran R, Feeney J, Kenny RA, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1037–44.
82. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsilimbaris MK, Vlachonikolis LG, Tsambarlakis LC, Palliharis LG. Correlation between age-related macular degeneration and pseudoexfoliation syndrome in the population of Crete (Greece). *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2019 Feb 2];117(5):664–9. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.117.5.664>
83. Piermarocchi S, Segato T, Scopa P, Masetto M, Ceca S, Cavarzeran F, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: Report 1. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011 Jun;18(3):129–36.
84. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 2];104(8):1077–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712255/>
85. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Koskosas A, et al. Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Greece: The Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006 Dec;142(6):1076–9.
86. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort : Results from the population-based Gutenberg Health Study. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Feb; 252(9): 1403-11

87. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindekleiv H, Njølstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromsø Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Oct 3];119(9):1737–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608479>
88. Brandl C, Zimmermann ME, Günther F, Barth T, Olden M, Schelter SC, et al. On the impact of different approaches to classify age-related macular degeneration: Results from the German AugUR study. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
89. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697–704.
90. Milton RC, Clemons TE, Klien R, Seddon JM, Ferris FL. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 [cited 2021 May 3];112(4):533-539.e1. Available from: </pmc/articles/PMC1513667/>
91. Ardourel JE. 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* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 3];107(12):2224–32. Available from: </pmc/articles/PMC1470467/>
92. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* (80- ) [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2021 May 3];308(5720):385–9. Available from: </pmc/articles/PMC1512523/>
93. Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, Chen H, Kaminoh Y, Jorgensen A, et al. HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2021 May 3];6(9):1122–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426452/>
94. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the Risk of Age-related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2021 May 3];18(8):647–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18652983/>
95. 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. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2007 Apr 25 [cited 2021 May 3];297(16):1793–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456821/>
96. Merle BMJ, 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 [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 May 4];102(5):1196–206.  
Available from: /pmc/articles/PMC4625588/

## **ANEXOS**



## ANEXO 1

(Checklist do protocolo “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA))





## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## ANEXO 2

(Estratégia de Pesquisa)



Base de Dados Pubmed

Pesquisa	Palavras-chave
#1	"age-related maculopathy"[All Fields] OR "age-related macular degeneration"[All Fields] OR "Macular Degeneration"[MeSH Terms] OR "amd"[All Fields] OR "arnd"[All Fields] OR "geographic atrophy"[All Fields]
#2	"epidemiology"[MeSH Terms] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "risk factors"[MeSH Terms] OR "incidence"[MeSH Terms]
#3	"Portugal"[MeSH Terms] OR "Portugal"[All Fields]
#4	"Spain"[MeSH Terms] OR "Spain"[All Fields]
#5	"Iberian Peninsula" [All Fields]
#6	"Cohort Studies"[MeSH Terms] OR "longitudinal Studies"[MeSH Terms] OR "cross-sectional studies"[MeSH Terms]
#7	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)
#8	#1 AND #2 AND #6 AND (#3 OR #4 OR #5)

Base de Dados SCOPUS

	"age-related maculopathy" OR "age-related macular degeneration" OR "Macular Degeneration" OR "amd" OR "arnd" OR "geographic atrophy"
	"epidemiology" OR "prevalence" OR "risk factors" OR "incidence"
	"Portugal"
	"Spain"
	"Iberian Peninsula"
	"Cohort Studies" OR "longitudinal Studies" OR "cross-sectional studies"
#1	(TITLE-ABS-KEY ("age-related maculopathy" OR "age-related macular degeneration" OR "Macular Degeneration" OR "amd" OR "arnd" OR "geographic atrophy") AND TITLE-ABS-KEY ("epidemiology" OR "prevalence" OR "risk factors" OR "incidence") AND TITLE-ABS-KEY ("Portugal" OR "Spain" OR "Iberian Peninsula" ) )
#2	(TITLE-ABS-KEY ( "age-related maculopathy" OR "age-related macular

	degeneration" OR "Macular Degeneration" OR "amd" OR "armd" OR "geographic atrophy") AND TITLE-ABS-KEY ("epidemiology" OR "prevalence" OR "risk factors" OR "incidence") AND TITLE-ABS-KEY ("Cohort Studies" OR "longitudinal Studies" OR "cross-sectional studies") AND TITLE-ABS-KEY ("Portugal" OR "Spain" OR "Iberian Peninsula" ))
#3	TITLE-ABS-KEY ("age-related maculopathy" OR "age-related macular degeneration" OR "Macular Degeneration" OR "amd" OR "armd" OR "geographic atrophy") AND TITLE-ABS-KEY ("epidemiology" OR "prevalence" OR "risk factors" OR "incidence") AND TITLE-ABS-KEY ("Blindness" OR "vision impairment") AND TITLE-ABS-KEY ("Portugal" OR "Spain" OR "Iberian Peninsula" ))

#### Base de Dados Cochrane

("age-related maculopathy" OR "age-related macular degeneration" OR "Macular Degeneration" OR "amd" OR "armd" OR "geographic atrophy"): ti,ab,kw AND ("epidemiology" OR "prevalence" OR "risk factors" OR "incidence"): ti,ab,kw AND ("Portugal" OR "Spain" OR "Iberian Peninsula"): ti,ab,kw

#### Base de Dados ISI Web Of Science

#1	AB=(age-related maculopathy OR age-related macular degeneration OR Macular Degeneration OR amd OR armd OR geographic atrophy)
#2	AB=(epidemiology OR prevalence OR risk factors OR incidence)
#3	AB=(Portugal)
#4	AB=(Spain)
#5	AB=(Iberian Peninsula)
#6	AB=(Cohort Studies OR longitudinal Studies OR cross-sectional studies)
#7	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)
#8	#1 AND #2 AND #6 AND (#3 OR #4 OR #5)

Base de Dados RCAAP

- . degenerescência macular da idade (descrição) E prevalência (descrição);
- . degeneração macular relacionada com a idade (descrição) E prevalência (descrição).

Base de Dados TESEO

- . degeneración macular asociada a la edad Y prevalencia

Base de dados Scielo Espanha

- . (degeneración macular asociada a la edad) AND (prevalencia)



## ANEXO 3

Escala de Variáveis de Estádios de Qualidade em Saúde (*Health states Quality scale variables*)



## **Variáveis da Escala de Qualidade dos Estádios de Saúde**

1- Foi bem definida a população alvo e o período de observação?

Sim= 1

Não= 0

2- Critério de diagnóstico

Uso de sistema de diagnóstico reportado (DSM, ICD, RDC) = 1

Descrição do próprio sistema/sintomas/ sem sistema/ não especificado= 0

3- Método de Averiguação de caso

Pesquisa da comunidade/ instituições múltiplas= 2

Paciente/s internado/s e em ambulatório/ Registo de casos= 1

Não especificado= 0

4- Administração do protocolo de medição

Entrevista administrada= 3

Revisão sistemática de casos de nota= 2

Diagnóstico gráfico/ Registos de casos= 1

Não especificado= 0

5- Área de Captação

Amplamente representativo (pesquisa nacional ou em multi-sites) = 2

Pequena área/ não representativa (comunidade singular, universidade singular) = 1

Amostragem por conveniência/ outros (amostra de cuidado primário/ grupo de tratamento)

6- Medição de prevalência

Prevalência pontual (p.e. um mês) = 2

Prevalência de 12 meses= 1

Prevalência ao longo da vida= 0