

USO DE ANTIOXIDANTE NO TRATAMENTO DE DOENÇA DEGENERATIVA OCULAR: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Nilsicler Julieta Sguarezi¹

Otiliana Farias Martins²

Resumo: As doenças degenerativas oftálmicas responsáveis são responsáveis pela perda irreversível da visão na população mundial, os antioxidantes vêm sendo considerada uma possibilidade de tratamento e prevenção. O objetivo da pesquisa foi analisar a eficácia do uso de antioxidantes no contexto do tratamento ou prevenção de doenças oculares degenerativas. O método de pesquisa foi uma revisão integrativa de literatura, cujos critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2017-2023, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. O estresse oxidativo está envolvido no processo neurodegenerativo subjacente às doenças degenerativas ocular e, portanto, o uso de antioxidantes parece ser benéfico. Os antioxidantes baseados em micronutrientes, vitaminas e minerais, estão naturalmente disponíveis e sua via de administração é conveniente. Foi resumido nesta revisão os dados de estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso de antioxidantes dietéticos em modelos animais e grupos de pacientes que sofrem destas manifestações. A maioria dos antioxidantes analisados, como resveratrol, carotenoides, vitamina E, D e ácidos graxos ômega 3, provou seus efeitos benéficos na prevenção da neurodegeneração das células da retina. Seu uso em ensaios clínicos foi caracterizado por um perfil de segurança muito bom, com quase nenhum efeito adverso das terapias. Além disso, o fato de populações que seguem uma dieta naturalmente rica em antioxidantes, como as dietas mediterrânea ou oriental, apresentarem diminuição da prevalência e progressão destas doenças em comparação com as populações de dieta ocidental. Nas conclusões ficou evidente que o uso de antioxidantes é viável na prevenção e tratamento de doenças oftálmicas neurodegenerativas.

Palavras-chave: Antioxidante; Estresse oxidativo; Doenças degenerativas oftalmológicas; Prevenção; Tratamento.

Introdução

O conceito global de Estresse Oxidativo é definido como um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, levando a uma interrupção da sinalização e controle redox e/ou dano molecular. Ele se desenvolveu a partir de sua formulação inicial em 1985 para incorporar novos conhecimentos sobre o papel da sinalização redox (SIES et al., 2018/2020).

¹ Pós-graduada em Ciências da Longevidade Humana pela Faculdade Stella Maris. Pesquisa sobre uso de antioxidante no tratamento de doença degenerativa ocular. nilsicler@hotmail.com

² Graduada em Pedagogia pela Universidade Federal do Ceará, Bacharel em Serviço Social. Mestre em Administração pela Universidade Federal do Ceará. otilianamartins@gmail.com

A ideia básica é que, no sistema metabólico aberto, um equilíbrio redox de estado estacionário é mantido em um determinado ponto de ajuste, que fornece um tom redox basal, e que um desvio do equilíbrio redox de estado estacionário é considerado um estresse, iniciando uma resposta ao estresse. Implícito na definição de estresse oxidativo está:

- (i) Que um desvio para o lado oposto do equilíbrio é “estresse redutor” e
- (ii) Que existem desvios fisiológicos, “eustress oxidativo” e desvios suprafisiológicos, “sofrimento oxidativo” (SIES, BERNDT, JONES, 2017; (SIES, 2020b)

Os mecanismos moleculares de regulação metabólica incluem uma infinidade de meios químicos. Estrutura e funções são implementadas por modificação química orquestrada de proteínas, lipídios, carboidratos e, não menos importante, ácidos nucleicos. As reações redox contribuem para a regulação, e vale ressaltar que há crosstalk entre diferentes modos de regulação, por exemplo, entre modificações redox e fosforilação/desfosforilação de proteínas (MÖLLER et al., 2019).

Moléculas quimicamente reativas de baixa massa molecular (“espécies reativas”) têm sido extensivamente investigadas em seu papel na regulação. Contas recentes foram dadas para espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas de nitrogênio (RNS), espécies reativas de enxofre (RSS), espécies reativas de eletrófilos (RES) e halogênio reativo espécie (RHS). Claramente, múltiplas interações constituem freios e contrapesos na regulação redox (SIES, 2020).

Assim sendo, os radicais livres são átomos ou moléculas altamente reativos com um ou mais elétrons desemparelhados em sua camada externa e podem ser formados quando o oxigênio interage com certas moléculas. Esses radicais podem ser produzidos nas células pela perda ou aceitação de um único elétron, portanto, comportando-se como oxidantes ou redutores (CHANDRASEKARAN, IDELCHIK, MELENDEZ, 2017).

Radicais superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais hidroxila ($\bullet OH$) e oxigênio singlete ($1O_2$) são espécies reativas de oxigênio comumente definidas (ROS); eles são gerados como subprodutos metabólicos por sistemas biológicos (SATO et al., 2013).

Processos, como fosforilação de proteínas, ativação de vários fatores de transcrição, apoptose, imunidade e diferenciação, são todos dependentes de uma produção adequada de ERO e presença dentro das células que precisam ser mantidas em um nível baixo. Quando a produção de ERO aumenta, eles começam a mostrar efeitos nocivos em estruturas celulares importantes como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (RAJENDRAN et al., 2014).

Um grande corpo de evidências mostra que o estresse oxidativo pode ser responsável, com diferentes graus de importância, no aparecimento e/ou progressão de várias doenças (ou

seja, câncer, diabetes, distúrbios metabólicos, aterosclerose e doenças cardiovasculares), bem como as doenças degenerativas oculares (PIZZINO et al., 2017).

A saúde ocular adequada é um componente vital para manter a saúde geral, o cuidado negligente com os olhos contribui para uma infinidade de doenças oftálmicas, resultando em deficiência visual e afetando as atividades diárias. Essas doenças podem ser menores em si mesmas, resultando em sintomas relativamente insignificantes, como leve inflamação ou irritação, no entanto, com o tempo, doenças mais graves podem resultar em danos oculares significativos, diminuição da qualidade da visão ou cegueira total (CHOO et al., 2022; FLAXMAN et al., 2017).

Aproximadamente 250 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de vários graus de perda de visão, as principais causas de perda de visão são condições oculares comuns, como catarata, degeneração macular relacionada à idade (AMD), glaucoma e retinopatia diabética (RD), que afetam amplamente os adultos mais velhos (NITA, GRZYBOWSKI, 2016).

Embora as origens e causas das doenças oculares relacionadas à idade sejam complexas e multifatoriais, o estresse oxidativo tem sido implicado como um mecanismo conducente comum. O olho é suscetível ao estresse oxidativo devido ao seu alto consumo de oxigênio, altas concentrações de ácidos graxos polinsaturados e exposição cumulativa à luz visível de alta energia (CHOO et al., 2022).

Dessa forma, esses fatores combinados levam à geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são radicais livres contendo oxigênio, e podem desencadear danos oxidativos ao ácido desoxirribonucléico (DNA), proteínas e lipídios, induzindo a apoptose das células oculares e resultando em doenças oftalmológicas. As ERO levam a danos celulares e envelhecimento, resultando em degeneração da córnea, opacificação do cristalino (catarata) e ocorrência de doenças oculares, incluindo várias doenças degenerativas da retina e do nervo óptico (WEIKEL, CHIU, TAYLOR, 2012; KANG et al., 2021).

Foi levantada a hipótese de que os antioxidantes podem ser benéficos para manter uma visão melhor ou até mesmo reverter a deficiência visual. Portanto, há um interesse de pesquisa significativo no papel dos antioxidantes dietéticos e nos potenciais benefícios terapêuticos dos suplementos antioxidantes como uma estratégia simples e econômica para prevenção e/ou controle de doenças (LI et al., 2017).

Esta revisão se concentrará nas propriedades antioxidantes no contexto do tratamento ou prevenção de doenças oculares degenerativas.

Método

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. O estudo seguiu as cinco etapas do processo de elaboração de revisão integrativa: (1) identificação do problema de pesquisa e elaboração da pergunta norteadora, (2) busca dos estudos na literatura, (3) avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados, (4) análise de dados com síntese e (5) apresentação da revisão integrativa (HOPIA et al.,2016). A pergunta norteadora do estudo foi: Antioxidantes contribuem para o tratamento de doenças degenerativas oculares? .

A busca foi realizada no PubMed, Bireme e Scielo no mês de dezembro de 2021. A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora. Para a busca no PubMed foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os marcadores booleanos *AND* e *OR* para cruzar os descritores da seguinte forma: “X *AND* Y”, “X *AND* Z”.

A busca na Scielo e na PubMed se deu a partir dos seguintes descritores: *estresse oxidativo*, *doenças oculares*, *biomarcadores antioxidantes*, *terapia antioxidante*. Salienta-se que os descritores supracitados se encontram nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2017 e 2023, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. A partir da estratégia de busca adotada neste estudo, critérios de inclusão e exclusão predefinidos foram relacionados 20 artigos para compor a amostra.

O processo de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações PRISMA (MOHER et. al., 2009) e está representado na Figura 1.

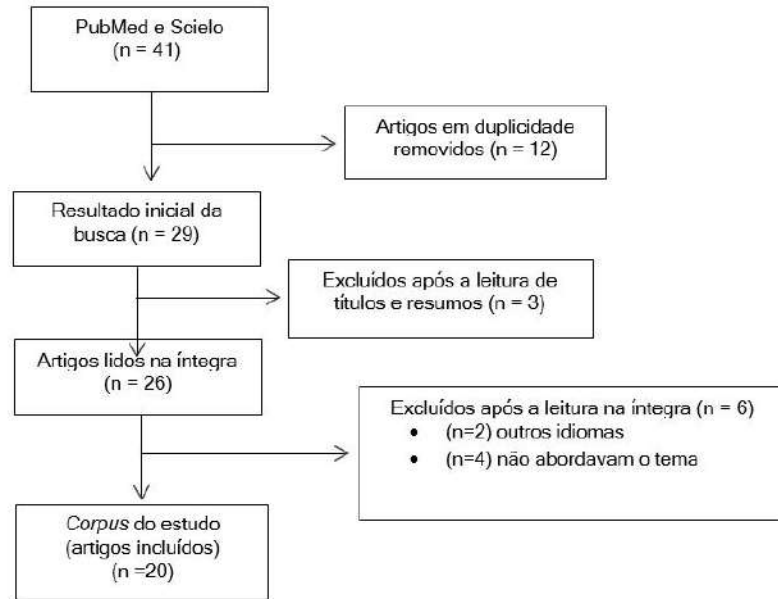


Figura 1. Diagrama PRISMA

Nota: Fluxograma adaptado do Modelo de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et. al., 2009).

Discussão

Estudos pré-clínicos e clínicos sustentam a hipótese de que o uso de antioxidantes é benéfico em modelos de doenças oftálmicas induzidas por estresse oxidativo. Dietas mediterrâneas e orientais, naturalmente ricas em antioxidantes, demonstraram ser benéficas para prevenir ou retardar a progressão de doenças degenerativas oculares (CHAPMAN, JACOBS, BRAAKHUIS, 2019).

Zinco, resveratrol, carotenóides, vitamina D são substâncias disponíveis em produtos dietéticos, que possuem propriedades antioxidantes e são comprovadamente benéficas para prevenir ou retardar a progressão de doenças degenerativas (DZIEDZIAK et al., 2021).

O zinco é um oligoelemento que atua principalmente como cofator para várias enzimas e é conhecido por suas propriedades antioxidantes. O zinco inibe a produção de ERO pela inibição da NADPH oxidase responsável pela geração de $O_2^{\bullet-}$. É também o componente da superóxido dismutase (SOD), uma enzima antioxidante e indutora da metalotioneína, que é a eliminadora de HO^{\bullet} . Além disso, o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), que aumenta a expressão de genes de enzimas antioxidantes (heme oxigenase 1, glutatona, glutatona S-transferase, superóxido dismutase) é regulado positivamente pelo zinco; todos os tipos de células da retina humana contêm zinco iônico (JAROSZ et al., 2017).

O papel da suplementação de zinco nas doenças degenerativas do olho foi verificado em vários ensaios clínicos. O AREDS (Estudos de Doenças Oculares Relacionadas à Idade) é

um grande ensaio clínico randomizado multicêntrico, um dos mais importantes no campo dos fatores de risco de doenças degenerativas oculares, com uma amostra de 3.640 indivíduos, na qual foi demonstrado que a suplementação de zinco sozinha diminuiu o risco de progressão delas; igualmente mostrou que a suplementação de zinco e um suplemento antioxidante adicional reduz significativamente a diminuição da melhor acuidade visual corrigida, que é significativamente nestas manifestações (CHEW et al., 2013).

Os resultados de diferentes estudos — o *Rotterdam Study*, o *Blue Mountain Eye Study* e o *Beaver Dam Eye Study*, com coortes de 4.170, 1.952 e 1.709 pessoas, respectivamente, confirmaram o papel da suplementação de zinco na supressão da progressão das doenças degenerativas oculares, especialmente no início estágios da doença (VISHWANATHAN, CHUNG, JOHNSON et al., 2013).

O resveratrol, o fitofenol encontrado principalmente em uvas vermelhas, vinho tinto e frutas vermelhas, faz parte dos mecanismos de defesa antifúngico de uma planta e provou ter efeitos benéficos em organismos animais. O resveratrol previne doenças coronarianas, possui atividade anticarcinogênica, antiinflamatória, antienvhecimento e antioxidante (DELMAS et al., 2021).

Para efeitos antioxidantes, o resveratrol (i) elimina diretamente os radicais livres ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , HO^{\bullet}), (ii) ativa os moduladores da transcrição gênica, como SIRT1 (que regula positivamente as enzimas antioxidantes - catalase, superóxido dismutase 2) e Nrf2 e (iii) influencia a atividade da NADPH oxidase (JARDIM et al., 2018).

Li et al. (2017) demonstraram que o resveratrol, pode reduzir o estresse do retículo endoplasmático, o que contribui significativamente para a degeneração vascular da retina, o estudo mostrou que as células tratadas com resveratrol inibiram significativamente o acúmulo de VEGF, TGF- β 1 (fator de crescimento transformador - β 1), COX-2, IL-6 e IL-8 de maneira dose-dependente. Além disso, a atividade da proteína quinase C-beta (PKC β) também foi significativamente reduzida.

A luteína e a zeaxantina são os dois carotenóides presentes na retina, principalmente na fóvea, dando cor à mácula, são antioxidantes bem conhecidos no olho, devido às suas propriedades de eliminação de radicais livres e, além disso, podem absorver a luz, o que evita a geração de ERO induzida pela luz e a indução do estresse oxidativo, protegendo assim a célula da retina de danos, são abundantes em vegetais verdes e laranja, respectivamente, bem como na gema do ovo (BERNSTEIN et al., 2016; DZIEDZIAK et al., 2021).

Uma revisão sistemática examinou o potencial neuroprotetor dos carotenóides xantofila luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina na neurodegeneração da retina para fins de estratégia

nutracêutica adjuvante no tratamento de doenças degenerativas dos olhos, estudos epidemiológicos indicaram uma maior redução do risco contra estas doenças tardias com maior consumo dietético de carotenóides, enquanto maiores concentrações no pigmento macular demonstraram melhorias significativas na função visual entre os pacientes. Coletivamente, as evidências sugerem fortemente que as terapias com vitaminas carotenóides oferecem proteção sinérgica notável na retina neurossensorial, com potencial para servir como terapia nutracêutica adjuvante no tratamento da degeneração macular relacionada à idade estabelecida, embora esses benefícios possam variar entre os diferentes estágios da doença (LEM et al., 2021).

A vitamina E é abundante em produtos dietéticos, como azeite, óleo de canola, amêndoas, avelãs, etc, embora a vitamina E seja conhecida por suas características antioxidantes, devido à sua capacidade de eliminar os radicais peroxil (ROO•), inibindo assim a peroxidação lipídica (DZIEDZIAK et al., 2021).

Ko et al. (2020) estudaram o efeito de uma dieta deficiente em vitamina E em um modelo de glaucoma induzido cirurgicamente em ratos (cauterizando três veias episclerais do olho esquerdo de cada rato). Eles descobriram que a deficiência de vitamina E aumentou a perda de células ganglionares da retina produzida pelo glaucoma, bem como a peroxidação lipídica nas retinas de ratos com olhos hipertensos. Esses achados sugerem mais uma vez a relevância dos antioxidantes na dieta.

Os ácidos graxos n-3 (ômega-3) de cadeia longa, abundantes no peixe e no óleo de peixe, exercem uma função protetora para as células da retina por meio de atividade antioxidante, provavelmente devido à alteração da composição (substituição do ácido araquidônico) de a membrana celular e, assim, reduzindo a possibilidade de peroxidação lipídica (HESHMATI et al., 2019).

A pressão intraocular (PIO) elevada é o principal fator de risco modificável para a doença ocular que ameaça a visão, o glaucoma. Um estudo, investigou se os suplementos orais de ômega-3 afetam a PIO em adultos normotensos. O recrutamento envolveu adultos (n = 105) com PIO <21 mm Hg e sem diagnóstico de glaucoma atual ou anterior. Os participantes foram alocados aleatoriamente para um suplemento oral de ômega-3 (~1.000 mg/dia de ácido eicosapentaenóico + ~500 mg/dia de ácido docosahexaenóico ± 900 mg/dia de ácido α -linolênico) ou placebo (azeite de oliva, 1.500 mg/dia). A PIO foi quantificada no início e após 3 meses de suplementação (dia 90). A mudança na PIO, em relação à linha de base, foi comparada entre os grupos. A suplementação oral de ômega-3 por 3 meses reduziu significativamente a PIO em adultos normotensos (DOWNIE, VINGRYS, 2018).

A 25(OH) D é um membro dos hormônios esteroides, juntamente com os hormônios sexuais, retinoide e cortisol, e é o único hormônio esteroide não sintetizado a partir do colesterol. Apresenta funções pleiotrópicas, desempenhando papéis importantes não apenas na homeostase mineral e óssea, mas também nos processos imunológicos e metabólicos (KOCÖVSKA et al., 2017).

Evidências recentes indicam que a 25(OH) D é essencial para as funções fisiológicas humanas, amortecendo a inflamação e o estresse oxidativo (WIMALAWANSA, 2019). Dados de ensaios clínicos sugerem que qualquer melhora no status de 25(OH) D alterará significativamente a expressão de genes que afetam as funções biológicas associadas à sua deficiência, como câncer, distúrbios autoimunes e doenças cardiovasculares; além disso, a melhora no status de glutathione mostrou exercer efeitos benéficos nos níveis sanguíneos de 25(OH) D e na inflamação (KOCÖVSKA et al., 2017).

Quando o status de vitamina D é adequado, muitas das atividades relacionadas ao estresse oxidativo intracelular são reguladas negativamente. Ter concentrações subótimas de 25(OH) D sérico não consegue subjugar as condições de estresse oxidativo, aumentar o dano oxidativo intracelular e a taxa de apoptose (BERRIDGE, 2018).

O nível intracelular de Nrf2 está inversamente correlacionado com o acúmulo de EROs mitocondriais⁵ e a consequente escalada do estresse oxidativo. Assim, o Nrf2 desempenha um papel fundamental na proteção das células contra o estresse oxidativo; isso é modulado pela vitamina D (WIMALAWANSA, 2019).

Além disso, a vitamina D suporta o controle da oxidação e redução celular (redox), mantendo as funções mitocondriais normais. A perda no controle redox do ciclo celular pode levar à proliferação celular aberrante, morte celular, desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e envelhecimento acelerado. O receptor-coativador ativado por proliferador de peroxissoma 1 α (PGC- 1 α) está ligado à desacetilase mitocondrial (SIRT3). O PGC-1 α se acopla diretamente ao ciclo de estresse oxidativo e interage com o Nrf2. Este complexo regula a expressão de SIRT3; este processo é influenciado pelos metabólitos da vitamina D. Além disso, a ativação da via mitocondrial Nrf2/PGC-1 α -SIRT3 é dependente das concentrações de calcitriol intracelular (RYAN et al., 2016; WIMALAWANSA, 2019).

O calcitriol tem efeitos benéficos abrangentes na regulação positiva da expressão de certos antioxidantes e citocinas anti-inflamatórias, protegendo assim os tecidos de toxinas, anormalidades relacionadas à deficiência de micronutrientes e danos induzidos por parasitas e micróbios intracelulares. Ele regula os níveis de ROS por meio de seus efeitos anti-inflamatórios e expressão mitocondrial de antioxidantes por meio de vias de sinalização

celular (BERRIDGE et al., 2018).

Um estudo investigou a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e a inflamação intraocular em pacientes com uveíte autoimune (AIU), em uma amostra de 67 pacientes com a doença ativa e inativa e aferidas a concentração sérica de 25-hidroxitamina D [25(OH) D], hábitos de exposição ao sol, número de recaídas e complicações. Dos pacientes avaliados, 85% tinham níveis significativamente mais baixos de vitamina D, e os pacientes com uveíte ativa tinham níveis de 25(OH) D mais baixos do que aqueles com uveíte inativa. As chances de desenvolver uveíte ativa diminuíram em 6% a cada aumento de 1 unidade em 25(OH) D. Pacientes com AIU ativa recorrente apresentaram níveis séricos de 25(OH) D significativamente mais baixos do que formas inativas, indicando que baixos níveis de vitamina D podem alterar o curso clínico da inflamação intraocular na AIU. Além disso, o estudo descobriu que um IMC médio mais alto aumentou as chances de um indivíduo ter uveíte ativa em 14%. Esses resultados sugerem que a concentração sérica de vitamina D pode ser um biomarcador clínico prognóstico nesta condição (KOLLER et al., 2023).

Resultado semelhante foi obtido anteriormente em um estudo transversal retrospectivo que investigou a relação entre vitamina D e glaucoma. Dos 169.208 indivíduos com mais de 20 anos, 123.331 foram elegíveis para o estudo. Não houve diferença na prevalência de glaucoma de acordo com o quintil do nível sérico de 25(OH) D com base no sexo ($p = 0,412$ para homens, $p = 0,169$ para mulheres). De acordo com a análise logística ajustada multivariável, a razão de chance de glaucoma para o quarto quintil foi significativamente menor do que a do primeiro quintil em mulheres (razão de chance, 0,713; intervalo de confiança de 95%, 0,520 a 0,979). O nível mais baixo de 25(OH) D foi significativamente associado a um risco elevado de glaucoma em mulheres em comparação com o nível mais alto de 25(OH) D (KIM et al., 2016).

Um estudo investigou os efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores de 1,25(OH)2D3 (1 α ,25-diidroxitamina D3, calcitriol), em um modelo genético de neurodegeneração glaucomatosa relacionada à idade (camundongos DBA/2J). Camundongos DBA/2J tratados com 1,25(OH)2D3 por 5 semanas apresentaram amplitudes de eletrorretinograma padrão (PERG) e eletrorretinograma adaptado à luz (FERG) melhoradas e redução da morte de RGCs, em comparação com controles pareados por idade tratados com veículo. O tratamento com 1,25(OH)2D3 diminuiu a ativação da microglia e dos astrócitos, bem como a expressão de citocinas inflamatórias e pNF- κ B-p65. Além disso, camundongos DBA/2J tratados com 1,25(OH)2D3 apresentaram níveis aumentados de mRNA de fatores neuroprotetores ($p <$

0,05), como BDNF. 1,25(OH)₂D₃ protegeu células ganglionares da retina preservando a função retiniana, reduzindo citocinas inflamatórias e aumentando a expressão de fatores neuroprotetores. Portanto, 1,25(OH)₂D₃ poderia atenuar o dano retiniano em pacientes glaucomatosos e justifica uma avaliação clínica mais aprofundada para o tratamento de neuropatias ópticas (LAZZARA et al., 2021).

Foi demonstrado que a administração tópica de vitamina D₃ inibe a migração das células de Langerhans da córnea central, a neovascularização da córnea e a produção de citocinas (ou seja, interleucina-1-6-8) em animais experimentais. Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a vitamina D é um potente inibidor da neovascularização da retina. Foi demonstrado que o calcitriol, a formabiologicamente ativa da vitamina D, inibe a angiogênese tanto em células endoteliais cultivadas quanto em retinas de cobaias com retinoblastoma ou retinopatia isquêmica induzida por oxigênio. Além disso, parece que este composto é capaz de prevenir a progressão da degeneração macular relacionada à idade (AMD) precoce para neovascular e, ao mesmo tempo, regular negativamente a cascata inflamatória característica na interface epitélio-coroide do pigmento da retina devido às suas capacidades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Além disso, a 1,25-diidroxivitamina D₃ e seu análogo, 2-metileno-19-nor-1,25-diidroxivitamina D₃, são capazes de modular a pressão intraocular (PIO) por meio da expressão gênica (NEBBIOSO et al., 2017).

Conforme se pode compreender, zinco, resveratrol, ácidos graxos ômega-3, luteína e zeaxantina, vitamina E e D tende a exercer um efeito protetor sobre as células, aumentando os níveis de enzimas antioxidantes e aumentando a taxa de sobrevivência delas, níveis séricos reduzidos destas substâncias estão associadas à doenças degenerativas ocular, cuja suplementação pode implicar em resultados favoráveis no prognóstico destas doenças, indicando a eficácia do uso da maioria dos antioxidantes dietéticos apresentados para retardar ou prevenir a progressão da doença, bem como revelando-se como biomarcadores importantes.

Conclusões

O estresse oxidativo está envolvido no processo neurodegenerativo subjacente às doenças degenerativas ocular e, portanto, o uso de antioxidantes parece ser benéfico. Os antioxidantes baseados em micronutrientes, vitaminas e minerais, estão

naturalmente disponíveis e sua via de administração é conveniente. Foi resumido nesta revisão os dados de estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso de antioxidantes dietéticos em modelos animais e grupos de pacientes que sofrem destas manifestações. A maioria dos antioxidantes analisados, como resveratrol, carotenoides, vitamina E, D e ácidos graxos ômega 3, provou seus efeitos benéficos na prevenção da neurodegeneração das células da retina. Seu uso em ensaios clínicos foi caracterizado por um perfil de segurança muito bom, com quase nenhum efeito adverso das terapias.

Além disso, o fato de populações que seguem uma dieta naturalmente rica em antioxidantes, como as dietas mediterrânea ou oriental, apresentarem diminuição da prevalência e progressão destas doenças em comparação com as populações de dieta ocidental, corrobora fortemente a hipótese do uso benéfico de dietas antioxidantes na prevenção e tratamento de doenças oftálmicas neurodegenerativas.

Referências

BERNSTEIN, P.S., et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. **Prog. Retin. Eye Res.** n.50, p.34–66, 2016.

BERRIDGE, M.J. Vitamin D deficiency: Infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia) **Am. J. Physiol. Cell Physiol.** n.314, p.C135–C151, 2018.

CHANDRASEKARAN, A., IDELCHIK, M.D.P.S., MELENDEZ, J.A. Redox control of senescence and age-related disease. **Redox Biol.** n.11, p.91–102, 2017.

CHAPMAN, N.A., JACOBS, R.J., BRAAKHUIS, A.J. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: A systematic review. **Clin. Exp. Ophthalmol.** N.47, p106–127, 2019

CHEW, E.Y., et al. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. **Ophthalmology.** n.120, p.1604–1611, 2013.

CHOO, P.P., et al. Review of Evidence for the Usage of Antioxidants for Eye Aging. **Biomed Res Int.** 5810373, 2022.

DELMAS, D., et al. New highlights of resveratrol: A review of properties against ocular diseases. **Int. J. Mol. Sci.** n.22, p.1295, 2021.

DOWNIE, L.E., VINGRYS, A.J. Oral Omega-3 Supplementation Lowers Intraocular Pressure in Normotensive Adults. **Transl Vis Sci Technol.** v.7, n.3, p.1-10, 2018.

DZIEDZIAK, J., et al. Dietary Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration and Glaucoma. **Antioxidants (Basel)**. v.,10, n.11, p.1743, 2021

FLAXMAN, S. R., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Glob. Health** . v.5, n.12,p.e1221–e1234, 2017.

HOPIA, H., et al. Reviewing the methodology of an integrative review. **Scand. J.Caring. Sci**, v. 30, n. 4, p. 662-9, 2016.

HESHMATI, J., et al. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Pharmacol.Res**.n.149, p.104462, 2019.

JARDIM, F.R., et al. Resveratrol and Brain Mitochondria: A Review. **Mol.Neurobiol**.n.55, p.2085–2101, 2018

JAROSZ, M., et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependentNF-κB signaling. **Inflammopharmacology**. n.25, p.11–24, 2017.

KANG, E.Y., et al. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration. **Antioxidants**. n.10, p.1948, 2021.

KIM, H.T., et al. The Relationship between Vitamin D and Glaucoma: A Kangbuk Samsung Health Study. **Korean J Ophthalmol**. v.30, n.6, p.426-433, 2016.

KO, M.L., et al. Dietary deficiency of vitamin E aggravates retinal ganglion cell death in experimental glaucoma of rats. **Curr. Eye Res**. n.35, p.842–849, 2020.

KOLLER, K., et al. Serum Vitamin D Levels as Biomarkers in Patients with Autoimmune Uveitis and their Possible Correlation with Disease Activity. **OculImmunol Inflamm**. p.1-8, 2023.

KOCÖVSKA, E., et al. Vitamin-D deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, schizophrenia, and autism. **Front. Psychiatr**. n.8, p.47-50, 2017.

LAZZARA, F., et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D3 protects retinal ganglion cells in glaucomatous mice. **J Neuroinflammation**. v.18, n.2, p.206, 2021.

LEM, D.W., et al. A Systematic Review of Carotenoids in the Management of Age-Related Macular Degeneration. **Antioxidants (Basel)**. v.10, n.8, p.1255, 2021.

LI, C., et al. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** . n.15, 2017.

MOHER, D., et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**. v.21, n.7, e1000097, 2009.

MÖLLER, M.N., et al. Detection and quantification of nitric oxide-derived oxidants in

biological systems. **J. Biol. Chem.** n.294, p.14776–14802, 2019.

NEBBIOSO, M., et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on eye disorders: A critical review. **Crit Rev Food Sci Nutr.** v.57, n.3, p.559-565, 2017.

NITA, M., GRZYBOWSKI, A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** . n.23, 2016.

PIZZINO, G., et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxid Med Cell Longev.**8416763, 2017.

RAJENDRAN, P., et al. Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta.**n.436, p.332–347, 2014.

RYAN, Z.C., et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates Mitochondrial Oxygen Consumption and Dynamics in Human Skeletal Muscle Cells. **J. Biol. Chem.** n.291,p. 1514–1528, 2016.

SATO, H., et al. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. **Neuroscience.** n.248, p. 345–358, 2013.

SIES, H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. **Antioxidants (Basel).** v.9, n.9, p.852, 2020.

SIES, H. Oxidative Stress: **Eustress and Distress.** Academic Press; London, UK:2020b.

SIES, H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. **Curr. Opin. Toxicol.** n.7, p.122–126, 2018.

SIES, H., BERNDT, C., JONES, D.P. Oxidative stress. **Annu. Rev. Biochem.** n.86,p.715–748, 2017.

VISHWANATHAN, R., CHUNG, M., JOHNSON, E.J. A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration. **Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.** n.54, p.3985–3998, 2013.

WEIKEL, K. A., CHIU, C. J., TAYLOR, A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. **Molecular Aspects of Medicine** . v.33, n.4, p.318–375,2012.

WIMALAWANSA, S.J., Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. **Biology** n.8, p. 30-50, 2019..