

## Artigo Técnico

Oftalmologia – Agosto / 2007

### Carotenóides maculares e maculopatia relacionada com a idade.

A degeneração macular e o estágio avançado de maculopatia relacionados com a idade são condições degenerativas da mácula caracterizadas pela disfunção e pela morte dos fotorreceptores secundários. Os carotenóides maculares podem ter um papel vital na proteção da mácula contra o estresse oxidativo e o desenvolvimento da maculopatia.

**Fármaco em estudo:** Luteína

**Autoria:** O'CONNELL, E.; NEELAM, K.; NOLAN, J. et al. Macular Carotenoids and Age-related Maculopathy. Ann Acad Med Singapore, n.35, p.821-830, 2006.

### Resumo

#### Introdução

A mácula lútea é uma região anatômica da retina posterior que mede aproximadamente 5,5 milímetros de diâmetro. A luteína é um carotenóide que, junto com seu isômero zeaxantina, estão concentrados na mácula lútea.

A degeneração macular relacionada com a idade (AMD) e o estágio avançado de maculopatia relacionada com a idade (ARM), são condições degenerativas da mácula caracterizadas pela disfunção e pela morte dos fotorreceptores secundários a um evento atrófico e/ou neovascular. Na atualidade, a AMD é a causa principal de cegueira no mundo desenvolvido, sendo que a neovascularização coroidal responde a 90% desta causa. No futuro, a prevalência da AMD aumentará, provavelmente por causa da longevidade crescente e do deslocamento demográfico para uma população idosa. Isto significa que esta doença representará um problema sócio-econômico crescente. Além disso, as intervenções terapêuticas atualmente disponíveis estão limitadas a um subgrupo pequeno de pessoas que sofrem de AMD.

#### Etiopatogênese da ARM

A patogênese da ARM pode ser multifatorial e inclui os danos cumulativos causados por radicais livres, ferimentos diretos, fatores genéticos e vários processos hemodinâmicos; mas acredita-se que o estresse oxidativo deva ser um mediador final comum para todos estes fatores.

O estresse oxidativo ocorre quando o nível de espécies reativas de oxigênio (ROIs) em um sistema excede a capacidade dos antioxidantes, causando danos oxidativos às células. As ROIs são moléculas instáveis produzidas nos tecidos de todo o corpo, em sua maior parte pelas mitocôndrias (durante o processo de fosforilação oxidativa) e pelas enzimas do citocromo P450 hepático. Mesmo em concentrações baixas, a exposição prolongada às ROIs resulta em lesão tecidual, mutação do DNA e doenças.

A retina é vulnerável aos danos oxidativos por diversas razões. Primeiramente, por estar constantemente exposta à luz e a níveis elevados de oxigênio, o que fornece um ambiente favorável para a geração de ROIs. Em segundo lugar, os segmentos exteriores dos fotorreceptores contêm concentrações elevadas dos ácidos graxos poliinsaturados, que são prontamente oxidados pelas ROIs.

#### Funções dos carotenóides maculares

As duas propriedades principais dos carotenóides maculares, particularmente atrativas nos termos do seu efeito protetor na ARM, são a filtração do azul claro e a capacidade antioxidante.

Os carotenóides maculares agem como um filtro óptico para a luz azul. Primeiramente, o espectro de absorção dos carotenóides está em 460 nanômetros, que corresponde ao comprimento de onda da luz azul. Em segundo lugar, a distribuição dos carotenóides maculares está de tal forma que alcançam sua mais elevada concentração nas camadas pré-receptoras da retina e absorve, conseqüentemente, a luz azul antes que ela alcance os fotorreceptores.

Em 1997, Khachik e colaboradores demonstraram a presença de produtos oxidativos de carotenóides maculares na retina, fornecendo a primeira evidência de que a luteína e a zeaxantina têm atividade antioxidante neste tecido.

### **Ingestão dietética de Luteína e Zeaxantina na ARM**

De cinco estudos observacionais que examinaram a relação entre a luteína dietética e o desenvolvimento de ARM, três acharam uma correlação inversa, e dois não demonstraram nenhuma correlação significativa. A tabela 1 apresenta estes estudos, o número de pacientes envolvidos e as relações observadas.

### **Segurança dos carotenóides maculares**

Estudos animais: quatro estudos investigaram a toxicidade da luteína em modelos animais, usando luteína purificada de cristalino. Os resultados destes estudos não demonstraram alterações clínicas ou histopatológicas sugestivas de toxicidade após a administração de altas doses dessa substância (acima de 639 mg/Kg/dia, por 4 semanas).

Estudos com humanos: Os ensaios com seres humanos estão sumarizados na tabela 2, que aponta o número de participantes, a dose utilizada e os resultados observados.

### **Conclusão**

Os carotenóides maculares podem ter um papel vital na proteção da mácula contra o estresse oxidativo. Um número crescente de estudos observacionais e um pequeno número de estudos de intervenção sugerem que a luteína ou a zeaxantina podem prevenir o desenvolvimento da ARM, ou parar sua progressão.

Study/Author (Year of publication)	Design	No. of participants	Carotenoid examined	Relationship
EDCCS (1994) <sup>43</sup>	Case-control	356 cases, 520 controls	L + Z	Inverse
BDES (1996) <sup>64</sup>	Cohort	1968	L + Z	None
NHANES III (2001) <sup>41</sup>	Cross sectional	8222	L + Z	Inverse*
BMS (2002) <sup>65</sup>	Cohort	2335	L + Z	None
Snellen et al (2002) <sup>44</sup>	Case control	72 cases, 66 controls	L	Inverse

BDES: Beaver Dam Eye Study; BMS: Blue Mountain Eye Study; EDCCS: Eye Disease Case Control Study Group; L: Lutein; NHANES III: The Third National Health and Nutrition Examination Survey; Z: Zeaxanthin

\* Inverse relation between dietary intake of L + Z and soft drusen, and between dietary intake of L + Z and the presence of pigmentary abnormalities, in the lowest age group at risk of ARM.

**Tabela 1.** Estudos observacionais que examinaram a relação entre a ingestão dietética de zeaxantina (Z) e luteína (L) e o risco para maculopatia (ARM) (dados originais).

Study/Author (Year of publication)	Design	Participants (n)	Supplement given/ dose	Period of supplementation	Outcome
Richer et al (1999) <sup>67</sup>	Case-series	AMD patients (14)	14 mg L/day	3 to 12 months	Improvement in visual acuity, and several other parameters of visual function
Massacesi et al (2001) <sup>68</sup>	Randomised, placebo-controlled	ARM patients (50)	15 mg L/day	18 months	Improvement in visual acuity
LAST (2004) <sup>69</sup>	Randomised, placebo-controlled	AMD patients (90)	10 mg L/day	12 months	Improvement in visual acuity, and several other parameters of visual function

AMD: age-related macular degeneration; ARM: age-related maculopathy; L: Lutein; LAST: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial)

**Tabela 2.** Estudos humanos que investigaram a influência da suplementação de luteína (L) na função visual na ARM (dados originais)

### Exemplificação de Fórmula

01. Luteína– cápsula

Luteína..... 10 mg  
Excipiente qsp.....1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Posologia: **1 cápsula ao dia ou a critério médico.**

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

### Referências:

1. Beatty S, Boulton M, Henson D, Koh HH, Murray IJ. **Macular pigment and age related macular degeneration.** *Br J Ophthalmol*; 83:867-77. 1999
2. Beatty S, Koh HH, Henson D, Boulton M. **The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration.** *Surv Ophthalmol*; 45: 115-34. 2000
3. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. **Preliminary identification of the human macular pigment.** *Vision Res*; 25: 1531-5. 1985
4. Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. **Cell loss in the aging retina – relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration.** *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 30: 1691-9. 1989
5. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN. **Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* ; 44: 2461-5. 2003
6. Seis H. **Oxidative stress: from basic research to clinical application.** *Am J Med*; 91: 31-7. 1991
7. Snodderly DM. **Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins.** *Am J Clin Nutr*; 62: 1448S-1461S. 1995

Artigo Técnico Oftalmologia é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.