



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

AIDA GENABÚ RODRIGUES DE SÓW VALDEZ

Influência dos Fatores Ambientais na Expressão do Queratocone

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de
MARIA JOÃO QUADRADO, MD, PhD
ANDREIA ROSA, MD, PhD
ISABEL ADIR TAVARES, MD

ABRIL, 2021

“A vida é como um espelho.

Se sorrio, o espelho me devolve o sorriso.

*A atitude que tomo face à vida, é a mesma
que a vida tomará face a mim”*

Gandhi

Índice

Resumo.....	5
Abstract.....	8
Introdução.....	11
Material e Métodos.....	12
Resultados.....	12
Desenvolvimento.....	13
I) Contextualização.....	13
II) Epidemiologia.....	14
A. Geografia.....	15
B. Género.....	17
C. Idade.....	17
III) Patogénese.....	18
A. Alterações estruturais e bioquímicas.....	19
B. Biomecânica.....	20
C. Genética.....	20
IV) Fatores de risco ambientais.....	21
A. “ <i>Eye rubbing</i> ”.....	22
B. Atopia.....	26
C. Exposição aos raios UV.....	28
D. Idade.....	30
E. Género.....	31
F. Lentes de contacto.....	32
G. Gravidez.....	34
H. Obesidade.....	35
I. Hormonas tiroideias.....	36
J. Educação e condições socioeconómicas.....	37
K. Personalidade.....	38
L. “ <i>Floppy eyelid syndrome</i> ”.....	39
M. Hábitos tabágicos.....	40

IV.2) Fatores de risco demográficos.....	41
A. Etnicidade.....	41
B. Genes.....	42
C. Consanguinidade.....	43
V) Comorbilidades.....	44
VI) Apresentação clínica.....	46
VII) Diagnóstico.....	49
A. Topografia da córnea.....	49
B. Tomografia da córnea.....	50
C. Índices de queratocone.....	51
D. Biomecânica.....	51
E. Método de Belin Ambrosio.....	52
VIII) Manejo e tratamento.....	52
A. Óculos.....	53
B. Lentes de contacto.....	53
C. Cirurgia.....	54
IX) Complicações.....	55
A. Hidrópsia aguda da córnea.....	55
X) Perspetivas futuras sobre o queratocone.....	56
XI) Queratocone, doença alérgica ocular e pterigium em Cabo Verde.....	56
A. Queratocone e doença alérgica ocular.....	57
B. Queratocone e pterigium.....	58
XII) Discussão e conclusão.....	59
XIII) Agradecimentos.....	61
XIV) Referências bibliográficas.....	62

Resumo

Contextualização: No queratocone ocorre um rearranjo da estrutura da córnea, tornando-a cônica, o que conduz a outras condições como miopia, astigmatismo irregular, protusão da córnea e alterações da acuidade visual. É uma condição de natureza multifatorial e com várias possíveis etiologias que vão desde fatores ambientais a fatores genéticos. A interpretação e contribuição de cada fator de *per si* no desenvolvimento do queratocone ainda é elusivo. O início do queratocone ocorre por norma no início da puberdade, podendo progredir até à terceira ou quarta décadas de vida. A prevalência do queratocone está sob influência da localização geográfica, da população, dos métodos do estudo (*population-based studies* ou *hospital-based studies*) e também dos meios de diagnóstico. Um estudo que inclui quinze países a nível global revela que a prevalência global do queratocone é de 138/ 100,000. A abordagem terapêutica do queratocone carece de um plano de gestão rápido e objetivo, de forma a estabilizar a situação e evitar complicações e comorbilidades graves. Enquanto na fase mais precoce podemos efetuar cross-linking da córnea, na fase mais tardia e avançada da doença, o transplante da córnea é a única solução, com todas as complicações associadas a este tipo de cirurgia.

Objetivos

- Proporcionar ao leitor uma perspetiva integral do tema, abordando a sua contextualização, a epidemiologia, a fisiopatologia, os fatores de risco associados, a apresentação clínica típica, a abordagem diagnóstica e terapêutica, as suas complicações e os desafios e perspetivas futuras.
- Entrelaçar e explicar o significado da conjuntivite alérgica como fator de risco para o desenvolvimento do queratocone e perceber a incidência da conjuntivite alérgica na população cabo-verdiana.

Material e métodos: Procedeu-se à pesquisa de artigos na base de dados PubMed e The Lancet. Abrangeu-se neste trabalho artigos desde 2000 a 2020, com ênfase nos artigos dos últimos dez anos, cingindo-se a fontes em literatura inglesa, francesa, espanhola e portuguesa. Ainda, a fim de obter informações sobre a situação do queratocone e doença alérgica ocular em Cabo Verde, analisou-se um artigo publicado pela Dra. Isabel Adir e colegas.

Resultados: Utilizou-se um conjunto de fundamentos para restringir a extensa pesquisa efetuada, aos quais se destacam as palavras-chave utilizadas, o autor dos artigos, a data

da publicação, o tipo de estudo e metodologia aplicadas nos mesmos. Assim, após uma leitura cuidadosa dos títulos e resumos dos artigos encontrados, selecionaram-se com base nos fundamentos acima mencionados 66 artigos para a realização do trabalho.

Discussão e conclusão: O queratocone é uma doença ectásica altamente complexa e heterogénea, especialmente no que tange à sua fisiopatologia. A sua fisiopatologia é causa de alguma divergência entre os vários estudos, no entanto, os fatores de risco associados são bem definidos. Os fatores de risco podem ser classificados em ambientais e demográficos. Os fatores de risco ambientais incluem o “*eye rubbing*”, a atopia, a exposição aos raios UV, a idade, o género, o uso de lentes de contacto, a gravidez, as patologias tiroideias, a obesidade, a educação e as condições socioeconómicas, a personalidade, o hábito tabágico e o “*floppy eyelid syndrome*”. Por outro lado, os fatores demográficos incluem a etnicidade e a genética (genes e consanguinidade). Os fatores de risco ambientais atuam essencialmente como *triggers* num indivíduo já predisposto. Há que ter em conta que tanto a prevalência quanto os fatores de risco estão sujeitos à influência da localização geográfica.

Devemos suspeitar de queratocone em qualquer doente que se apresente com astigmatismo irregular e que piora com o tempo. O diagnóstico pode ser obtido através de vários métodos, incluindo a topografia da córnea, a tomografia da córnea e a biomecânica. Através destas técnicas poderemos obter os índices de queratocone, paquimetria, o modelo de Belin Ambrosio e o mapa de Holladay que nos vão ajudar não só no diagnóstico como na análise de progressão da doença.

A abordagem terapêutica depende da gravidade do quadro: ligeiro, moderado ou severo. Nos casos mais ligeiros, podem ser utilizados os óculos de correção. Nos casos moderados, utilizam-se as lentes de contacto específicas uma vez que a acuidade visual já não melhora com os óculos. Nesta fase é aconselhada a realização de cross-linking corneano de forma promover uma estabilização da doença. Os casos mais severos, carecem de uma abordagem mais “agressiva”: estes doentes acabam por ser submetidos a queratoplastia.

O queratocone tem complicações muito graves como a hidrópsia aguda da córnea, e apesar desta ser autolimitada, pode deixar cicatrizes de grande extensão na córnea, limitando a acuidade visual.

Em Cabo Verde, a conjuntivite alérgica é a quarta causa mais comum de patologia ocular e é um fator de risco para o desenvolvimento do queratocone, para além de ambas as condições partilharem os mesmos fatores de risco.

Palavras-chave: queratocone, patogénese, fatores de risco ambientais, fatores de risco genéticos, epidemiologia, abordagem.

Abstract

Background: In the keratoconus there is a rearrangement of the structure of the cornea, making it conical, which leads to other conditions such as myopia, irregular astigmatism, protrusion of the cornea and changes in visual acuity. It is a condition of a multifactorial nature and with several possible etiologies ranging from environmental factors to genetic factors. The interpretation and contribution of each per se factor in the development of keratoconus is still elusive. The onset of keratoconus usually occurs at the beginning of puberty, and may progress to the third or fourth decades of life. The prevalence of keratoconus is influenced by geographic location, population, study methods (population-based studies) and also diagnostic means. A study that includes fifteen countries globally reveals that the overall prevalence of keratoconus is 138/100,000. The therapeutic approach of keratoconus lacks a rapid and objective management plan in order to stabilize the situation and avoid serious complications and complications. While at the earliest stage we can perform cross-linking, in the later and advanced phase of the disease, corneal transplantation is the only solution, with all the complications associated with this type of surgery.

Goals

- Provide the reader with an integral perspective of the theme, addressing its contextualization, epidemiology, pathophysiology, associated risk factors, typical clinical presentation, diagnostic and therapeutic approach, its complications and future challenges and perspectives.
- Intertwine and explain the meaning of allergic conjunctivitis as a risk factor for the development of keratoconus and perceive the incidence of allergic conjunctivitis in the Capeverdean population.

Material and methods: Articles were searched in the PubMed and The Lancet database. This paper included articles from 2000 to 2020, with emphasis on articles of the last ten years, being based on sources in English, French, Spanish and Portuguese literature. Also, in order to obtain information about the situation of keratoconus and allergic eye disease in Cape Verde, an article published by Dra. Isabel Adir and colleagues was analyzed.

Results: A set of foundations was used to restrict the extensive research carried out, which highlight the keywords used, the author of the articles, the date of publication, the

type of study and methodology applied in them. Thus, after careful reading of the titles and abstracts of the articles found, it was selected based on the above mentioned fundamentals 66 articles for the accomplishment of the work.

Discussion and conclusion: Keratoconus is a highly complex and heterogeneous ectatic disease, especially with regard to its pathophysiology. Its pathophysiology is the cause of some divergence between the various studies; however, the associated risk factors are well defined. Risk factors can be classified as environmental and demographic. Environmental risk factors include eye rubbing, atopy, UV exposure, age, gender, contact lens wear, pregnancy, thyroid pathologies, obesity, education and socio-economic conditions, personality, smoking and floppy eyelid syndrome. On the other hand, demographic factors include ethnicity and genetics (genes and consanguinity). Environmental risk factors act essentially as triggers on an already predisposed individual. It should be taken into account that both prevalence and risk factors are subject to the influence of geographical location.

We should suspect keratoconus in any patient who presents with irregular astigmatism and worsens over time. Diagnosis can be obtained through various methods including corneal topography, corneal tomography and biomechanics. Through these techniques we can obtain the indices of keratoconus, pachymetry, the Model of Belin Ambrosio and the Holladay map that will help us not only in the diagnosis but also in the analysis of disease progression.

The therapeutic approach depends on the severity of the condition: mild, moderate or severe. In the slightest cases, the correction glasses may be used. In moderate cases, specific contact lenses are used as visual acuity no longer improves with glasses. At this stage it is advised to perform corneal cross-linking in order to promote a stabilization of the disease. The most severe cases lack a more "aggressive" approach: these patients end up undergoing keratoplasty.

Keratoconus has very serious complications such as acute corneal hydrops, and although it is self-limited, it can leave large scars on the cornea, limiting visual acuity.

In Cape Verde, allergic conjunctivitis is the fourth most common cause of ocular pathology and is a risk factor for the development of keratoconus, in addition to both conditions sharing the same risk factors.

Key- words: keratoconus, environmental risk factors, genetic risk factors, epidemiology, approach.

Introdução

O queratocone é a doença ectásica mais comum da córnea.¹ É altamente complexa, caracterizada por um adelgaçamento progressivo da córnea e, também pelo rearranjo da mesma, tornando-a cônica. Tais alterações podem conduzir a situações graves nomeadamente, a miopia, ao astigmatismo irregular, alterações da visão ou, até mesmo, perda completa da visão. O termo queratocone deriva do grego “*Keratokonos*”: “*Kernas*” e “*Konos*”, que significam “córnea” e “cone”, respetivamente. Portanto, na tradução literal, queratocone significa “córnea em cone”. A sua descrição na literatura data há mais de 167 anos, por Nottingham.¹

Apesar de já ser conhecido a associação existente entre os vários fatores ambientais e fatores demográficos na expressão do queratocone, a etiologia do queratocone ainda continua a ser elusivo. Isto devido a múltiplas varáveis de confusão que podem dificultar a interpretação e contribuição de cada fator de risco em si, uma vez que a sua prevalência varia amplamente entre as regiões e os países. É descrito que a consanguinidade e a etnicidade têm um papel determinante e explicativo ao facto de haver uma grande variabilidade geográfica na prevalência do queratocone. Ainda, a atopia, “*floppy eyelid syndrome*”, “*eye rubbing*”, o uso de lentes de contacto, gravidez e patologias da tiroide, estão muito mais associadas ao desenvolvimento do queratocone quando comparados com o tabagismo, a exposição aos raios UV, a personalidade e o género, por exemplo.²

O queratocone afeta tanto os homens como as mulheres, no entanto, ainda não é claro qual género é o mais afetado pelo queratocone.¹ Se não tratado, pode contribuir para o desenvolvimento de algumas complicações graves ou até irreversíveis, como é o caso da perda completa de visão.

Apesar dos avanços, ainda há dificuldades na interpretação e colaboração/influência de cada fator de risco em si para o desenvolvimento do queratocone, tornando-o num tema de extrema relevância a ser explanado no decorrer deste trabalho.

Atendendo ao que foi acima mencionado, com este trabalho anseio proporcionar ao leitor uma perspetiva integral do tema e, ainda relacionar o queratocone com a doença alérgica ocular, conjuntivite alérgica, em Cabo Verde e, com isto, perceber se se trata de um problema/preocupação para a saúde da população cabo-verdiana.

Material e métodos

- Tendo como objetivo realizar um Artigo de Revisão Narrativa, procedeu-se a pesquisas de artigos na base de dados da PubMed e The Lancet. As palavras-chave utilizadas foram as seguintes: *queratocone*, *etiologia*, *fatores de risco ambientais*, *fatores de risco genéticos*, *epidemiologia*, *abordagem*. Neste trabalho, estão selecionados artigos desde 2000 a 2020, cingindo-se a fontes em literatura inglesa, francesa, espanhola e portuguesa. Foram incluídos artigos de revisão narrativa, artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos, artigos originais, excertos de livros e jornais, notas técnicas, entre outros.
- Em relação à análise da relação entre o queratocone e a doença alérgica ocular em Cabo Verde, foi incluído e analisado um artigo original publicado.

Resultados

Tendo como objetivo elaborar um Artigo de Revisão estruturado, simples e de fácil compreensão, optou-se por ter como base um processo dinâmico de avaliação de uma ampla base de dados e com metodologia fiável e rigorosa, permitindo assim ao leitor uma correta interpretação e análise do trabalho.

Utilizou-se um conjunto de ferramentas para restringir a extensa pesquisa efetuada, aos quais destacam-se as palavras-chave acima mencionadas, o autor dos artigos, a data da publicação, o tipo de estudo e a metodologia aplicada nos mesmos. Assim, após uma leitura cuidadosa dos títulos e resumos dos artigos encontrados, foram selecionados, com base nos fundamentos acima mencionados, 66 artigos.

Anseio com este trabalho resumir as informações que considerei como sendo as mais revelantes da leitura de cada artigo e assim caraterizar o tema proposto, “*A Influência dos Fatores Ambientais na Expressão do Queratocone*”, desde os mecanismos da doença, até a sua apresentação clínica e abordagem diagnóstica e terapêutica. Com este trabalho, pretendo ainda abordar brevemente sobre a relação existente entre o queratocone e a doença alérgica ocular e pterigium, a fim de perceber a sua importância para a população cabo-verdiana.

Desenvolvimento

I) Contextualização

O queratocone é uma condição na qual a porção central e a porção temporal inferior da córnea tornam-se progressivamente mais finas e ocorre uma protusão da mesma, tornando-a cônica.³ É uma condição bilateral apesar de assimétrica. Inicialmente pode apresentar-se unilateralmente, quando diagnosticada por queratometria (um estudo que avalia a superfície anterior e posterior da córnea), com uma prevalência que varia de entre 14,3% e 41%. No entanto, o queratocone é sempre bilateral, embora a evolução da doença possa ser altamente assimétrica entre ambos os olhos.

Os sintomas e sinais do queratocone variam de acordo com a gravidade. Nos estádios iniciais, fase subclínica, o queratocone pode não apresentar quaisquer sintomas ou sinais. Por conseguinte, pode não ser diagnosticada pelo médico ou percebido pelo próprio doente. Devemos suspeitar de queratocone quando o doente apresenta uma evolução atípica de astigmatismo, com variações frequentes nos valores da correção com óculos associadas muitas vezes à impossibilidade de atingir a visão de 20/20.³

Os achados diagnósticos incluem ectasia posterior e adelgaçamento anormal difuso da córnea. Esses parâmetros variam de acordo com o método de diagnóstico, tomografia ou topografia.²

Apesar do queratocone ser uma condição de natureza multifatorial, como mencionado anteriormente, ainda não se conhecem claramente os seus mecanismos e o que leva à sua evolução. É claro, no entanto, claro que existe um padrão de variabilidade muito grande entre indivíduos. Fatores ambientais como o stress oxidativo provocado pela exposição aos raios UV ou “*eye rubbing*”, têm um papel importante no desenvolvimento do queratocone, bem como os fatores demográficos que podem explicar a suscetibilidade a tais processos por parte de alguns indivíduos.⁴ Considera-se que os fatores ambientais tenham essencialmente um comportamento tipo *trigger* nos indivíduos já suscetíveis ao desenvolvimento do queratocone.

Qualquer influência em excesso dos fatores ambientais pode causar um stress oxidativo, o que leva a um dano oxidativo nas córneas que já desenvolveram queratocone, visto que as córneas acometidas são incapazes de processar as espécies reativas de oxigénio

(ROS).¹ Tudo isto leva a apresentações ou complicações mais graves do queratocone, nomeadamente ao adelgaçamento da córnea e a perda de visão.

II) Epidemiologia

O comportamento de uma determinada doença ou condição numa população é demonstrada pela prevalência e pela incidência da mesma. A prevalência, dada em percentagem, é o número de casos existentes (casos antigos ou recentes) numa determinada população, em um determinado período de tempo. A incidência indica o número de novos casos ocorridos num determinado período de tempo em uma determinada população. Se se tratar de uma doença crónica, a prevalência será igual à incidência multiplicado pelo período de tempo. Estas medidas são úteis para caracterizar uma determinada população que está em risco de desenvolver o queratocone, tendo em conta o género, a idade, a consanguinidade parental, localização geográfica e outros fatores associados.

A prevalência do queratocone depende amplamente da localização geográfica, dos fatores ambientais e genéticos, do método de diagnóstico utilizado e da coorte dos doentes selecionados. Um estudo realizado em 2020 e que abrange 15 países, revela que a prevalência global do queratocone é de 1,38/1000.⁵

Para que se demonstre a prevalência do queratocone, podem ser feitos estudos baseados nos dados colhidos na população, “*population-based studies*”, ou nos dados colhidos/fornecidos pelo hospital ou clínica, “*hospital-based studies*”.

“*Population-based studies*” incluem nas suas investigações diversos voluntários, apesar da população selecionada poder ser influenciada por fatores socioeconómicos. Estes estudos podem conter vieses, já que os indivíduos acometidos pelo queratocone podem não voluntariar-se. Por outro lado, podem voluntariar os indivíduos com outras patologias oculares. Os vieses que podem aparecer não causam erros significativos, uma vez que uma certa quantidade de indivíduos, que previamente desconheciam a sua condição, foram diagnosticados com queratocone nesses rastreios.¹ Portanto, “*population-based studies*” é a melhor metodologia para conhecer-se a verdadeira prevalência do queratocone, especialmente quando se utiliza vidoqueratografia moderna.¹

Na tabela abaixo (**tabela 1**), é possível verificar “*population-based studies*” publicados até o momento. É possível também verificar que com o passar dos anos, tem-se optado

por utilizar a vidoqueratografia nos rastreios, sendo que o primeiro método utilizado foi o disco de placido em 1959.

Author	Location	Age in years (mean)	Sample size	Prevalence/100,000 (cases)	Method	Sampling method
Hofstetter (1959) [65]	Indianapolis, USA	1–79	13345	120 (16)	Placido disc [¶]	Rural volunteers
Santiago et al. (1995) [66]	France	18–22	670	1190	Topography	Army recruits
Jonas et al. (2009) [33]	Maharashtra, India	>30 (49.4 ± 13.4)	4667	2300 (128)	Keratometry [¶]	Rural volunteers (8 villages)
Millodot et al. (2011) [27]	Jerusalem, Israel	18–54 (24.4 ± 5.7)	981	2340 (23)	Topography	Urban volunteers (1 college)
Waked et al. (2012) [67]	Beirut, Lebanon	22–26	92	3300 (3)	Topography	Urban volunteers (1 college)
Xu et al. (2012) [68]	Beijing, China	50–93 (64.2 ± 9.8)	3166	900 (27)	Optical low coherence reflectometry [¶]	Rural + urban volunteers
Hashemi et al. (2013) [69]	Shahrud, Iran	50.83 ± 0.12	4592	760 (35)	Topography	Urban volunteers from random cluster
Hashemi et al. (2013) [70]	Tehran, Iran	14–81 (40.8 ± 17.1)	426	3300 (14)	Topography	Urban volunteers (stratified cluster)
Shneur et al. (2014) [41]	Haifa, Israel	18–60 (25.05 ± 8.83)	314	3180 (10)	Topography	Urban volunteers (1 college)
Hashemi et al. (2014) [71]	Mashhad, Iran	20–34 (26.1 ± 2.3)	1073	2500 (26)	Topography	Urban volunteers (stratified cluster in 1 university)

[¶]The methods for detecting KC used in these studies are now considered inadequate and the results should be interpreted with caution.

(Gordon-Shaag, Millodot, Shneur, & Liu, 2015)

Tabela 1: “Population-based studies”

“Hospital-based studies” é a forma mais fácil e rápida de colher-se dados. Portanto, é o método de escolha na realização dos estudos. Apesar de ser o método de escolha e de apresentar uma estimativa da prevalência do queratocone, este método apresenta algumas desvantagens. Pelo facto de recolherem-se dados do hospital ou da clínica, só serão incluídos nos estudos indivíduos já com alguma progressão da doença. Portanto, não são incluídos indivíduos que têm o queratocone na sua fase ainda inicial. Logo, estes não são diagnosticados. Por isso, apesar deste método ser mais fácil e quiçá mais rápido, os dados fornecidos devem ser interpretados com alguma cautela.

Abaixo está indicada a variação da epidemiologia do queratocone de acordo com a localização geográfica, o género e a idade.

A. Geografia

Tendo a localização geográfica influência na expressão do queratocone, por se tratar de um fator ambiental importante, também contribui para a grande variação da prevalência a nível mundial. Localizações geográficas que tenham um clima árido ou semiárido, como é o caso da Índia e do Médio Oriente, nota-se uma maior prevalência do queratocone

comparativamente com a Finlândia, Dinamarca, Japão e Rússia, visto que são países essencialmente mais frios.⁶

Ao avaliar-se resumidamente os “*population-based studies*” por cada 100,000 habitantes, é possível classificar, de menor prevalência para maior prevalência do queratocone nos seguintes países: Rússia (0,3), Finlândia (30), Coreia do sul (37,4), Dinamarca (44 ou 85), E.U.A (54,5), Holanda (265), China (900), França (1190), Palestina (1500), Irão (760, 2500, 3300), Índia (2300), Israel (2340) e Líbano (3300).²

Alguns estudos feitos no Reino Unido ainda revelam que, surpreendentemente, a Ásia tem uma incidência 5 a 9 vezes superior, comparativamente à raça caucasiana. Isto devido ao facto do queratocone ter um aparecimento mais precoce e um desenvolvimento mais rápido nos asiáticos.⁷

Region	Prevalence/100,000	Incidence/100,000	Author	Year
AMERICA				
US (P)	54.5	2	Kennedy et al. [13]	1986
US*	120	-	Hofstetter [21]	1959
US (Sen)	18	-	Reeves [29]	2009
EUROPE				
Finland (P)	30	1.5	Ihalainen [19]	1986
Denmark (1995–2005) (P)	86	1.3	Nielsen [33]	2007
Denmark (1977–2015) (P)	44	3.6 (2011–2015)	Bak-Nielsen [28]	2019
UK (H)	229/57 (A/W)	19.6/4.5 (A/W)	Pearson [11]	2000
UK (H)	-	25/3.3 (A/W)	Georgiou [10]	2004
UK (H)	-	32/3.5 (A/W)	Cozma [12]	2005
Macedonia (H)	6.8	-	Ljubic [8]	2009
Netherlands (P)	265	13.3	Godefrooij [27]	2017
France (P)	1190	-	Santiago [9]	1995
Russia	0.2–0.4	-	Gorskova [5]	1998
MIDDLE EAST				
Israel (P)	2340	-	Millodot [14]	2011
Palestine (P)	1500 (8400 Suspect)	-	Shehadeh [22]	2016
Lebanon (P)	3300	-	Waked [15]	2012
Iran (P)	760	-	Hashemi [25]	2013
Iran (P)	2500	-	Hashemi [26]	2014
Iran (P)	3300	-	Hashemi [6]	2013
Saudi Arabia (H, Ped)	4790	-	Torres Netto [7]	2017
Saudi Arabia (H)	-	18700	Al-Amri [23]	2018
Saudi Arabia (H)	-	20	Assiri [20]	2005
FAR EAST				
Japan (H)	-	7.6	Ota [34]	2002
Japan	17.3	-	Tanabe [16]	1985
South Korea (P)	37.4	5.56	Hwang [17]	2018
India (P)*	2300	-	Jonas [30]	2009
China (P)*	900	-	Xu [31]	2012
AUSTRALIA AND NEW ZEALAND				
New Zealand (P; ped)	520 (all)	-	Papall'i Curtin [18]	2019
	2250 (Maori)	-		
Australia (H)	980	-	Hodge [24]	2014

(Ferrari & Rama, 2020)

Tabela 2: prevalência e incidência do queratocone de acordo com a localização geográfica.

Legenda: (P)- “*population-based studies*”; (H)- “*hospital or clinic-based studies*”; (Ped)- população pediátrica; (Sen)- população adulta.

Deve ter-se em conta que diferentes critérios e métodos de diagnóstico utilizados nesses países/estudos podem conter vieses, o que por conseguinte, pode alterar a verdadeira prevalência do queratocone. A maioria desses estudos utilizam como método de

diagnóstico a queratometria, com ou sem retinoscopia, topografia da córnea e/ou tomografia da córnea.⁷ É de se esperar que haja um aumento nas taxas de prevalência e incidência nos próximos anos, uma vez que o uso da topografia da córnea, como método de diagnóstico, tem sido amplamente usado a nível mundial.³

B. Género

O queratocone afeta tanto os homens quanto as mulheres. Apesar de reconhecer-se o papel do género e das hormonas sexuais na expressão do queratocone, pela sua influência na anatomia da córnea, ainda é inconclusiva ou pouco clara a preferência de géneros.

As hormonas sexuais têm um papel importante na integridade e estrutura da córnea. Os seus níveis estão associados a alterações da paquimetria da córnea, da curvatura e sensibilidade do olho durante o período menstrual. As hormonas sexuais estão associadas a várias patologias oculares, uma vez que atuam através dos recetores presentes no olho.⁸ Portanto, qualquer patologia que afete os níveis destas hormonas, muito provavelmente afetará também os olhos.

Nas mulheres, a hormona mais implicada no mecanismo do desenvolvimento do queratocone é o estrogénio, e esses níveis estão condicionados pelo ciclo menstrual, pela gravidez, pela ovulação, pela menopausa e até mesmo pelo uso de anticoncepcional.

Estudos mais recentes revelam que a prevalência do queratocone nos homens é de 20,6/1000 e, nas mulheres a prevalência é de 18,33/1000 indivíduos.⁵

Alguns estudos apontam que existe uma maior prevalência nos homens, ao passo que, nas mulheres, existe uma maior frequência. Analisando os dados, verifica-se que não existe preferência de género. O que ocorre nestes casos são algumas variáveis de confusão, nomeadamente a diferença de idade entre os grupos e a tendência de as mulheres desenvolverem o queratocone mais precocemente.⁴

C. Idade

O queratocone se desenvolve classicamente no início da puberdade, apesar de a ocorrência ser provavelmente variável e de difícil precisão. Isto ocorre especialmente porque pode ser diferente a idade do diagnóstico e a idade em que se deteta já na fase de progressão da doença. De um estudo realizado verificou-se que existe um intervalo de

idade com maior incidência: entre os 10 e os 20 anos. Dos 20 aos 30 anos, a incidência é menor e após os 30 anos, o surgimento do queratocone é raro.⁹ Embora seja típico observar-se uma progressão menor a partir da terceira ou quarta década de vida, um agravamento do queratocone é possível.

Nas crianças, o queratocone tem uma apresentação mais severa comparativamente aos adultos e deteriora-se mais rapidamente, o que faz com que seja necessário um follow-up frequente.¹⁰ Ao comparar a córnea de uma criança com a de um adulto, percebe-se que são estruturalmente diferentes, uma vez que existe um cross-linking natural que pode ocorrer com o envelhecimento da córnea, que por sua vez leva à estabilização espontânea do queratocone com o passar dos anos.¹⁰ Logo, à data do diagnóstico, o estadiamento de desenvolvimento ou progressão do queratocone é mais avançado nas crianças. Existe então uma correlação inversa entre a idade e o grau de gravidade do queratocone.

Dados de um estudo realizado em 2008 mostram que a distribuição do rácio do queratocone, de acordo com os grupos etários é: idade pediátrica (17,2%), idade jovem (75,3%) e terceira idade (7,5%).¹¹

III) Patogénese

O queratocone é considerado uma condição multifatorial, influenciado pelos fatores genéticos que predis põem um indivíduo ao desenvolvimento do queratocone, e pelos fatores ambientais que atuam como *trigger*. Os mecanismos que explicam a influência dos fatores genéticos são frequentemente influenciados pela localização geográfica, etnicidade, consanguinidade parental, exposição aos raios UV, uso de lentes de contacto, atopia e “*eye rubbing*”. Como mencionado anteriormente, identificar as possíveis causas e os *triggers* ainda é dificultado pelas variáveis de confusão. Todos os estudos feitos têm contribuído para avanços na explicação etiológica do queratocone, no entanto, pelo facto de estes incluírem nas suas pesquisas doentes com queratocone em fase avançada, ainda é difícil distinguir o mecanismo primário dos efeitos secundários do queratocone (inflamação e degeneração).

São reconhecidos diferentes fenótipos do queratocone: adelgaçamento da córnea axial (no ápex e é o fenótipo mais comum), adelgaçamento inferior da córnea ou adelgaçamento generalizado da córnea (queratoglobos).¹² No entanto, é incerto se estas são variantes do

queratocone ou se são condições diferentes. Ainda, apresentações como queratoglobos não associados a ectasia ou astigmatismo regular, é incerto se são fatores de risco para o desenvolvimento do queratocone, se apenas têm uma participação no desenvolvimento ou se são condições independentes.¹²

No geral, são observadas no queratocone uma diminuição da densidade dos queratócitos, uma redução no número das lamelas e degradação dos fibroblastos no estroma. Estão também associadas um conjunto de alterações provocadas pelo queratocone, nomeadamente desorganização das lamelas e distribuição desigual do colagénio.¹³

Abaixo estão indicadas algumas alterações que levam ao desenvolvimento do queratocone, abordando as alterações estruturais e bioquímicas, a biomecânica e a genética.

A. Alterações estruturais e bioquímicas

Um dos primeiros mecanismos sugeridos é que ocorre um dano primário no epitélio da córnea, causando assim uma disfunção epitelial, o que leva à libertação de enzimas proteolíticas que degradam, por sua vez, o estroma constituído por colagénio e, por fim torna a córnea enfraquecida.¹² Para além de existir um epitélio danificado, com a microscopia de luz, é possível identificar ainda alterações a nível de outras camadas da córnea, como alterações da membrana de Bowman (que quando danificada não regenera) e adelgaçamento do estroma (que corresponde a 9/10 da córnea).

No que tange à alteração da bioquímica na córnea para o desenvolvimento do queratocone, ainda existe alguma controvérsia.¹² Alguns estudos revelam que os níveis de proteoglicanos estão aumentados, outros estudos apontam que estão diminuídos e outros apontam que esses níveis são normais.¹² Os proteoglicanos têm um papel importante, uma vez que preenchem o espaço entre as células e o colagénio, para além de intervirem no mecanismo da hidratação da córnea. Estudos revelam que existe uma diminuição generalizada da distribuição do colagénio no estroma. É inexistente a diferença desta diminuição entre os vários tipos de colagénio. Contudo, isto não se aplica na distribuição do colagénio do tipo III, visto que está significativamente alterada nas regiões afetadas pelo queratocone.¹²

Vários estudos apontam que existe uma resposta aumentada das proteínas, nomeadamente das citocinas e das enzimas¹², e isto explica a mudança na teoria aceite atualmente. Há

alguns anos, acreditava-se que o queratocone era uma condição não-inflamatória. No entanto, hoje reconhece-se que é um estado inflamatório, uma vez que é evidente a inflamação a nível da superfície ocular, com níveis aumentados de moléculas pró-inflamatórias: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), metaloproteínase da matriz-9 (MMP-9), fator de transformação do crescimento- β (TGF- β) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α).²

B. Biomecânica

O tecido da córnea que é afetado pelo queratocone é menos rígido, comparativamente a córnea saudável.

O estroma é composto, na sua maioria, por água e colagénio do tipo I. As fibras de colagénio estão dispostas paralelamente umas às outras dentro das lamelas, que também estão paralelas à superfície da córnea. Apesar de ser descrito que a causa do adelgaçamento da córnea é devido à degradação do colagénio por enzimas proteolíticas ou por diminuição dos níveis dos inibidores das proteinases, é sugerido que ocorre uma redistribuição do colagénio na córnea, uma vez que deslizam-se entre as lamelas.¹² Este mecanismo é apoiado pelo facto de haver uma redução da adesão inter-lamelar, um emaranhado lamelar no ápex da córnea e uma redução do número de lamelas entrelaçadas na membrana de Bowman.¹²

C. Genética

A maioria dos casos de queratocone é esporádico, embora seja comum haver casos de queratocone numa mesma família. É estimado que a prevalência do queratocone em familiares do primeiro grau seja de 3,34%, sendo este número superior à população geral.¹² Em gémeos monozigóticos, a concordância é alta e também apresentam, na maioria dos casos, um fenótipo semelhante, o que sugere a influência dos fatores genéticos na apresentação fenotípica desses doentes.

O queratocone, que é uma condição multifatorial em si, está também associado a outras patologias sistémicas e oculares, nomeadamente Amaurose Congénita de Leber, catarata polar anterior, “*Brittle Cornea Syndrome*” (uma forma do Síndrome de Ehlers-Danlos) e Síndrome de Down (com uma prevalência superior a 100-300x).¹²

Os fatores genéticos para o desenvolvimento do queratocone ainda são difíceis de identificar, já que o queratocone é uma condição complexa e heterogénea. Vários estudos

foram levados a cabo, nomeadamente em famílias em que se suspeite de transmissão hereditária com característica dominante, avaliação de genes candidatos num estudo de coorte e estudos de associação do genoma completo (GWAS) para identificar locus de risco. Estudos como “*linkage studies*”, mostram que mais de 19 locus estão, à partida, associados à expressão do queratocone, por alterações no microRNA 184, DOCK 9 (“*dedicator of cytokinesis 9*”) e LOX (“*collagen crosslinking lysyl oxidase*”).²

Os genes considerados envolvidos na expressão do queratocone foram traçados e reconhecidos com base nas suas funções biológicas. Por exemplo, a isoenzima do superóxido desmutase-1, codificado pelo SOD-1, localizado no cromossoma 21, foi considerado um gene candidato, uma vez que tem um papel no stress oxidativo.¹² Este facto explica o motivo pela qual a prevalência é alta nos indivíduos com Síndrome de Down.

Concluindo, os fatores incluídos no desenvolvimento do queratocone podem percorrer distintas vias, no entanto, vão todos induzir a inflamação e stress oxidativo, apoptose dos queratócitos, interação entre o epitélio e o estroma e degradação da matriz extracelular, com ectasia ou adelgaçamento.

IV) Fatores de risco

Tal como mencionado anteriormente, são vários os fatores de risco para o desenvolvimento do queratocone e são esses mesmos fatores as variáveis de confusão, o que explica a alta complexidade da doença.

Estes fatores de risco podem ser divididos em dois grandes grupos: fatores demográficos e fatores ambientais. Os fatores demográficos incluem a etnicidade e os fatores genéticos (genes e consanguinidade), enquanto que os fatores ambientais incluem “*eye rubbing*”, atopia, exposição aos raios solares, idade, género, uso de lentes de contacto, gravidez, obesidade, hormonas tiroideias, educação e condição socioeconómica, personalidade, “*floppy eyelid syndrome*” e hábitos tabágicos.

É de extrema importância perceber individualmente o mecanismo destes fatores de risco e a sua contribuição individual para o desenvolvimento do queratocone, uma vez que através destes pode compreender-se melhor a patogénese do queratocone.

Abaixo listo os fatores de risco individualmente e divididos em fatores ambientais e fatores demográficos.

IV.1) Fatores de risco ambientais

A. “*Eye rubbing*”

Desde 1854, altura em que o queratocone foi descrito pela primeira vez, já havia a suspeita de que “*eye rubbing*” era um fator de risco para o desenvolvimento ou progressão do queratocone, por trauma mecânico. “*Eye rubbing*” é de tal forma importante para o desenvolvimento ou progressão do queratocone, que é considerado um fator de risco independente. É um ato comum e espontâneo, especialmente em resposta ao stress, à fadiga ou irritação ocular, mas também antes e após o despertar, em resposta a alergia ocular, xerofthalmia, blefarite, síndrome do ecrã e trabalho noturno.

A atopia e a alergia são as causas mais comuns para o “*eye rubbing*” crónico, mas também podem ser causas o transtorno compulsivo ou stress mental e/ou emocional.¹⁴ No entanto, nem todos os indivíduos com “*eye rubbing*” crónico têm atopia ou alergia como causa principal, uma vez que existem mais doentes que esfregam os olhos, mas que no entanto são doentes sem antecedentes de atopia.

Esta discrepância pode ocorrer muito provavelmente devido ao clima árido em algumas localizações geográficas. Ainda é difícil distinguir se o “*eye rubbing*” é um fator de risco primário para o desenvolvimento do queratocone ou se é simplesmente um resultado secundário à alergia e/ou atopia. Neste ponto de vista, alguns estudos mostram que apenas 50% dos doentes com queratocone esfregam os olhos e, para o desenvolvimento ou a progressão da doença, tem que ser levado em consideração não só a frequência do ato, mas também a duração e a intensidade do mesmo.⁷

Doentes acometidos pelo queratocone geralmente esfregam os olhos com mais vigor e por muito mais tempo (10 a 180 segundos), comparativamente aos indivíduos sem patologia ocular (com uma duração inferior a 5 segundos).² Tão importante quanto a duração do ato, o modo como os doentes esfregam os olhos é igualmente importante. É evidente que doentes que esfregam os olhos com a região hipotenar têm maior probabilidade de desenvolver o queratocone, comparativamente àqueles que usam a polpa dos dedos (**tabela 4**). Os doentes acometidos pelo queratocone tendem a esfregar os olhos em movimentos circulares, exercendo uma pressão direta e maior na córnea,

comparativamente aos doentes com alergia ocular (estes usam a polpa dos dedos ou a palma da mão para fazê-lo e em movimentos horizontais. Portanto, não exercem uma pressão direta na córnea tal como os doentes com queratocone).² Outros estudos também revelam que, apesar do queratocone ser uma condição bilateral, esta é assimétrica, uma vez que existe um agravamento da condição do lado da mão dominante ou onde “*eye rubbing*” é mais intenso.

Um estudo recente aponta que o odds-ratio para o desenvolvimento do queratocone é três vezes superior (**tabela 3**) nos doentes que esfregam os olhos comparativamente aos doentes que não o fazem.² Sendo o odds-ratio uma medida de associação, é importante conhecer o seu valor, uma vez que fornece uma estimativa bastante fiável do risco relativo populacional. Se o odds-ratio for superior a dois, significa que a associação é positiva.

Variable	OR	CI 95%
Sex (men)	1.01	0.69–1.33
Eye rubbing	3.09	2.17–4.00
Family history of keratoconus	6.42	2.59–10.24
Atopy	1.12	0.40–1.85
Allergy	1.42	1.06–1.79
Asthma	1.94	1.30–2.58
Eczema	2.95	1.30–4.59
Diabetes type I	0.73	0.26–2.06
Diabetes type II	0.77	0.50–1.21

(Hashemi, et al., 2020)

Tabela 3: odds-ratio de “*eye rubbing*”.

Associadamente ao “*eye rubbing*”, ainda existem alguns fatores que podem ou não contribuir para o ato. Estão incluídos o trabalho noturno, a posição para dormir e o tempo despendido frente ao ecrã (síndrome do ecrã).

Um estudo realizado em 2020 revela a associação existente entre o trabalho noturno e “*eye rubbing*” no desenvolvimento do queratocone. É demonstrado que indivíduos que trabalham à noite são mais suscetíveis a desenvolver ou aumentar sintomas de xeroftalmia.¹⁵ Dois estudos prévios apontam que estes indivíduos têm uma redução do tempo de separação lacrimal e do teste de Schirmer (ambos testes para avaliar a xeroftalmia). Além disso, têm um aumento da osmolaridade lacrimal¹⁵, já que nos casos

de xerofthalmia, a lágrima contém menor quantidade de água em relação aos sais, o que causa irritabilidade dos olhos. O odds-ratio para a associação entre “*eye rubbing*” e trabalho noturno é 3,40, ou seja, a associação é positiva (**tabela 4**).

O estudo acima mencionado ainda admite existir uma associação positiva entre “*eye rubbing*” e as posições assumidas durante o sono. A posição de pronação está mais associada ao desenvolvimento do queratocone, já que existe um contacto direto entre a almofada e os olhos, o que cria um potencial mecanismo de irritação e stress local. Por outro lado, a posição de supina é mais protetora uma vez que o mecanismo associado à posição de pronação não existe.¹⁵ O odds-ratio para essa associação entre a supinação e pronação é de 10,17 e 11,63, respetivamente (**tabela 4**).

Existe também uma associação entre “*eye rubbing*” e a utilização contínua de computador/tablet/telefones. A exposição por longos períodos de tempo aos ecrãs está associada ao desenvolvimento do queratocone uma vez que causam fadiga ocular, xerofthalmia e prurido ocular. O odds-ratio para essa associação é de 1,02, isto é, a associação é positiva, no entanto é fraca (**tabela 4**).

A córnea é elástica e, portanto, suscetível a alterações. Os mecanismos associados ao “*eye rubbing*” incluem infiltração por células inflamatórias, libertação de moléculas inflamatórias e de metaloproteínases da matriz na lágrima, adelgaçamento epitelial, apoptose dos queratócitos, diminuição do tempo de separação lacrimal e alterações na queratometria.² Em estudos realizados, “*eye rubbing*” por 15 segundos induz imediatamente a um adelgaçamento epitelial da córnea em 18% nas córneas saudáveis e demora cerca de 15 a 45 minutos para recuperação total, o que sugere que houve um dano epitelial. Se um indivíduo saudável, ou seja, sem patologia ocular, esfregar os olhos de forma suave 30 vezes em 30 minutos (com 10 segundos cada), é possível verificar um aumento do fator de crescimento da epiderme (EGF), e interleucina-8 (IL-8) na lágrima.² Ocorre também uma perda de 2 a 3% dos queratócitos no estroma devido aos altos níveis de IL-1. A conclusão que se tira é que mesmo um “*eye rubbing*” de forma suave induz a alterações do epitélio da córnea, inflamação e perda dos queratócitos. Contrariamente, se houver um “*eye rubbing*” de forma mais vigorosa, por 60 segundos por exemplo, induz a um aumento de MMP-13, IL-6 e TNF- α .²

Variables	Odds-Ratio	2.50%	97.50%	P
Male gender	4.16	1.47	11.89	<0.001
Type of rubbing				
Beneath eyes	0.29	0.06	0.71	0.016
Type of rubbing				
Knuckle rubbing	8.29	3.92	18.26	<0.001
Type of rubbing				
Finger tips	5.34	2.44	12.21	<0.001
Night-time work	3.40	1.25	10.03	0.020
Dry eye syndrome	4.16	2.30	7.70	<0.001
Side sleep position	10.17	3.84	33.73	<0.001
Prone sleep position	11.63	3.88	38.16	<0.001
% screen time	1.02	1.01	1.04	<0.001

(Moran, Gomez, Zuber, & Gatinel, 2020)

Tabela 4: classificação de odds-ratio de “*eye rubbing*”.

Para além do mecanismo acima mencionado, o queratocone pode ser induzido por outras vias. Com a pressão que o dedo exerce diretamente na córnea e com o fecho da pálpebra, é fácil ocorrer um aumento transitório da Pressão Intraocular (PIO). Dado que uma elevação da PIO só afeta a córnea se os seus picos se mantiverem por mais de 15 a 20 segundos, este mecanismo é mais a favor da progressão do queratocone do que do desenvolvimento da doença em si.²

O “*eye rubbing*” causa também aumento da temperatura da córnea, interação epitélio-estroma, perda do espessamento e viscosidade da córnea.

As condições alérgicas oculares em si são fatores que causam inflamação e irritação da córnea e, mais ainda quando associadas ao “*eye rubbing*”. Os níveis de MMP-9 (uma das enzimas proteases mais importantes e com correlação positiva para a gravidade do queratocone¹⁶), nos doentes com queratocone associado a conjuntivite alérgica sazonal estão 1,5 vezes mais aumentos comparativamente ao doentes com queratocone mas sem doença alérgica associada, o que mostra que existe uma correlação entre MMP-9 e queratocone.²

Uma das complicações do “*eye rubbing*” contínuo e por mais de nove anos é a hidrópsia aguda da córnea. É uma complicação rara que pode desenvolver-se nos doentes acometidos pelo queratocone devido ao stress mecânico (“*eye rubbing*” vigoroso).

Por último, é descrito por estudos mais recentes que os olhos acometidos pelo queratocone respondem de forma diferente ao “*eye rubbing*” comparativamente aos

olhos saudáveis. Apresentam um aumento significativo de astigmatismo posterior, da pressão intraocular e do volume da câmara anterior.¹⁵

B. Atopia

A atopia é uma condição médica que abrange outras diferentes doenças, nomeadamente eczema atópico, asma, rinite alérgica, conjuntivite e alergia (induzida pelo pólen, pó, pêlos dos animais, antibióticos, alimentos).

A atopia é um fator de risco muito associado ao desenvolvimento ou progressão do queratocone e a sua presença é muito comum nestes doentes comparativamente à população geral. A associação entre a atopia e o queratocone data há mais de 80 anos, sendo o primeiro estudo realizado em 1937¹⁷, mas somente através de estudos mais recentes provou-se uma associação positiva. Das doenças atópicas, a rinite alérgica e a asma (que constitui uma fator agravante do queratocone, principalmente em idade pediática¹⁸) são as manifestações mais frequentemente associadas ao queratocone, sendo seguidas de eczema atópico e alergia alimentar.

Este conjunto de doenças tem tendência a desencadear de forma exagerada uma resposta imune mediada pelo IgE (hipersensibilidade do tipo I). Esta resposta exagerada do sistema imune a nível ocular tem relação com a natureza inflamatória do queratocone, que por sua vez induz a alterações do colagénio e dos queratócitos na região com ectasia. O IgE tem como função a proteção contra os microorganismos, através da ligação do Fc do antígeno ligado ao IgE e ao “*Fc-epsilon receptor (FcεR)*”, formando um complexo.¹⁹ Este complexo está presente nos mastócitos, basófilos, eosinófilos, células epiteliais e nos neurónios. O complexo IgE- FcεR promove a desgranulação, o que induz a libertação de mediadores de inflamação e do prurido ocular. Os mediadores de inflamação, tais como as citocinas (principalmente IL-4, IL-5 e IL-13) e as quimiocinas, fazem com que haja propagação das células do sistema imunitário para a superfície ocular, tornando-a ainda mais pró-inflamatória.¹⁹ Para além deste mecanismo, associam-se os fatores que causam prurido ocular, o que resulta em “*eye rubbing*”, causando assim trauma mecânico na córnea. Este meio pró-inflamatório, juntamente com a ação das proteases, altera a matriz extracelular e conduz a ectasia.

Para estudar-se a associação entre o queratocone e a inflamação causada pela atopia, foram propostos dois métodos: doseamento do IgE no plasma sanguíneo e doseamento

de IgE na lágrima/superfície ocular.¹⁹ É descrito que os níveis de IgE no plasma sanguíneo estão aumentados significativamente nos doentes com queratocone. Doentes com queratocone e que têm doença atópica têm os níveis de IgE no plasma ainda mais aumentados comparativamente aos doentes com queratocone, mas sem doença atópica. Através de um estudo realizado, nota-se que a incidência dos níveis totais de IgE no plasma sanguíneo nos doentes com queratocone é de 52%.¹⁹ O estudo dos níveis de IgE na superfície ocular em doentes com queratocone fornece informações sobre o real papel da alergia no desenvolvimento ou progressão da doença. Aos níveis aumentados de IgE na superfície ocular, estão associadas condições como xeroftalmia, alergia ocular e distrofias da córnea. Estão aumentadas na lágrima ou na superfície ocular IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF- α , IFN- γ , quimiocinas e MMP's. Contudo, existem ainda poucos estudos que comprovam a relação entre os níveis de IgE na superfície ocular e o queratocone.

Nos estudos realizados, conclui-se que a atopia está muito mais associada ao “*eye rubbing*” do que ao desenvolvimento direto do queratocone. Ou seja, a atopia está muito mais relacionada às alergias e ao prurido ocular e inflamação que causam e, conseqüentemente ocasionam “*eye rubbing*” que, por fim, contribui para o desenvolvimento ou progressão do queratocone, devido ao trauma mecânico e ectasia progressiva.

Embora se questione o papel individual da atopia no desenvolvimento do queratocone, estudos mais abrangentes apontam uma diferença significativa na frequência da atopia no queratocone.²⁰ Doentes com atopia tendem a ter o hábito de “*eye rubbing*” mais presente, comparativamente aos doentes sem doença atópica. Logo, é proposto que a atopia acelere a progressão do queratocone, uma vez que estes doentes tendem a esfregar os olhos com mais frequência.

De acordo com estudos mais recentes, é proposto que a associação entre a atopia e o queratocone seja mais evidente nos casos de queratocone subclínico e de inflamação crônica.²¹

Um em três casos de doentes acometidos pelo queratocone têm alguma forma de atopia, no entanto, esta estimativa varia amplamente entre 1,8 e 57%.⁷ Estes valores variam de estudo para estudo e, portanto este intervalo tão amplo pode ser explicado pelo facto de cada estudo ter um método de avaliação diferente dos sintomas referidos pelo doente e de

considerar ou não determinada doença atópica. Por exemplo, alguns autores consideram nos seus estudos a alergia, mas não incluem a asma e o eczema atópico. Já outros incluem a alergia e a asma, mas não o eczema atópico.

O odds-ratio entre a atopia e o desenvolvimento ou progressão do queratocone para alergia, asma e eczema é de 1,42, 1,94 e 2,95, respetivamente⁵, o que mostra uma associação positiva entre a atopia e o queratocone. Apesar de o eczema atópico ser menos frequentemente associado ao queratocone, como acima foi mencionado, os motivos pelo qual o seu odds-ratio é maior do que as outras manifestações de atopia são bastante simples. O primeiro motivo é explicado pelo facto do número de indivíduos incluídos em cada subgrupo (das doenças atópicas) ser reduzido. O segundo motivo é explicado pela semelhança na fisiopatologia entre o eczema atópico e o queratocone.²⁰ O eczema atópico, tal como o queratocone, é amplamente complexo e resulta de uma combinação de fatores ambientais e genéticos. Estes fatores causam uma disfunção na pele, desregulação do sistema imune cutâneo e sistémico. Tanto a pele como o epitélio da córnea têm uma proteína estrutural, a filagrina, que tem um papel fundamental como barreira não só na pele, mas também no epitélio da córnea.²⁰ Logo, uma mutação no gene que expressa essa proteína estrutural terá um impacto tanto na pele e como na córnea.

Finalmente, doentes com queratocone e com doença atópica têm maior probabilidade de desenvolver complicações como a hidrópsia aguda e cicatrizes da córnea.

C. Exposição aos raios solares

É evidente que o queratocone é mais prevalente nos países que têm um clima mais quente, árido (por exemplo, na Índia e no Oriente Médio) em comparação com os países que têm um clima mais frio (Finlândia e Dinamarca, por exemplo). Este facto fez com que surgisse a hipótese de que a exposição aos raios solares seja um fator de risco para o desenvolvimento e progressão do queratocone.

O epitélio da córnea produz normalmente múltiplas citocinas pró-inflamatórias em resposta aos raios ultravioletas (UV). O raio UV é uma fonte de espécies reativas de oxigénio (ROS) e uma exposição excessiva aos raios solares pode induzir a um stress oxidativo na córnea, que vai ser exacerbado pela redução nas quantidades de superóxido desmutase (enzima que catalisa a conversão do superóxido em peróxido de hidrogénio e oxigénio²²) e de aldeído desidrogenase classe-3 (ALDH3)², que são enzimas necessárias

para remoção de ROS. Caso não ocorra este processo, a córnea acumula ROS em resposta aos raios UV e, progressivamente, absorve estes raios na sua espessura. Com o adelgaçamento que é próprio do queratocone e sendo a córnea coniforme, é sugerido que haja uma exposição das camadas mais profundas da mesma, estando ainda mais suscetível aos danos causados pela radiação.²³

Com o intuito de demonstrar a relação existente entre a exposição aos raios UV e o desenvolvimento do queratocone, foram realizados alguns estudos em animais (ratos e coelhos). Os resultados obtidos destes estudos apontam que a exposição aos raios UV induz a apoptose dos queratócitos, a alterações do estroma/colagénio e ao adelgaçamento da córnea. No entanto, não foi observado o desenvolvimento do queratocone nestes estudos.²

O papel da exposição aos raios UV na expressão do queratocone ainda não é muito bem definida pois existem factos que contrariam esta hipótese. O primeiro facto é dado pela utilização de raios UV no cross-linking para o tratamento do queratocone⁷, o que torna improvável o papel etiológico dos raios UV. Um outro facto contra esta hipótese é que não existe explicação para a diferença de prevalência do queratocone entre populações de uma mesma área geográfica, levando em consideração somente a exposição aos raios UV.⁷ Um estudo realizado no Reino Unido, com indivíduos da raça caucasiana e indivíduos originários do Paquistão, e estando ambos os grupos expostos à mesma radiação solar, mostra que a prevalência é de 4,4 e 7,5 vezes superior nos asiáticos.²⁴ Este facto pode ser explicado pela influência dos fatores genéticos e etnicidade. Portanto, é provável que os danos oxidativos causados pela exposição aos raios UV se associem a fatores genéticos, tal como a consanguinidade, o que promove uma aceleração no desenvolvimento do queratocone.

Um estudo de caso-controlo publicado em 2015, tenta compreender os comportamentos tidos na adolescência que contribuem ou não para que a exposição aos raios UV seja um fator de risco para o desenvolvimento do queratocone. Neste estudo incluem comportamentos como a utilização de chapéu, tempo de sombra, tempo exposição ao sol e uso de óculos de sol (**tabela 5**). O único comportamento que mostra-se protetor é a utilização de chapéu ao ar livre (OR de 3,13) e o único que mostra-se como fator de risco é o tempo na sombra.²⁵ Os restantes comportamentos, não têm qualquer associação com o queratocone uma vez que os seus valores de p são elevados e não fornecem evidência.

Exposure factor	Cases (n = 73) N (%)	Controls (n = 146) N (%)	OR 95% CI	Pearson chi-square; p value
Past exposures (recollections of age 13–19)				
Wearing a hat outdoors				
No (ref)	63 (86.3)	139 (95.2)	3.13 (1.125–8.656)	0.02*
Yes	10 (13.7)	7 (4.8)		
Time in the shade				
No (ref)	62 (84.9)	104 (71.2)	0.45 (0.21–0.94)	0.03*
Yes	11 (15.1)	42 (28.8)		
Limit time in the sun				
No (ref)	67 (89.3)	130 (89.0)	0.71 (0.25–1.97)	0.51
Yes	8 (10.7)	16 (11.0)		
Wearing sunglasses				
No (ref)	58 (79.5)	104 (71.2)	0.64 (0.33–1.26)	0.20
Yes	15 (20.5)	42 (28.8)		

*Significant risk factor.

(Gordon-Shaag, et al., 2015)

Tabela 5: exposição aos raios solares.

D. Idade

Como mencionado anteriormente, o queratocone geralmente desenvolve-se na adolescência e na segunda década de vida (no adulto jovem). No entanto, existem casos descritos em idades mais avançadas (embora raramente acima dos 50 anos) e em idade pediátrica. Nos estádios iniciais, o queratocone é geralmente assintomático e pode passar despercebido tanto pelo doente como pelo médico (mesmo com um exame à lâmpada de fenda). Portanto, é possível que a idade do desenvolvimento do queratocone seja mais precoce do que a idade do seu diagnóstico. Apesar de existirem vários estudos sobre o queratocone no adulto, o mesmo não ocorre em idade pediátrica. Contudo, é conhecido que os casos de queratocone nas crianças são mais grave e têm uma progressão mais rápida. Tal acontece devido à dinâmica que existe na córnea pediátrica, como por exemplo, um alto nível de remodelação do colagénio.¹⁰ Com passar dos anos, o queratocone tende a estabilizar-se devido ao cross-linking natural das camadas da córnea. Como não ocorre este processo em idades mais jovens, este facto contribui para a gravidade e progressão da doença na idade pediátrica. Estudos anteriores apontam que o queratocone, em idade pediátrica, progride em 88% desde a primeiro contacto com o médico até o segundo.²⁶

Por se tratar de uma doença crónica, seria expectável que houvesse uma proporção semelhante entre os grupos etários acometidos pelo queratocone. No entanto, é proposto

que não existe tal semelhança. Para além da estabilização natural do cross-linking que ocorre nos indivíduos mais velhos, outros factos estão a favor da discrepância entre os grupos etários, tais como, a utilização recente de videoqueratografia (o que permite o atual diagnóstico em idade mais precoces) e algumas comorbilidades destes indivíduos que podem ameaçar a vida. É descrito por alguns estudos que indivíduos com queratocone têm uma longevidade menor quando comparados à população geral devido às comorbilidades, nomeadamente prolapso da válvula mitral e obesidade.¹

A idade média do diagnóstico do queratocone varia dos 20 anos ($\pm 6,4$) aos 24,05 ($\pm 8,97$), na maioria dos estudos.¹ Uma vez que esta doença é mais prevalente no Oriente Médio, estudos apontam que a idade do desenvolvimento do queratocone é menor nestas localizações. Isto é, indivíduos originários do Oriente Médio desenvolvem queratocone em até 4-5 anos mais precocemente, comparativamente à raça caucasiana.

Estudos revelam que existe uma diminuição da progressão do queratocone com a idade.²⁷ Mostram ainda uma relação inversa entre a idade e a gravidade de hidrópsia (complicação aguda do queratocone) e neovascularização ocular. Estes factos sugerem que com a idade a córnea se torne mais endurecida, o que diminuirá a progressão do queratocone.

E. Género

A maioria dos estudos defende que o queratocone afeta ambos os géneros e que não existe diferença na prevalência entre os grupos. Apesar do papel do género no desenvolvimento do queratocone não estar totalmente definido, é possível que as hormonas sexuais contribuam para diferenças nos grupos masculino e feminino.

Existem entre os homens e as mulheres diferenças anatómicas, fisiológicas (menstruação, gravidez, abortamentos e menopausa), hormonais (uso de anticoncepcionais, por exemplo) e genéticas. As hormonas sexuais têm sido associadas ao desenvolvimento do queratocone devido à idade do seu aparecimento. Estudos recentes apontam que a diminuição dos níveis das hormonas sexuais tem um papel na diferença entre os géneros, o que causa não só alteração na curvatura da córnea, mas também na sensibilidade, nas manifestações da doença, na topografia e nos resultados da cirurgia para correção.

Apesar de não existir uma diferença significativa na prevalência entre os grupos, em alguns estudos é apontado a preferência para o género masculino e, noutros, para o género feminino. É importante referir que existem tais diferenças entre os grupos devido à

localização geográfica e a sua influência na expressão do queratocone. Por exemplo, um estudo realizado no Reino Unido aponta que a proporção de género masculino: feminino (M:F), nos caucasianos, é de 3,34:1, o que mostra uma preferência para o género masculino. Já em outras localizações como no Irão, mostra uma prevalência maior no género feminino, com uma proporção M:F de 0,58:1.⁷

A prevalência do queratocone entre os géneros é de 20,6/ 1000 e 18,33/100, nos homens e mulheres, respetivamente.²⁸ O odds-ratio do queratocone entre os homens e as mulheres é de 1,01, o que prova novamente que não existem diferenças significativas entre os géneros.⁵

É proposto que a idade do aparecimento do queratocone difere entre os géneros, tendo um desenvolvimento mais precoce e mais rápido nos homens. No entanto, é mais provável que as mulheres refiram sintomas de xeroftalmia.²⁹ Ainda, é apontado que a córnea nos homens é mais espessa, comparativamente com as mulheres, e tal facto é explicado pelas diferenças endócrinas existentes entre os grupos.³⁰ Um estudo realizado no Brasil mostra que os homens são transplantados numa proporção de 1,9 vezes mais quando comparados às mulheres, e a idade do transplante também é mais precoce.³¹

Apesar de ser reconhecido a influência do género e das hormonas sexuais no desenvolvimento do queratocone, ainda é inconclusivo a preferência de géneros.

F. Lentes de contacto

As lentes de contacto são frequentemente utilizadas pelos doentes acometidos pelo queratocone, uma vez que esta doença causa alterações da visão e o seu uso melhora significativamente a acuidade visual. Doentes com queratocone ligeiro tendem a preferir os óculos, uma vez que conseguem enxergar bem com eles, enquanto que doentes em fase avançada tendem a preferir lentes de contacto, o que nestes provoca progressão das alterações na superfície ocular. Desde há muitos anos, estudos tentam correlacionar o uso de lentes de contacto com o queratocone e num estudo retrospectivo conseguiu-se uma história positiva para o uso de lentes previamente ao diagnóstico de queratocone em 26,5% dos casos.³²

Existem vários tipos de lentes de contacto, no entanto os mais relacionados ao desenvolvimento e progressão do queratocone são as gelatinosas e as rígidas. As lentes de contacto movem-se ao longo da superfície corneal, por isso é proposto que o seu uso

seja um fator de risco importante para o desenvolvimento e progressão do queratocone, por causar um microtrauma mecânico e cicatriz na córnea, tornando-se numa fonte das espécies reativas de oxigénio.³³

O uso de lentes de contacto afeta até as camadas mais profundas da córnea, o que pode causar metaplasia escamosa, diminuição da densidade dos queratócitos, diminuição das células caliciformes e aumento do polimegatismo e pleomorfismo endotelial (muito mais associados ao uso de lentes do que ao queratocone em si).³² No entanto, a extensão do polimegatismo parece não ter um efeito no espessamento da córnea.³⁴

A utilização das lentes de contacto e “*eye rubbing*” estão intimamente ligadas, não só pela característica de que ambas podem causar um trauma mecânico, mas também porque o uso de lentes provoca xerofthalmia, que poderá levar ao “*eye rubbing*”. O uso de lentes pode induzir ou exacerbar a xerofthalmia, que também já é uma condição inflamatória. Portanto, é esperado que o uso de lentes afete o teste de separação lacrimal. O seu uso contribui para a progressão do queratocone, uma vez que resulta numa combinação do microtrauma e da xerofthalmia.

O tempo de uso, a frequência do uso, o design da lente e o material afetam os parâmetros da córnea. O uso crónico de lentes de contacto promove apoptose dos queratócitos através da ativação de moléculas pró-inflamatórias, nomeadamente das citocinas, das quimiocinas e dos fatores de crescimento. Por ser considerado um mecanismo de microtrauma, existe uma relação entre os mediadores de inflamação (IL-1, por exemplo) e os mediadores da apoptose (Fas-Fas ligando e recetor), levando finalmente à apoptose dos queratócitos.² Já é conhecido que os doentes com queratocone têm marcadores de inflamação elevados na lágrima, no entanto, estes mesmos marcadores (incluindo metaloproteínases) estão ainda mais elevados nos doentes que têm queratocone e usam lentes de contacto, comparativamente ao doentes com queratocone mas que não usam lentes.

Qualquer uma das lentes de contacto quando utilizadas por um período de tempo superior a um ano induz a uma redução da enzima antibacteriana e a um aumento das proteínas pró-inflamatórias S100A8 (proteína importante que modula a resposta inflamatória, via recrutamento dos leucócitos e indução da secreção das citocinas³⁵), quando comparados aos doentes que não fazem uso das lentes de contacto.² Já, lentes de contacto do tipo rígida, quando usadas por um longo período de tempo, aumentam em até duas vezes os

níveis de TNF- α , IL-6, MMP-9 e ICAM-1 e VCAM-1 (sendo as duas últimas moléculas de adesão celular).² No entanto, ainda é difícil distinguir se estes níveis são devidos ao queratocone em si ou ao uso de lentes de contacto. Um dos únicos a ter uma correlação positiva entre o queratocone e o uso de lentes de contacto e o “*eye rubbing*” é o MMP-13.² Os seus níveis estão aumentados na lágrima e estão também relacionados à gravidade do queratocone.

Estudos demonstram que o uso de lentes de contacto por duas horas diminui em 2 a 3% a densidade dos queratócitos na região anterior e posterior. Ocorre ainda edema da córnea mesmo que o uso da lente tenha sido por pouco tempo.³⁶ Isto sugere que o uso de lentes de contacto altera a natureza da córnea, tornando-a pró-inflamatória, o que induz a degradação da matriz. Estas alterações levam a perda ou redistribuição dos queratócitos, o que conduz ao desenvolvimento e/ou progressão do queratocone num indivíduo predisposto.

Atualmente, é ainda incerto se estas alterações são exacerbadas pelo uso de lentes de contacto ou se simplesmente são devidas à progressão da doença. O uso de lentes de contacto, especialmente as rígidas, continua sendo a opção não-cirúrgica para o tratamento do queratocone, promovendo uma correção ideal da visão e melhora da qualidade de vida.³⁷

G. Gravidez

A gravidez causa inúmeros efeitos sistémicos que afetam todos os tecidos, incluindo os olhos. Ocorrem a nível da córnea alguns efeitos fisiológicos, tais como a diminuição da sensibilidade da córnea e aumento do espessamento e curvatura. Ainda é altamente desconhecido o efeito que a gravidez tem sobre o queratocone, no entanto é conhecido que ocorrem durante a gravidez alterações hormonais que vão afetar negativamente a biomecânica da córnea, principalmente os níveis de estrogénio, sendo que recetores do estrogénio já estão identificados na córnea. Os níveis aumentados de estrogénio, causados pela gravidez por exemplo, causam desenvolvimento e/ou progressão de ectasia em córneas mais frágeis, uma vez que o estrogénio diminui a sua rigidez.

Tal como ocorre geralmente nos casos de queratocone, na gravidez as proteinases também desempenham um papel importante. Contribuem para a remodelação da matriz extracelular, necessária para o desenvolvimento folicular e ovulação, e contribui também

para o afrouxamento do colagénio no endométrio para implantação e relaxamento dos ossos pélvicos para o parto.³⁸ Para além disto, também foi detetado no soro sanguíneo um aumento dos níveis de metaloproteínases da matriz (MMP's) e uma diminuição dos níveis dos inibidores teciduais de MMP's (TIMP's). Isto mostra que o aumento das enzimas proteolíticas e a diminuição dos seus inibidores contribuem para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone. Outra molécula tão importante quanto o estrogénio é a relaxina. A relaxina estimula a síntese de enzimas degradantes do colagénio e de MMP's e diminui a síntese de TIMP's, contribuindo também para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone.

Uma outra hormona que pode contribuir para a diminuição da rigidez da córnea, para além do estrogénio, é o cortisol.³⁹ O cortisol nestes casos pode estar aumentado devido ao nível de stress relacionado com o trabalho de parto ou mesmo com a gravidez em si.

A progressão do queratocone é documentada pelas alterações na topografia, alteração no padrão da lente rígida e alterações na refração. Existem também casos de rejeição do enxerto após queratoplastia associados a gravidez.⁴⁰ Em estudos de caso, verificou-se que o agravamento do queratocone durante a gravidez pode ser temporário e pode resolver-se espontaneamente meses após o parto.

H. Obesidade

A obesidade é muito associada ao "*floppy eyelid syndrome*" e ao Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone, uma vez que a obesidade é um fator de risco importante para SAOS.

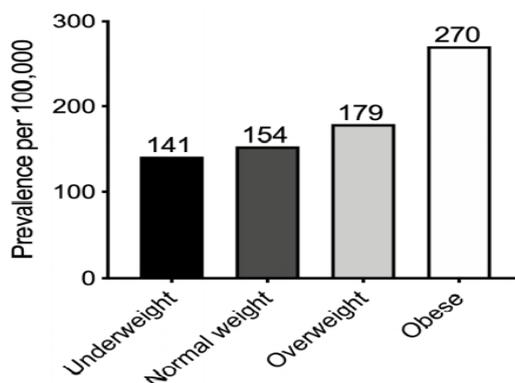
A fisiopatologia para o desenvolvimento do queratocone na população obesa ainda é incerta. A hipótese mais bem aceite é que a obesidade pode diminuir os níveis de elastina no tarso da pálpebra, tornando-a mais frágil. Assim, diminui a função da pálpebra em proteger a córnea durante o sono, por exemplo, e levará a trauma mecânico crónico. Ainda, nos doentes obesos (e também nos acometidos pelo "*floppy eyelid syndrome*") há um aumento dos níveis de leptina, que por sua vez regulam os MMP's.

Um estudo recente evidencia uma relação entre a obesidade e o queratocone independentemente da associação com o "*floppy eyelid syndrome*" e com o SAOS. Indivíduos que são obesos ou acima do peso têm mais chance de desenvolver queratocone, comparativamente com os indivíduos de peso normal. A prevalência do

queratocone em indivíduos obesos é de 270/100,000, em indivíduos acima do peso é de 179/100,00, em indivíduos de peso normal é de 154/100,000 e em indivíduos abaixo do peso é de 141/100, 000 (**gráfico 1**).⁴¹

A prevalência da obesidade em indivíduos que sofrem com SAOS é de 60 a 70% e em indivíduos com “*floppy eyelid syndrome*” é de 43 a 92%.⁴²

Em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC), este varia entre 29,9 e 31,2 kg/m².⁴²



(Elias, et al., 2020)

Gráfico 1: prevalência do queratocone de acordo com o índice de massa corporal.

É descrito que os casos de queratocone aumentaram na última década, provavelmente associados ao rápido e significativo aumento dos casos de obesidade. O questionamento que fica é se se apostar na perda de peso diminuirá os casos de queratocone.

I. Hormonas tiroideias

As flutuações hormonais afetam a córnea e podem estar associadas ao desenvolvimento e/ou progressão do queratocone. Igualmente, alterações da tiroide estão frequentemente associadas a oftalmopatias, como por exemplo a doença de Graves.

Um estudo realizado na Alemanha mostra uma prevalência de 13,6% de disfunção tiroideia nos doentes com queratocone (tendo sido incluídos 154 indivíduos com queratocone), comparativamente à população geral (2%).² Apesar de ser estatisticamente significativa, as disfunções tiroideias contribuem com apenas 4% dentre todas as causas do queratocone.

A idade média dos doentes com queratocone e com disfunção tiroideia é de 36,9 anos (varia dos 17 aos 66 anos).⁴³

A hormona tiroideia é um fator crucial para que se inicie a desidratação da córnea e para que haja o desenvolvimento da transparência durante o desenvolvimento embrionário. Uma vez que o estroma da córnea é maioritariamente constituído pelas fibras de colagénio, uma certa quantidade de tiroxina (T4) é necessária para que haja síntese de colagénio na córnea. Os recetores da T4 estão presentes na glândula lacrimal, o que explica o facto da T4 estar presente nas lágrimas. Portanto, o T4 pode contribuir para a fisiopatologia do queratocone através dos seus recetores.⁴⁴

Os níveis aumentados de tiroxina nas lágrimas, no humor aquoso e a presença de recetores da T4 nos queratócitos levam à uma maior probabilidade de haver disfunção tiroideia nos doentes com queratocone. O nível de tiroxina (T4) nas lágrimas é 3 a 4 vezes superior nos doentes com queratocone e com patologia tiroideia, comparativamente à população geral. Surpreendentemente, doentes com queratocone, mas sem patologia tiroideia apresentam esses mesmos valores. Isto sugere que a tiroxina tem um efeito fundamentalmente mais local do que sistémico.

Estudos realizados mostram uma correlação positiva entre as disfunções tiroideias e o queratocone, estando excluída a causa autoimune de disfunção tiroideia.⁴⁵ O queratocone parece estar mais associado aos doentes classificados com eutiroidismo do que hipotiroidismo. Cerca de metade dos indivíduos analisados foram classificados com eutiroidismo e um terço foi classificado como hipotiroidismo.⁴⁶ A associação entre o hipotiroidismo e o queratocone é rara mas pode ocorrer em situações específicas ou esporádicas, nomeadamente na gravidez ou na presença de alergia.

Por fim, o hipotiroidismo isoladamente pode ser considerado como um fator adjuvante para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone, mas não como um fator etiológico.

J. Educação e condições socioeconómicas

Apesar de ainda não existir um estudo que demostre claramente a relação entre o nível socioeconómico e o desenvolvimento do queratocone, é sugerido que um baixo nível educacional/socioeconómico está mais associado ao desenvolvimento do queratocone.

Crianças que vivem em ambientes mais carenciados estão automaticamente mais expostas aos poluentes do ar, a água e resíduos contaminados, que são situações que prejudicam a saúde. Como consequência, são crianças mais propensas a desenvolverem

asma, alergias, cancro, hiperatividade e obesidade. Condições estas todas associadas ao desenvolvimento do queratocone.

Um estudo realizado em 2015 mostra que o baixo nível socioeconómico é um preditor independente do queratocone. Ou seja, o nível socioeconómico é uma variável independente (o efeito deste fator sempre existe independentemente das outras variáveis).⁴⁷

Risk factors	Odds ratio	95% CI	p value
KC in relatives	7.09	3.69–13.64	<0.001
Eye rubbing	3.35	2.35–4.77	<0.001
Sun exposure	1.00	0.99–1.00	0.90
Itchy eyes	12.58	5.14–30.79	<0.001
Smoking	0.75	0.52–1.09	0.13
Education (low vs. high)	1.34	1.13–1.59	0.001

KC: keratoconus.

(Naderan, Shoar, Rezagholizadeh, Zolfaghari, & Naderan, 2015)

Tabela 6: na tabela está verifica-se que o odds-ratio é de 1,34, o que mostra uma correlação fraca ou independente entre o nível educacional e o queratocone.

K. Personalidade

Desde 1982, autores e oftalmologistas já referiam um comportamento único dos doentes com queratocone. Estudos foram feitos desde então com o objetivo de tentar traçar uma personalidade específica e que englobasse todos os doentes acometidos pelo queratocone.

A doenças oculares têm um grande impacto na vida dos doentes, especialmente por diminuir a acuidade visual (AV), tornando-os, na maioria das vezes, incapacitados de realizar as suas tarefas. Por exemplo, dados de um estudo apontam que devido ao queratocone, 1,4% mudaram de trabalho, 2,1% aposentaram-se e 11,5% foram demitidos.¹⁵

Os traços analisados na maioria das investigações foram depressão, paranoia e introversão. Concluiu-se que os homens tinham traços de esquizofrenia e psicastenia, enquanto que as mulheres tinham traços de depressão.⁴⁸ A depressão parece estar diretamente associada ao queratocone tanto em frequência quanto em intensidade. Fatores como a idade (principalmente se muito jovem) e a diminuição da AV mostram ser condições que afetam o status emocional do doente. Foi proposta a associação positiva

entre o queratocone e a esquizofrenia, em que o queratocone seria uma consequência da desregulação neuroimune e inflamatória. No entanto, não há evidência significativa e que suporte esta hipótese.²

É descrito que os doentes com queratocone têm uma personalidade geralmente “desconfiada”, “bizarra”, “passivo-agressivo”, “introvertida”, “hipomaníaca” e até mesmo “paranoica”. Para além destas características, doentes com queratocone têm um comportamento compulsivo e mostram-no através do intenso e frequente “*eye rubbing*”, que se torna um mecanismo de coping. Acredita-se que este comportamento compulsivo tenha outros fatores que o exacerbam, tais como o aparecimento da doença em idades jovens, o impacto significativo na qualidade de vida e divergência entre como o doente e o oftalmologista abordam o peso da doença. Estas características de personalidade destes doentes são, na verdade, influenciadas pela comunicação médico-doente, uma vez que a diminuição da AV pode ser subvalorizada pelos médicos. Os doentes com queratocone podem se encontrar insatisfeitos com a atenção/comunicação oferecida, por acreditarem não estar de acordo com o impacto que a doença tem na qualidade de vida. Por outro lado, os médicos podem subestimar o impacto que a doença tem na qualidade de vida, uma vez que a AV na escala de Snellen pode estar num nível moderado.⁴⁹

O desenvolvimento de mecanismos de coping associado a alguma falta de empatia por parte dos profissionais de saúde, acabam por dificultar a relação médico-doente e, sendo assim, os doentes com queratocone são vistos como doentes “difíceis” e menos cooperantes.²

Até a data de hoje, ainda não existe um traço de personalidade específico para os doentes com queratocone, estando estes doentes classificados apenas com um mecanismo de coping disfuncional/patológico.

L. “*Floppy eyelid syndrome*”

“*Floppy eyelid syndrome*” é definida como uma hiperlaxidez da pálpebra, associada a hiperémia conjuntival. É caracterizada por um tarso fino e que se assemelha a uma borracha e por isso é facilmente evertido. Esta hiperlaxidez ocorre devido a uma alteração na estrutura da pele palpebral, no tônus muscular e pode ainda estar associado uma alteração do tecido conjuntivo, o que leva a disrupção da interface entre a pálpebra e a

conjuntiva bulbar.⁵⁰ É frequentemente associada a outras patologias oculares (glaucoma, por exemplo) e sistémicas (SAOS e obesidade).

A relação entre “*floppy eyelid syndrome*” e queratocone é descrita desde 1982 e é bem conhecida a associação entre estas duas condições. Nos doentes com queratocone, verificam-se níveis anormais de fibras de oxitalan (fibra semelhante a elastina e encontrada nos tecidos submetidos a grandes forças de tração), também aumentados nas pálpebras dos doentes com “*floppy eyelid syndrome*”, o que sugere uma fisiopatologia comum entre ambas as doenças. Para além disto, verificou-se um aumento significativo de metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9) em ambas as condições (e ainda um aumento de MMP-7 no “*floppy eyelid syndrome*”). Pelo facto de haver uma hiperlaxidez e eversão da pálpebra, o “*floppy eyelid syndrome*” está intimamente ligado a xeroftalmia e ao “*eye rubbing*”, o que explica o mecanismo de trauma.²

A prevalência da hiperlaxidez da pálpebra nos doentes com queratocone é de 71,8% (38 de 49 doentes avaliados), com um odds-ratio de 9,637 e $p < 0,001$, o que mostra forte correlação entre queratocone e “*floppy eyelid syndrome*”.⁵¹

Apesar de ser evidente a correlação entre o “*floppy eyelid syndrome*” e o queratocone, os mecanismos para que o este contribua para o desenvolvimento do queratocone ainda é algo incerto.

M. Hábitos tabágicos

O uso do cigarro, em vários estudos, parece estar negativamente associado, enquanto que em outros estudos sequer existe esta relação. No entanto, em um estudo com 180 doentes verificou-se uma incidência menor do queratocone nos doentes fumadores, o que sugere que o tabaco confere um fator protetor à biomecânica da córnea no desenvolvimento e/ou progressão do queratocone.⁵²

Esta hipótese é sustentada por estudos que demonstram que constituintes do fumo do cigarro, tais como o nitrito, o óxido de nitrogénio e o formaldeído, promovem cross-linking de colagénio na córnea e aumenta a resistência da mesma em relação às collagenases.

Obviamente que o cigarro não é recomendado devido aos danos que causa, apesar de parecer, neste caso, conferir um efeito protetor.

Finalmente, em relação aos fatores de risco ambientais, a exposição aos raios solares, género, personalidade e hábitos tabágicos são os menos associados ao queratocone. Já os mais associados são o “*eye rubbing*” e doenças alérgicas, principalmente a asma.

IV.2) Fatores de risco demográficos

Os fatores de risco demográficos para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone incluem a etnicidade e a condição genéticas, que abrange a consanguinidade e os genes. Para além da importância que os fatores ambientais têm no desenvolvimento e/ou progressão do queratocone, a etnicidade e a consanguinidade são igualmente importantes e, para além disto, explicam a variedade da doença.

A. Etnicidade

Antigamente assumia-se que o queratocone afeta de igual forma todas as raças. No entanto, vários estudos evidenciam diferenças na prevalência entre as várias etnias.

O primeiro estudo foi realizado no Reino Unido, onde foram analisados dois grupos: os asiáticos (indianos, paquistaneses e originários de Bangladesh) e os ingleses. Desse estudo foi apurado que os asiáticos têm a prevalência do queratocone 4,4 vezes mais do que os caucasianos.¹ A prevalência do queratocone nos asiáticos é de 19,6/100, 000 e 4,5/100,000 nos caucasianos, o que dá um rácio de 4,4:1.

A idade do diagnóstico nos asiáticos é também mais precoce ($22,3 \pm 6,5$ anos), comparativamente aos indivíduos caucasianos ($26,5 \pm 8,5$ anos).⁵³ Ainda, verificou-se que a doença tem apresentação mais severa nos asiáticos e que, possivelmente, tem uma progressão mais rápida, o que conduz a um tratamento mais “agressivo” (enxerto da córnea), numa idade precoce. Outros fatores ambientais também estão envolvidos: a atopia. Estudos apontam que a incidência de atopia nos asiáticos é menor comparativamente aos caucasianos, 52% e 22%, respetivamente. Isto sugere que existem diferentes causas etiológicas entre os grupos étnicos.²⁴ Apesar de existirem muitos estudos envolvendo os asiáticos, ainda não é clara a razão pela qual a prevalência do queratocone é maior neles. Comparando ainda a raça caucasiana à raça negra e aos indivíduos latinos, verificou-se que a prevalência do queratocone nestes grupos é maior do que os caucasianos com 57% (com odds-ratio de 1,57) e 43% (com odds-ratio de 1,43), respetivamente.⁵⁴

As diferenças na prevalência do queratocone e a idade do desenvolvimento entre os grupos étnicos sugere que a genética tem um papel de extrema importância na patogênese do queratocone.

B. Genes

O facto de ter um familiar do primeiro grau com queratocone continua a ser o fator de risco mais importante e significativo para o desenvolvimento da doença.⁵⁵ Vários estudos demonstram que existem antecedentes familiares do queratocone em 10 a 25% dos doentes. A maioria dos casos em que existe história de queratocone é de transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta. Por outro lado, existem alguns casos de transmissão autossómica recessiva, principalmente nas famílias consanguíneas.⁵⁶

Estudos feitos em gêmeos apoia a etiologia genética do queratocone. Num estudo foram analisados dezoito pares de gêmeos (treze gêmeos monozigóticos e cinco dizigóticos), onde todos os gêmeos monozigóticos e quatro gêmeos dizigóticos foram concordantes para queratocone.⁵⁶ Este mesmo estudo conclui que a concordância é maior nos gêmeos monozigóticos comparativamente aos dizigóticos.

O queratocone é uma doença genética complexa e heterogénea e está ligada a mais de vinte síndromes genéticas, tais como Síndrome de Down, Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehlers-Danlos (coincidentemente todos que afetam o tecido conjuntivo). Por ter etiologia altamente complexa, os estudos de linkage e identificação de genes candidatos é ainda algo difícil. Os estudos de linkage identificaram até a data de hoje mais de dezanove locus/cromossomas que aparentemente estão associados ao queratocone, incluindo microRNA 184, DOCK 9 (*“dedicator of cytokinesis 9”*) e LOX (*“collagen crosslinking lysyl oxidase”*).² No entanto, ainda é pouco esclarecedor a importância fisiológica destes genes.

Foi realizado um estudo para identificação de genes candidatos e destes, dois têm uma maior associação com o queratocone: VSX1 (*“visual system homeobox 1”*) e SOD1 (*“superoxide desmutase 1”*). O VSX1 foi sugerido, uma vez que está associado a distrofia polimórfica posterior da córnea. Contudo, existem controvérsias desta relação, já que evidências apontam que este não contribui para o desenvolvimento do queratocone.² Já o SOD1, localizado no cromossoma 21, é proposto como gene candidato uma vez que existe alguma relação entre o queratocone e o Síndrome de Down (trissomia 21).

Method (Reference)	Gene name	Position	Variant (s)	Location	Gene Function/Phenotype
GWLS/LD, FM, S/MA, TG (Bykhovskaya et al., 2012; Hatanian-Lagrosoli et al., 2015; Dudakova et al., 2015; Zhang et al., 2015; Bykhovskaya et al., 2016; Gadelha et al., 2020; Xu et al., 2020)	LOX	5q23.2	rs10519694	Intron	Lysyl oxidase, participates in collagen cross-linking
			rs2956540		
GWLS/FM, GWAS/MA, WES (Li et al., 2013; Lu et al., 2013; Rong et al., 2017; Iglesias et al., 2018; Liu et al., 2019; Xu et al., 2020)	COL5A1	9q34.2-.3	rs1536482	5' near gene	Collagen type V, alpha-1 chain; variants are associated with population variation in CCT
			rs7044529	Intron	
GWLS/FM (Li et al., 2013)	CAST	5q15	rs41407546	Misense	Calpain/calpastatin participates in proteolytic degradation
GWAS, TG (Li et al., 2012; Bae et al., 2013; Liskova et al., 2017)	RAB3GAP1	2q21.3	rs4954218	5' near gene	Regulates exocytosis; mutations are associated with ocular diseases
GWAS, TG (Bundon et al., 2011; Sahebjada et al., 2014; Dudakova et al., 2015)	HGF	7q21.1	rs6730157	Promoter	Involved in corneal wound healing; decreased serum levels in KC patients carrying minor allele
GWAS, MA (Lu et al., 2013; Rong et al., 2017; Iglesias et al., 2018; Simcoe et al., 2020)	FNDC3B	3q26.31	rs4894535	Intron	Fibronectin extracellular matrix protein; variants are associated with population variation in CCT, CH, CRF
GWAS, MA, TG (Lu et al., 2013; Gao et al., 2016; Liskova et al., 2017; Rong et al., 2017; Iglesias et al., 2018; Simcoe et al., 2020)	FOXP1	13q14.1	rs2721051	3' near gene	Transcription factor; variants are associated with population variation in CCT, CH, CRF
GWAS, TG (McComish et al., 2020; Zhang et al., 2020)	PNPLA2	11p15.5	rs61876744	Intron	Catalyzes the initial step in triglyceride hydrolysis
GWAS, TG (McComish et al., 2020; Zhang et al., 2020)	MAML2	11q21	rs10831500	Intron	Transcriptional factor
S (Guan et al., 2012; Bykhovskaya et al., 2016)	TGFBI	5q31.1	Multiple rare variants	Exon	Transforming growth factor beta induced, involved in corneal dystrophies
GWLS/GWAS/S (Czragala et al., 2012)	DOC2B	13q32.3	c.2262A > C	Misense	Guanine nucleotide exchange factor
GWAS/TG (Lu et al., 2013; Sahebjada et al., 2013; Hao et al., 2015; Liskova et al., 2017; Wang et al., 2018; Simcoe et al., 2020)	MPDZ/NF1B	9p23	p.Gln754His	Intergenic	Intergenic region involved in genetic regulation of CCT, CH, CRF
GWAS (Caellas-Parida et al., 2015)	WNT10A	2q35	rs12190810	Misense	Member of WNT gene family of secreted signalling proteins
S (Lechner et al., 2013; Mazzotta et al., 2014)	ZEB1	10p11.2	c.1920G > T	Misense	Zinc finger transcription factor
S (Udar et al., 2006; Gadelha et al., 2020)	SOD1	21q22.1	Multiple SNVs, deletion	Intron	Superoxide dismutase 1, cytoplasmic antioxidant enzyme
GWAS, MA (Li et al., 2012; Rong et al., 2017)	IMBP2L	7q31.1	rs752219	Intron	Inner mitochondrial membrane peptidase subunit 2
S (Stabue-Silili et al., 2009)	COL4A3	2q36.3	Multiple SNVs	Misense	Collagen type IV, alpha-3 chain, structural part of corneal membranes
S (Stabue-Silili et al., 2009; Saravani et al., 2015); MA (Rong et al., 2017)	COL4A4	2q36.3	Multiple SNVs	Misense	Collagen type IV, alpha-4 chain, structural part of corneal membranes
S (Gloss et al., 2002; Tang et al., 2008; Tamwar et al., 2010; Saee-Rad et al., 2011; Jeoung et al., 2012)	VSX1	20p11.2	Multiple SNVs	Misense, silent, intron	Visual system homeobox 1, transcription factor
S (Bykhovskaya et al., 2017)	TSC1	9q34	rs751398082	Misense	Hamartin, regulates cell growth and proliferation
TG, S (Nowak et al., 2013; Wang et al., 2013; Wang et al., 2016)	IL1A	2q13	rs2071376	Intron	Interleukin 1alpha, cytokine
S (Xu et al., 2020)	TIMP3	22q12.3	c.476 C > T	Misense	Tissue inhibitor of metalloproteinases
TG, S (Kim et al., 2008; Mikami et al., 2013; Wang et al., 2016)	IL1B	2q13	rs1143627	Promoter	Interleukin 1beta, cytokine
GWAS/TG/S/TA (Sahebjada et al., 2013; Davidsson et al., 2015; Rong et al., 2017; Yu et al., 2017; Simcoe et al., 2020)	ZNF469	16q24.2	rs9938149	3' near gene	Transcription factor, regulates corneal collagen structure and synthesis, involved in genetic regulation of CCT, CH, CRF
GWLS, LD, FM, S (Khaled et al., 2019)	PP1P5K2	5q21.2	Multiple rare variants	Exons	Kinase/Phosphatase involved in normal corneal function, defects lead to pathological corneal thinning in mouse model of KC
			c.1255 T > G		
			S419A		
			c.2528 A > G		
			N843S		

GWLS - genome wide linkage study, GWAS - genome wide association study, LD - Linkage Disequilibrium, FM - fine mapping, S - Sequencing, TG - Targeted Genotyping, MA - meta-analysis, SNV - Single Nucleotide Variant.

(Bykhovskaya & Rabinowitz, 2020)

Tabela 7: genes identificados com associação ao queratocone.

Finalmente, a genética no desenvolvimento do queratocone ainda é pouco compreendida apesar de já ser descrito e bem conhecido a sua importância.

C. Consanguinidade

A consanguinidade está associada a várias condições como a mortalidade infantil, surdez, cardiopatias, anemia das células falciformes, hidrocefalia, esclerose múltipla, polidactilia, fendas faciais, tuberculose e hepatite B, parto pré-termo e deficiência física e mental.

A associação entre queratocone e consanguinidade é investigada e descrita há muito tempo. Países como a Palestina, o Irão, a Índia, Israel e Líbano, que têm altas taxas de prevalência do queratocone, têm uma tradição marcada de casamento entre familiares, especialmente nas suas comunidades islâmicas.⁵⁷ Para sustentar este facto, foi evidenciado que uma família paquistanesa em quatrocentas famílias, e com fortes tradições de consanguinidade, apresentou queratocone comparativamente a uma família caucasiana em trinta mil famílias, estando ambos os grupos na Inglaterra.¹ No Paquistão

cerca de 60% dos casamentos são consanguíneos e 80% destes são entre primos do primeiro grau. Na verdade, praticamente todos os países que têm altas taxas de queratocone têm fortes tradições de consanguinidade.

Existe evidência de que filhos de pais consanguíneos têm quatro vezes mais o risco de vir a desenvolver queratocone, e este risco é maior em filhos em que os pais são primos do primeiro grau comparativamente aos filhos de pais primos do segundo grau. Se os pais forem primos do primeiro grau, existe a chance de ambos serem portadores do alelo mutado, que leva à ectasia da córnea. Este facto explica a razão das transmissões autossómicas recessivas estarem mais associadas a consanguinidade. Ainda, quanto mais geneticamente distantes forem os pais, a chance dos filhos desenvolverem queratocone será basicamente semelhante à população geral.⁵⁷

Foi realizado um estudo envolvendo uma família asquenaze (judaicos), com fortes tradições de consanguinidade, em que dos dez indivíduos observados, quatro já tinham manifestações do queratocone e todos os quatro eram portadores da mutação de D114E do gene VSX1, importante para o desenvolvimento da córnea.⁵⁷

O odds-ratio para a associação entre o queratocone e a consanguinidade (primos do primeiro ou do segundo grau) é de 3,96, o que mostra uma clara correlação positiva.⁵⁷

É irrefutável o papel genético da consanguinidade na patogénese do queratocone e é o principal fator para diferenças de prevalência nos grupos étnicos. No entanto, pode ainda ser necessário que os fatores ambientais sirvam de *trigger*.

V) Comorbilidades

O queratocone é frequentemente associado a outras condições, principalmente àquelas que afetam o tecido conjuntivo, como é o caso do Síndrome de Ehlers-Danlos e prolapso da válvula mitral. Está também associado a outras diversas condições como pode-se observar na **tabela 8**.

As válvulas cardíacas, tal como a córnea, são constituídas por colagénio do tipo I e V, e ainda por uma pequena quantidade de colagénio do tipo III. A semelhança na patogénese (degeneração das fibras de colagénio) permitiu a associação de ambas condições.⁵⁸ O prolapso da válvula mitral, frequentemente associado ao queratocone, aparece 41,6% dos

casos dos doentes com queratocone e com odds-ratio de 7,06, mostrando a clara correlação positiva entre ambos.

Como mencionado previamente, o “*floppy eye syndrome*” é frequentemente associado ao queratocone, tanto que é um fator de risco importante, visto que têm semelhanças na fisiopatologia. Também está associado a queratoconjuntivite vernal.

Pelo facto de afetar o tecido conjuntivo, o Síndrome de Marfan é muitas vezes associado ao queratocone. No entanto, nenhum estudo conseguiu, até o presente momento, evidenciar esta relação.⁵⁹

Uma outra condição frequentemente associada ao queratocone é a Síndrome de Tourette. Dado que esta síndrome é caracterizada por movimentos involuntários e repetitivos, o “*eye rubbing*”, pestanejar com muita frequência e o blefarospasmo podem ser considerados como fatores de risco e são até sinais precoces da síndrome.⁶⁰ Isto pode levar a autoindução do queratocone e, se muito grave, a hidrópsia.

A obesidade é um forte fator de risco não só para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone, mas também para a SAOS e, conseqüentemente para o aumento da morbidade e mortalidade. A obesidade é muito mais frequente nos doentes com queratocone (afeta 52% destes) comparativamente à população geral.⁷ A obesidade está também frequentemente associada ao Síndrome de Down, o que acresce mais um fator para o desenvolvimento do queratocone.

O Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é também frequentemente associado ao queratocone uma vez que são doentes, na maioria dos casos, obesos e a obesidade em si já é um fator de risco para SAOS. É demonstrado que doentes com SAOS têm níveis aumentados de MMP-9 e proteína C-reativa na corrente sanguínea. O SAOS afeta 24% dos doentes com queratocone e a sua prevalência nestes é de vinte vezes mais comparativamente à população geral⁷ e o odds-ratio é de 1,841.⁶¹

Em relação ao Síndrome de Down, para além da mutação do gene SOD1, encontrado no cromossoma 21, que em si pode contribuir para o desenvolvimento do queratocone, indivíduos com esta síndrome aparentam ter córneas mais acentuadas, protusas e mais finas comparativamente à população geral. O queratocone foi detetado em 21 a 70% dos indivíduos com Síndrome de Down.⁷

Diabetes Mellitus (DM) parece estar também associada, no entanto, estudos apontam que confere um fator protetor ao queratocone. Tal ocorre porque a DM promove a glicosilação não-enzimática, o que aumenta o cross-linking das proteínas.

Existem também outras condições associadas ao queratocone que não as sistémicas. Catarata, distrofia granular do tipo II e distrofia de Fuchs (doença de transmissão autossómica dominante que afeta a membrana de Descemet e leva a apoptose de células presentes na membrana, que por sua vez leva a edema e opacidade da córnea).

CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	Ehlers-Danlos syndrome [54] Osteogenesis imperfecta [55] Nail-patella syndrome Pseudoxanthoma elasticum [56] Joint hypermobility [57] Mitral valve prolapse [35,37,58] Congenital hip dysplasia [59] Floppy eyelid syndrome [60-62]
PSYCHIATRIC DISEASES	Tourette syndrome [42]
METABOLIC DISEASES	Obesity and obstructive sleep apnea [44,63]
COMPLEX GENETIC SYNDROMES	Down syndrome [50,64] Noonan syndrome [65] Apert syndrome [66] Crouzon syndrome [67] Turner syndrome [68] Bardet Biedl syndrome [69]
OCULAR DISEASES	Pigmentary retinopathy [70,71] Leber congenital amaurosis [56] Retinitis pigmentosa [72] Vernal keratoconjunctivitis [73] Cataract [74] Avellino dystrophy [75] Granular dystrophy [76] Fuchs endothelial dystrophy [51]
OTHER ASSOCIATIONS	Icthyosis, Neurofibromatosis, Xeroderma pigmentosum, Neurocutaneous angiomatosis [77]

(Ferrari & Rama, 2020)

Tabela 8: condições associadas a queratocone.

As comorbilidades associadas ao queratocone parecem estar ligadas à sua etiofisiopatologia, especialmente as doenças do tecido conjuntivo, “*eye rubbing*”, obesidade e doenças atópicas. Na maioria das vezes, muitas destas características encontram-se numa mesma síndrome, como por exemplo, obesidade, SAOS e Síndrome de Down.

VI) Apresentação clínica

É certo que a apresentação clínica do queratocone depende da gravidade da doença. Nos estadios iniciais, também chamado de estadio subclínico, o queratocone pode não apresentar sintomas, facto que pode passar despercebido tanto pelo doente como pelo médico, a não ser que se utilizem meios de diagnóstico mais específicos, como por

exemplo topografia corneal.³ Com o avançar do tempo, o doente experimenta uma diminuição da acuidade visual (AV).

Uma vez que o queratocone é uma doença silenciosa nos estadios iniciais, deve-se suspeitar da doença quando é difícil atingir astigmatismo “*against-the-rule*” (o eixo negativo está a 90 ou o eixo positivo a 180).

Os sinais que fazem aumentar a suspeita de queratocone são: sombra tipo tesoura, adelgaçamento da córnea, ectasia, anel de Fleischer, estrias de Vogt, presença acentuada de nervos na córnea, opacidade e cicatrizes.

Se durante a retinoscopia perceber-se uma sombra tipo tesoura, pode sugerir o desenvolvimento de astigmatismo irregular. Durante a retinoscopia ainda é possível estimar a localização do ápex do cone e o seu diâmetro. A queratometria pode ser normal ou então evidenciar alguma leitura irregular.

A preceder a ectasia, é comum o sinal de adelgaçamento da córnea, onde a parte mais fina está fora do eixo central da córnea. Nos casos moderados e avançados da doença, é comum aparecer o anel de Fleischer, um anel ou círculo de hemossiderina, frequentemente visto na base do cone. Uma característica muito comum são as estrias de Vogt (**figura 1**), que são linhas muito delicadas e lineares que aparecem por compressão da membrana de Descemet.

O aumento da presença de nervos da córnea e a observação de opacidades superficiais e profundas podem estar presentes de acordo com a gravidade do quadro. A maioria dos doentes que fazem uso de lentes de contacto acabam por desenvolver cicatrizes na córnea (**figura 2**).

Nos estadios mais avançados é possível verificar-se o sinal de Munson, uma deformação em V da pálpebra inferior quando esta é puxada para baixo (**figura 3**), e o sinal de Rizzuti, que é evidente à exposição luminosa, fazendo com que se observe uma reflexão junto da porção nasal.

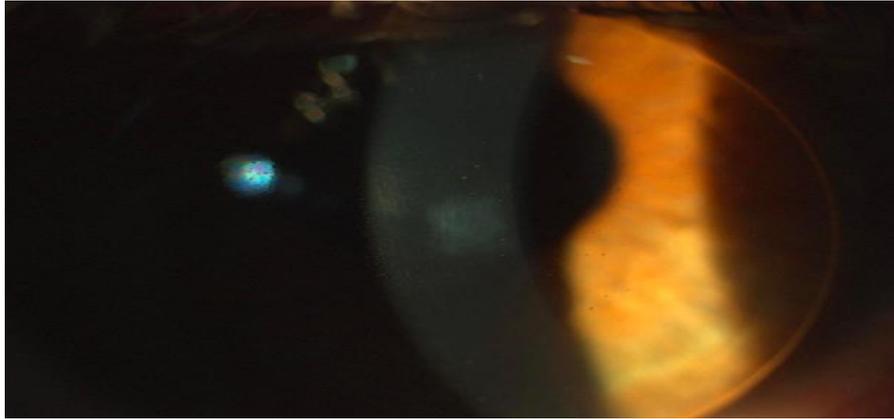


Figura 1: estrias de Vogt.

(Romero-Jiménez, 2010)

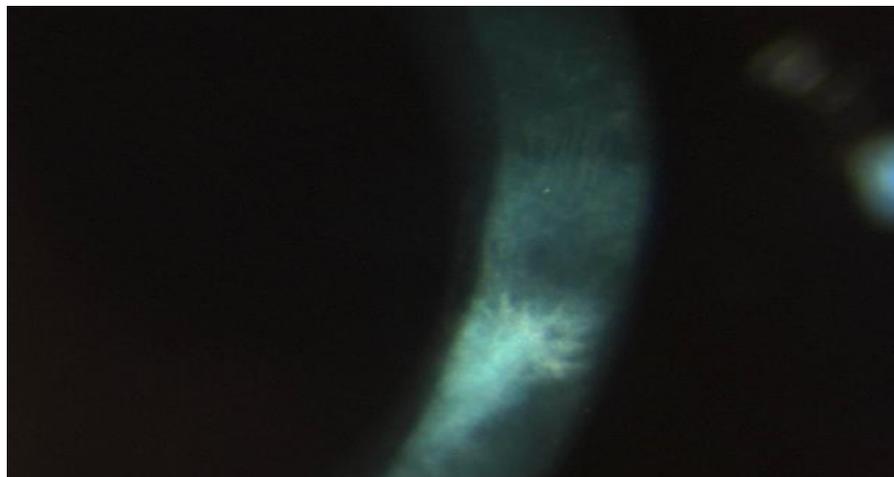


Figura 2: cicatrizes na córnea por uso de lentes.

(Romero-Jiménez, 2010)



Figura 3: sinal de Munson.

(Pinheiro, s.d.)

VII) Diagnóstico

Deve-se suspeitar de queratocone em qualquer doente que se apresente com astigmatismo irregular significativo, principalmente se piora com o tempo. Nos estádios iniciais ocorrem alterações metabólicas que levam à instabilidade biomecânica e ao estiramento dos tecidos da córnea e, com o passar do tempo, perda tecidual. Para além disto, ocorre também perda da relação entre a curvatura anterior e a posterior da córnea. Estas alterações culminam em características específicas do queratocone: adelgaçamento progressivo da córnea e protusão da mesma.

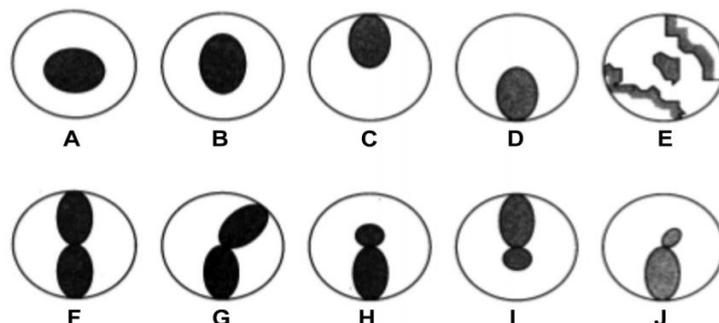
Existem vários métodos que auxiliam no diagnóstico do queratocone, dentre os quais a topografia da córnea, a tomografia da córnea, os índices do queratocone, o método de Belin Ambrosio, a biomecânica, a paquimetria corneal e o mapa de Holladay.¹³

A. Topografia da córnea

Uma córnea normal tem a superfície esférica, com um diâmetro maior do que a distância entre os polos superior e inferior.

Astigmatismo > 5 dioptrias (D) e/ou valores de queratometria (K1 ou K2) $> 48D$, valor máximo de queratometria $> 49D$, espessamento central da córnea $< 470\mu\text{m}$ e esfericidade da córnea $> -0,50\mu\text{m}$, são parâmetros topográficos que devem levantar a suspeita de queratocone. Uma topografia que aponta um alto grau de astigmatismo ou um padrão de banda assimétrico sugere a presença de queratocone.

Irregularidades da córnea ou desvios no padrão simétrico de banda (os chamados “*bow-tie*”, que se assemelham às gravatas em borboleta) são detetados pela topografia e suas formas são descritas como redondas, ovais, acentuação superior, acentuação inferior, irregular, acentuação inferior do padrão de banda assimétrico, acentuação superior do padrão de banda assimétrico, e são estes os modelos que estão associados ao desenvolvimento de doenças ectásicas (**figura 4**).



(Tur, MacGregor, Jayaswal, O'Brart, & Maycock, 2017)

Figura 4: diferentes padrões do astigmatismo. Por exemplo, o “A” é redondo, o “B” é oval, o “C” é a acentuação superior, o “D” é acentuação inferior, o “E” é irregular, o “F” é padrão de banda simétrico, o “G” é padrão de banda simétrico desviado”, o “H” é o padrão assimétrico de banda com acentuação inferior, o “I” é o padrão de banda assimétrico com acentuação superior e o “J” é o padrão de banda assimétrico desviado.¹³

Existe um risco significativo para o desenvolvimento de ectasia se o valor do polo superior $\geq 2,5D$ comparativamente ao polo inferior ou se o polo inferior tem $\geq 1,5D$ comparativamente ao polo superior.

A estrutura cônica do queratocone pode ser classificado de três formas: em bico, oval e queratoglobos. A forma em bico é caracterizada por ter um diâmetro $\leq 5\text{mm}$, ter a forma redonda e ser central, paracentral ou encontrar-se na porção infero-nasal da córnea. A forma ovalada tem um diâmetro $> 5\text{mm}$ e está localizada na região periférica (comumente no quadrante inferotemporal da córnea) ou paracentral. Já o queratoglobos envolve 75% da córnea.

B. Tomografia da córnea

Este é um método de diagnóstico que permite a detecção precoce da ectasia da córnea, já que permite uma avaliação detalhada quantitativamente das superfícies anterior e posterior da córnea.¹³ É um método essencial para avaliação da superfície posterior da córnea, uma vez que permite detectar precocemente os sinais de ectasia e adelgaçamento do estroma, que são tipicamente as características precocemente detetadas.

Existe um adelgaçamento epitelial ao redor da córnea envolto por um anel de espessamento epitelial. A ausência deste padrão demonstra que esta alteração na topografia não é devida ao queratocone, no entanto, como mecanismo de compensação desta alteração, o epitélio pode encobrir a presença de uma possível formação de cone nos estádios iniciais de queratocone.

Numa fase mais avançada do queratocone, é característico observar-se um aumento na angulação de ambas as superfícies da córnea, superfícies anterior e posterior.

C. Índices do queratocone

Os índices de queratocone são importantes porque permitem a fácil distinção entre o queratocone e a córnea normal, uma vez que existem diferenças no valor K central, no índice inferior-superior, no índice de KISA e no índice de predição do queratocone.¹³

O valor de K central é calculado pela média das dioptrias nos anéis 2-4 do disco de plácido.

Já o índice inferior-superior constitui a diferença entre as dioptrias em determinados pontos na córnea inferior comparativamente aos pontos correspondentes na córnea superior.

O índice de KISA é derivado de outros quatro índices: o índice inferior-superior, o índice de astigmatismo (uma medição do astigmatismo regular da córnea) e o índice de desvio axial radial, que significa o astigmatismo irregular presente no queratoconus. Este índice é calculado da seguinte forma:

$$\text{KISA} = (\text{valor de K central}) \times (\text{índice inferior-superior}) \times (\text{índice de astigmatismo}) \times (\text{STRAX}) \times 100/300$$

Apesar de todas estas formas de conseguir o índice de queratocone, ainda é difícil detetar o queratocone até que haja uma deformidade.

D. Biomecânica da córnea

A biomecânica da córnea engloba a histerese da córnea e o fator de resistência da córnea. A histerese da córnea significa a diferença de pressões entre o primeiro e segundo ponto de aplanção, enquanto que o fator de resistência da córnea está associado a propriedades elásticas da córnea e é calculado através de uma equação linear.¹³

Doentes acometidos pelo queratocone têm significativamente um menor espessamento central da córnea, histerese da córnea e fator de resistência da córnea. Esta hipótese é sustentada devido à consequência da distorção e alteração das camadas da matriz do estroma, que por estarem alteradas já não seguem o padrão fisiológico e por isso há regiões onde as fibras de colagénio estão altamente bem alinhadas, enquanto que noutras regiões tal não ocorre.

E. Modelo de Belin Ambrosio

O principal objetivo deste modelo é permitir a rápida e precoce detecção de doença ectásica. É usada uma combinação de tomografia corneal e um exame detalhado da superfície posterior da córnea. Portanto, com este método, é possível um diagnóstico e tratamento precoce, o que conduz a melhores resultados.¹³

As zonas a amarelo indicam uma córnea suspeita (aceita-se pelo menos 1,6 desvio-padrão da média e uma elevação na superfície posterior com +15 no ponto mais fino confirma a suspeita, uma vez que isto apenas se observa em 1% das córneas saudáveis). As zonas a vermelho indicam uma córnea anormal (aceita-se pelo menos 2,6 desvio-padrão da média) e as zonas esverdeadas apontam para uma córnea saudável (figura 5).

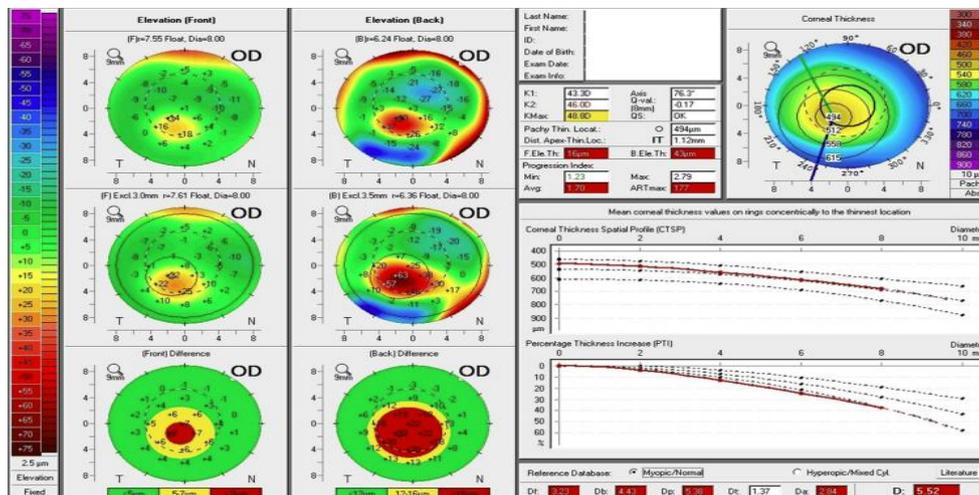


Figura 5

(Tur, MacGregor, Jayaswal, O'Brart, & Maycock, 2017)

VIII) Manejo e tratamento

O manejo e o tratamento de escolha para o queratocone depende do grau de severidade do quadro. Geralmente, nos casos insipientes, utilizam-se os óculos, nos casos moderados são utilizados lentes de contacto e nos casos severos, o doente é submetido a queratoplastia.

O tratamento não-cirúrgico da ectasia visa descontinuar a progressão da doença e inclui medidas para evicção do hábito de “*eye rubbing*” e o uso de antialérgicos tópicos e lubrificantes com o objetivo de diminuir o prurido e aumentar o conforto ocular.

Os métodos que visam aumentar a acuidade visual e o conforto ocular são vários e o seu uso depende, novamente, do grau de severidade do quadro. Podem ser utilizados os óculos, as lentes de contacto gelatinosas, rígidas ou híbridas. Após esgotadas estas opções, existem as opções cirúrgicas: segmentos em anel da córnea intraestromal, queratoplastia penetrante e queratoplastia profunda anterior.²

Existe um algoritmo de cinco passos recentemente desenhado para o manejo e tratamento do queratocone. O primeiro passo é conhecer o contexto demográfico (etnicidade e genética) do doente; o segundo passo é a utilização de óculos ou lentes de contacto; o terceiro passo a realização de cross-linking do colagénio; e por último, a opção cirúrgica.⁶²

A. Óculos

Estes são tidos como opção de tratamento apenas nos casos iniciais/leigos de queratocone. Com a progressão da doença, ocorre o desenvolvimento do astigmatismo irregular e, a partir desta altura, uma adequada acuidade visual não é atingida com este tipo de correção.

B. Lentes de contacto

Desde a primeira vez em que foi descrita o sucesso das lentes de contacto como opção terapêutica, em 1888, nos casos ligeiros a moderados de queratocone, até os dias de hoje têm uma grande importância.³

Num período de 30 anos, um estudo analisou 518 doentes com queratocone e que usam lentes de contacto e constatou-se que esta opção terapêutica atrasou em aproximadamente 99% as chances de realizar-se um tratamento cirúrgico. As lentes de contacto podem ser constituídas a base de hidrogel, hidrogel de silicone, permeável a gás e híbrida. Dentre todas as opções, as lentes de contacto permeáveis a gás são as mais comumente utilizadas, uma vez que o alto grau de astigmatismo irregular não pode ser corrigido com os outros tipos de lentes de contacto. No entanto, casos mais ligeiros ou estadios iniciais do queratocone podem ser corrigidos com lentes de contacto do tipo hidrogel.

Sendo mais comumente utilizada a lente de contacto permeável a gás, existem três estratégias de encaixar estas lentes: “*apical clearance*”, “*apical touch*” e “*three-point touch*”. A estratégia mais comum é o “*three-point touch*” em que a lente está é suportada

por vários pontos na córnea, estando mais fortemente amparada na região paracentral da córnea.³ Esta técnica está associada a melhoria substancial na acuidade visual.

As lentes do tipo híbrida, como por exemplo, *SoftPerm*, *Solotica* e *Synergeyes*, estão também associadas ao sucesso relativo do manejo do queratocone. No entanto, têm desvantagens como o custo muito elevado e geralmente não melhoram a acuidade visual embora sejam mais confortáveis quando lentes de contacto semirrígidas.

C. Cirurgia

A queratoplastia é a opção cirúrgica utilizada nos casos de queratocone que não são passíveis de serem tratados com o uso de lentes de contacto. Esta técnica consiste na substituição do tecido corneano alterado por um tecido corneano transparente. Contudo, os números da queratoplastia têm vindo a diminuir a nível mundial, uma vez que o tratamento com cross-linking (largamente difundido nos últimos 20 anos) estabiliza a progressão da doença. Um estudo recente fez o seguimento dos doentes com queratocone por oito anos e foi evidenciado que apenas 12% de 1065 doentes tiveram a necessidade de serem submetidos a queratoplastia.³

Os fatores de risco que aumentam as chances de o doente vir a ser submetido a queratoplastia são a presença de cicatriz na córnea, acuidade visual pior do que 20/40 mesmo com uso de lentes de contacto, angulação da córnea >55D, astigmatismo da córnea >10D, idade precoce do aparecimento da doença e intolerância ao uso das lentes de contacto.

A queratoplastia penetrante tem vindo a ser substituída pela queratoplastia lamelar profunda. Esta técnica consiste na remoção das camadas superficiais da córnea e substituição por um tecido saudável do doador. No entanto, doentes submetidos a queratoplastia tem mais probabilidade de atingir uma acuidade visual de 20/20 comparativamente àqueles submetidos a queratoplastia lamelar profunda. Por outro lado, doentes submetidos a queratoplastia têm mais risco de perda de células endoteliais e de rejeição do enxerto, comparativamente àqueles submetidos a queratoplastia lamelar profunda.³



(Shetty, et al., 2015)

Figura 6: pré e pós-operatório de um doente submetido a queratoplastia.

O cross-linking da córnea é uma estratégia que visa aumentar a rigidez da córnea e a estabilidade biomecânica. A técnica consiste em remover o epitélio da córnea em 6-7 mm de diâmetro da zona central, seguida de aplicação de uma solução de 0,1% de riboflavina e radiação com luz UV-A a 370 nm na córnea. A luz UV-A ativa a riboflavina, que produz ROS e que induz a ligação covalente entre as fibras do colagénio no estroma da córnea.³ Não é recomendado a utilização desta técnica em córneas muito finas (<400 µm), uma vez que as toxinas podem passar para o endotélio da córnea. Vários estudos mostram uma melhoria significativa da acuidade visual, estabilização dos parâmetros queratométricos e regressão do cone. Para além disto, esta técnica também é utilizada em combinação com outras técnicas cirúrgicas. O cross-linking da córnea está associado a redução dos níveis de queratócitos imediatamente após o tratamento, seguida de recuperação progressiva no pós-operatório, com estabilização dos queratócitos em seis meses.

IX) Complicações

O queratocone é uma doença com vários graus de severidade e tem complicações como a hidrópsia aguda da córnea, as cicatrizes na córnea (causadas quer pelo trauma mecânico inerente ao “*eye rubbing*”, quer pelo uso prolongado de lentes de contacto) e a neovascularização da córnea, podendo ser causada pelo uso de lentes de contacto.

A. Hidrópsia corneal aguda

A hidrópsia corneal aguda é uma complicação do queratocone que ocorre em cerca de 3% dos doentes com queratocone e ainda é pouco compreendida. Esta condição está também associada a outras doenças ectásicas, nomeadamente degeneração marginal da pelúcida e queratoglobos, ambos diagnósticos diferenciais do queratocone.

A hidrópsia da córnea ocorre com rutura aguda e abrupta da membrana de Descemet e do endotélio subjacente, o que permite a entrada de líquido no estroma da córnea e epitélio, o que resulta num quadro grave de edema da córnea.⁶³

Apesar desta condição ser autolimitada, uma vez que os sintomas de edema da córnea geralmente resolvem em dois a quatro meses, geralmente deixa cicatriz com alteração da visão, o que pode levar futuramente a transplante de córnea.

Associadas à hidrópsia da córnea estão outras complicações severas, tais como cicatriz extensa da córnea, neovascularização severa, defeitos do epitélio, perfuração da córnea e glaucoma. Felizmente, estas complicações são infrequentes.

X) Perspetivas futuras sobre o queratocone

A identificação de fatores biomecânicos e/ou genéticos dos diferentes tipos de queratocone pode ajudar na classificação destes doentes em ligeira a moderada, não-progressiva ou lentamente progressiva, até formas mais severas. Pode também permitir o uso de terapêutica genética ou a utilização de cross-linking tópico.³³

Até os dias atuais, os estudos genéticos apontam que o queratocone tem grande variabilidade clínica e pode estar associado a várias regiões do cromossoma, o que é consistente com a teoria poligénica. Apesar de vários estudos no âmbito da contribuição genética no desenvolvimento e/ou progressão do queratocone, foram sugeridas influências das mutações. No entanto, ainda é preciso um estudo em larga escala para que a hipótese de heterogeneidade genética do queratocone seja sustentada.¹³

Um passo para uma medicina mais personalizada e centrada no doente é investir mais nas áreas do saber genético, especialmente na sequenciação do genoma.

XI) Queratocone, doença alérgica ocular e pterigium em Cabo Verde

As patologias oculares promovem frequentes idas ao serviço de saúde, quer seja a oftalmopatia de causa infecciosa, quer seja de causa inflamatória.

Em Cabo Verde, foi desenvolvido um estudo no período de 2015 a 2017, onde aponta a incidência de várias patologias oculares presentes na população da Ilha do Fogo, Cabo Verde. De notar que o clima da ilha do Fogo é tropical seco, com temperaturas elevadas durante todo o ano e o sol brilha por cerca de 7 a 10 horas durante o dia. Para além disto, a ilha conta com a emissão de gases tóxicos provenientes do vulcão ainda ativo e com os efeitos prejudiciais da bruma proveniente do deserto de Sahara.⁶⁴

A. Queratocone e doença alérgica

O queratocone está associado a várias condições como foi mencionado ao longo do trabalho. A associação do queratocone com as alergias oculares têm uma forte correlação positiva e tem sido sugerida há muito tempo, sendo as doenças alérgicas o fator de risco mais comum para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone.

Na conjuntivite alérgica, quando um alergénio específico é reintroduzido no corpo via mucosa conjuntival, este reage com a IgE específica para esse alergénio na superfície dos mastócitos e basófilos, o que conduz a libertação de mediadores vasoativos. Estes mediadores incluem moléculas inflamatórias, tais como a histamina, proteases, TNF- α e interleucinas.⁶⁵ O aumento dos níveis de proteases e da sua atividade e das moléculas inflamatórias, mostram a relevância que a doença ocular alérgica tem na patogénese do queratocone. É proposto que o aumento da atividade das proteases nos indivíduos com doença alérgica ocular está associado ao “*eye rubbing*” vigoroso, o que contribui para o desenvolvimento a progressão do queratocone.

Como mencionado ao longo do trabalho, as condições alérgicas e a conjuntivite são importantes fatores de risco, não só pela inflamação que causam, mas também por levarem a um quadro de “*eye rubbing*” intenso. Pode ser considerado, como anteriormente mencionado, que a conjuntivite alérgica é um fator de risco para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone.

Os níveis de MMP-9 estão aumentados tanto na conjuntivite alérgica quanto no queratocone, o que mostra uma associação positiva entre ambos. Portanto, o odds-ratio para a associação entre o queratocone e a alergia é de 1,42.

Em Cabo Verde, a conjuntivite alérgica é a quarta patologia oftalmológica mais comum, sendo precedida de ametropias (com uma incidência de 59,7%), pterigium e catarata.⁶⁴ Como mencionado acima, o clima da ilha do Fogo expõe os habitantes a fatores de risco importantes e comuns na conjuntivite alérgica e no queratocone, nomeadamente o clima quente, a exposição excessiva aos raios UV e o tempo de exposição e poluentes encontrado na zona rural. Ao longo do trabalho, verificou-se que localizações geográficas em que o clima é quente, está mais associado ao desenvolvimento do queratocone comparativamente a países mais frios. Daí que surge a hipótese da exposição excessiva aos raios solares.

A exposição excessiva aos raios solares liberta citocinas pró-inflamatórias em resposta aos raios UV, o que constitui, por conseguinte, uma fonte das espécies reativas de oxigénio. Pelo facto de na ilha do Fogo fazer sol praticamente o ano inteiro, brilhar 7 a 10 horas por dia e grande parte da população trabalhar fora de casa nesse período, a exposição aos raios UV é praticamente inevitável. E, portanto, é um fator de risco importante para o desenvolvimento não só da conjuntivite alérgica, mas também do queratocone.

B. Queratocone e pterigium

O pterigium é uma das patologias oftalmológicas mais comuns e consiste no crescimento fibrovascular subepitelial da conjuntiva bulbar até a córnea. Está associado a astigmatismo irregular e diminuição da acuidade visual.

Estudos apontam que o pterigium inicia-se com alterações nas stem-cells do limbo e nos fibroblastos e de seguida ocorre indução da ativação das citocinas, fatores de crescimento e MMP, que vão acelerar o processo. Portanto, apesar de ser pouco explicado a fisiopatologia do pterigium, verificou-se que existe um componente inflamatório.⁶⁶

Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento desta patologia é a exposição excessiva aos raios UV, mas também género masculino, agricultura, localização da residência (rural e urbana).

O que existe em comum entre o pterigium e o queratocone são alguns fatores de risco, mas até a data de hoje ainda não existe evidência de associação. Os fatores de risco ambientais para o desenvolvimento do pterigium são exposição aos raios solares por mais de cinco horas (com odds-ratio de 1,24, comparativamente aos expostos aos raios UV por menos tempo) e residentes em áreas rurais (com odds-ratio de 1,45, comparativamente aos que trabalham em áreas urbanas).⁶⁶ É evidente que a exposição contínua e excessiva aos raios UV aumenta em até 24% o risco de desenvolver pterigium (odds-ratio de 1,24) e profissões como agricultores têm odds-ratio de 1,46, comparativamente às profissões que não são expostas ao sol.

A prevalência global do pterigium é de 12%.⁶⁶ Em Cabo Verde, o pterigium é a patologia oftalmológica com maior incidência, com 68,2% dos casos no estudo realizado de 2015 a 2017.

Ainda não existem estudos que evidenciam a associação entre o pterigium e o queratocone, no entanto, é conhecido o mecanismo inflamatório, que inclui o aumento de MMP-9, fatores de crescimento e produção de citocinas inflamatórias.

XII) Discussão e conclusão

O queratocone é uma condição altamente complexa e a principal causa de transplante da córnea nos países desenvolvidos. Afeta a nível global 1,38/1000 habitantes. A prevalência do queratocone é bastante discutida, uma vez que este é influenciado pela localização geográfica, pelos fatores ambientais e genéticos inerentes. Está associado a outras patologias oculares, mas também sistémicas, como as síndromes genéticas, obesidade e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.

Esta patologia está sob influência de vários fatores ambientais e demográficos. Os fatores ambientais incluem o “*eye rubbing*”, doenças atópicas, idade, género, uso de lentes de contacto, exposição aos raios UV, gravidez, patologia tiroideia, personalidade, educação e fatores socioeconómicos, hábitos tabágicos e, por fim o “*floppy eyelid syndrome*”. Destes, o fator ambiental que mais contribui para o desenvolvimento e/ou progressão do queratocone é o “*eye rubbing*” e a asma. Os fatores demográficos incluem etnicidade e a genética (genes e consanguinidade). Apesar de serem exhaustivamente investigados os fatores ambientais e demográficos, a fisiopatologia do queratocone ainda é algo incerto.

No que toca aos mecanismos patogénicos, atualmente é reconhecido a importância do processo inflamatório no desenvolvimento e/ou progressão do queratocone. Tendo em conta este facto, é admitido que o queratocone seja resultado de uma combinação dos fatores ambientais com os fatores demográficos, principalmente associados aos genes. É conhecido que os fatores ambientais atuam como *trigger* nos indivíduos suscetíveis.

A suspeita de queratocone surge em qualquer doente com apresentação de astigmatismo irregular significativo, principalmente se piora com o tempo.

O diagnóstico do queratocone passa pela utilização de vários métodos e, por vezes, combinação de duas técnicas. Os métodos utilizados incluem a topografia da córnea, a tomografia da córnea, os índices de queratocone, o método de Belin Ambrosio, o mapa de Holladay, paquimetria e a biomecânica.

A abordagem terapêutica depende da severidade do quadro. O algoritmo utilizado segue os seguintes passos: (1) contexto demográfico do doente, (2) utilização de óculos ou lentes de contacto, (3) cross-linking da córnea, (4) queratectomia guiada por topografia e (5) tratamento cirúrgico: queratoplastia. Basicamente, doentes que apresentam um quadro ligeiro usam óculos de correção; os casos moderados usam lentes de contacto e os casos severos são submetidos a queratoplastia.

XIII) Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível graças ao apoio incondicional de diversas pessoas e gostaria de citar cada uma e expressar o meu eterno agradecimento e reconhecimento:

À minha orientadora, Professora Dra. Maria João Quadrado, pela disponibilidade, apoio constante, pelos ensinamentos e atenção concedida ao longo da realização deste trabalho.

Às minhas coorientadoras, Dra. Andreia Rosa e Dra. Isabel Adir Tavares, pelo incondicional apoio oferecido e pelas preciosas críticas durante a elaboração do trabalho.

À Dra. Jaqueline Pereira, pela amabilidade, disponibilidade e conselhos oferecidos.

À Dra. Antonieta Soares e ao professor Hailton Costa, pelos conselhos, pelas dicas e pelo direcionamento durante a realização deste trabalho.

À Universidade de Cabo Verde e à Universidade de Coimbra, docentes e funcionários, por me acompanhar nestes seis anos e me proporcionar as melhores experiências e memórias, agregando tanto na minha vida acadêmica quanto pessoal.

À minha família, Tomás Valdez, Maria das Neves Rodrigues, Allaassana Rodrigues e Amina Valdez, pelo constante incentivo, pela paciência durante a realização deste trabalho, pelos conselhos e críticas e pelo amor incondicional e jamais descrita em palavras.

Ao Nuno Delgado, pela leitura crítica, pelas dicas, pela paciência, pela companhia e conselhos.

À Vera Rodrigues, pela companhia, amizade, paciência, sinceridade e críticas oferecidas.

Aos meus amigos, restantes familiares e professores, um sincero obrigado.

XIV) Referências Bibliográficas

1. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:24-32. doi:10.1155/2015/795738
2. Crawford AZ, Zhang J, Gokul A, McGhee CNJ, Ormonde SE. The Enigma of Environmental Factors in Keratoconus. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)*. 2020;9(6):549-556. doi:10.1097/APO.0000000000000334
3. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: A review. *Contact Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):157-166. doi:10.1016/j.clae.2010.04.006
4. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci*. 2020;6:25-46. doi:10.1146/annurev-vision-121219-081723
5. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-270. doi:10.1097/ICO.00000000000002150
6. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):382-383. doi:10.4103/0301-4738.116054
7. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*. 2020;18(3):363-373. doi:10.1016/j.jtos.2020.03.006
8. Sharif R, Bak-Nielsen S, Hjortdal J, Karamichos D. Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67(May):150-167. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.05.002
9. Fournié P, Touboul D, Arné JL, Malecaze F. Kératocône. *J Fr Ophtalmol*. 2013;36(7):618-626. doi:10.1016/j.jfo.2013.05.004
10. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):2257-2266. doi:10.1007/s10792-017-0699-8
11. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age

- and gender groups. *Cornea*. 2008;27(10):1109-1113.
doi:10.1097/ICO.0b013e31817f815a
12. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye*. 2014;28(2):189-195. doi:10.1038/eye.2013.278
 13. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):770-783. doi:10.1016/j.survophthal.2017.06.009
 14. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: A review. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(11):1775-1781.
doi:10.18240/ijo.2019.11.17
 15. Moran S, Gomez L, Zuber K, Gatinel D. A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea*. 2020;39(6):697-701. doi:10.1097/ICO.0000000000002283
 16. Mutlu M, Sarac O, Cağil N, Avcıoğlu G. Relationship between tear eotaxin-2 and MMP-9 with ocular allergy and corneal topography in keratoconus patients. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1):51-57. doi:10.1007/s10792-019-01149-x
 17. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B, Rapuano CJ. Atopy and keratonus: A multivariate analysis. *Evidence-Based Eye Care*. 2001;2(2):84-85.
doi:10.1097/00132578-200104000-00010
 18. Sahebjada S, Chan E, Xie J, Snibson GR, Daniell M, Baird PN. Risk factors and association with severity of keratoconus: the Australian study of Keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2021;41(3):891-899. doi:10.1007/s10792-020-01644-6
 19. Ahuja, Prerna; Dadachanji, Zelda; Shetty, Rohit; Nagarajan Arudi, Sowmya; Khamar, Pooja; Sethu, Swaminathan; D' Souza S. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(10). doi:10.4103/ijo.IJO_1191_19
 20. Moleiro AF, Aires AF, Alves H, et al. The role of atopy in the choroidal profile of keratoconus patients. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1799-1807.
doi:10.2147/OPHTH.S301330
 21. Galvis V, Tello A, Carreño NI, Berrospi RD, Niño CA. Risk Factors for Keratoconus: Atopy and Eye Rubbing. *Cornea*. 2017;36(1):e1.

doi:10.1097/ICO.0000000000001052

22. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol.* 2018;217(6):1915-1928. doi:10.1083/jcb.201708007
23. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2015;92(2):e35-e41. doi:10.1097/OPX.0000000000000455
24. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O’Conor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye.* 2004;18(4):379-383. doi:10.1038/sj.eye.6700652
25. Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: A case-control study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35(6):673-681. doi:10.1111/opo.12237
26. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg.* 2012;28(11):753-758. doi:10.3928/1081597X-20121011-01
27. Fotouhi A. Keratoconus and age association: A possible age cohort effect. *Cornea.* 2014;33(6):2014. doi:10.1097/ICO.0000000000000126
28. Hashemi H, Asgari S, Mehravaran S, Emamian MH, Fotouhi A. Keratoconus after 40 years of age: a longitudinal comparative population-based study. *Int Ophthalmol.* 2020;40(3):583-589. doi:10.1007/s10792-019-01216-3
29. Fink BA, Wagner H, Steger-May K, et al. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):459.e1. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.078
30. Kim WK, Ryu IH, Yoo J, Kim SW. Effect of Gender, Age, and Ocular and Growth-Related Factors on Corneal Epithelial and Stromal Thickness in Children. *J Clin Med.* 2020;9(12):3849. doi:10.3390/jcm9123849
31. Magalhaes OA, Marafon SB, Ferreira RC. Gender differences in keratoconus keratoplasty: a 25-year study in Southern Brazil and global perspective. *Int Ophthalmol.* 2018;38(4):1627-1633. doi:10.1007/s10792-017-0634-z

32. Moon JW, Shin KC, Lee H, et al. The Effect of Contact Lens Wear on the Ocular Surface Changes in Keratoconus. 2006;32(2):96-101. doi:10.1097/01.icl.0000174756.54836.98
33. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*. 2003;26(3):139-146. doi:10.1016/S1367-0484(03)00022-5
34. Doughty MJ, Jonuscheit S. Contact Lens and Anterior Eye Corneal structure , transparency , thickness and optical density (densitometry), especially as relevant to contact lens wear — a review. *Contact Lens Anterior Eye*. 2018;(November):0-1. doi:10.1016/j.clae.2018.11.014
35. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S. S100A8 / A9 in inflammation. 2018;11(June). doi:10.3389/fimmu.2018.01298
36. Águila-carrasco AJ Del, Ferrer-blasco T, García-lázaro S, Esteve-taboada JJ, Montés-micó R. Contact Lens & Anterior Eye Assessment of corneal thickness and tear meniscus during. *Contact Lens Anterior Eye*. 2015;38(3):185-193. doi:10.1016/j.clae.2015.01.010
37. Fodor M, Ph D, Kolozsvári BL, et al. Effect of Contact Lens Wear on the Release of Tear Mediators in Keratoconus. 2013;39(2):147-152. doi:10.1097/ICL.0b013e318273b35f
38. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced Progression of Keratoconus. 2011;30(9):991-994.
39. Soeters, Nienke; Tahzib G. Nayyirih; Bakker, Laura; Van der Lelij A. Two Cases of Keratoconus Diagnosed. *Optom Vis Sci*. 2012;89(1):112-116.
40. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. *Cornea*. 2010;29(1):65-72. doi:10.1097/ICO.0b013e3181ac0518
41. Eliasi E, Bez M, Ph D, et al. The association between keratoconus and body mass index: a population-based cross-sectional study among half a million adolescents. *Am J Ophthalmol*. Published online 2020:1-22. doi:10.1016/j.ajo.2020.11.021
42. Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid Laxity , Obesity , and Obstructive Sleep Apnea in Keratoconus. 2013;32(9):1232-1236.

43. El-Massry, Ahmed; Fahmy Doheim, Mohamed; Iqbal, Mohammed; Fawzy, Omar; M. Said, Omar; O. Yousif, Mohamed; E. Badawi, Amani; Tawfik, Ahmed; Abousamra A. Association Between Keratoconus and Thyroid Gland Dysfunction: A Cross-Sectional Case–Control Study. *Jounarl Refract Surg.* 2020;36(4):253-257. doi:10.3928/1081597X-20200226-03
44. Thanos, Solon; Oellers, Patrick; Meyer, Melissa; Prokosch, Verena; Schlatt, Stefan; Seitz, Berthold; Gatzoufas, Z. Role of Thyroxine in the Development of Keratoconus. *Cornea J.* 2016;35(10):1338-1346.
45. Alhawari HH, Khader YS, Alhawari HH, et al. Autoimmune Thyroid Disease and Keratoconus : Is There an Association ? *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1-6.
46. Flasko, Zsuzsa ;Zemova, Elena; Eppig, Timo; Módis, László; Langenbucher, Achim; Wagenpfeil, Stefan; Seitz, Berthold; Szentmáry N. Hypothyroidism is Not Associated with Keratoconus Disease: Analysis of 626 Subjects. 2019;2019(mild):1-9.
47. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Contact Lens Anterior Eye.* 2015;38(3):199-205. doi:10.1016/j.clae.2015.01.008
48. Cooke CA, Ophth MRC, Cooper C, et al. Keratoconus , Myopia , and Personality. 2003;22(3):239-242.
49. Mannis MJ, Ling JJ, Kyrillos R, Barnett M. Keratoconus and Personality - A Review. *Cornea.* 2018;37(3):400-404. doi:10.1097/ICO.0000000000001479
50. Salinas R, Puig M, Fry CL, Johnson DA, Kheirkhah A. The Ocular Surface Floppy eyelid syndrome : A comprehensive review. *Elsevier.* 2019;(September):1-9. doi:10.1016/j.jtos.2019.10.002
51. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Prevalence of eyelid laxity and its association with ophthalmic findings and disease severity in patients with keratoconus. *Eur J Ophthalmo.* 2017;27(6):670-674. doi:10.5301/ejo.5000937
52. Hazefi F. Smoking and Corneal Biomechanics. 2009;116:1-2. doi:10.1016/j.ophtha.2009.07.039
53. Person, A. R; Sarvanathan, N; Sandford-Smith J. Does ethnic origin influence the

- incidence or severity of keratoconus ? Published online 2000:625-628.
54. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors , Common Systemic Diseases , and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *American Acad Ophthalmol.* 2015;(Dm):1-11. doi:10.1016/j.optha.2015.10.035
 55. Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2020;(December):1-11. doi:10.1016/j.exer.2020.108398
 56. Chang HP, Chodosh J. The Genetics of Keratoconus. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(July):275-280. doi:10.3109/08820538.2013.825295
 57. Gordon-shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M. Is Consanguinity a Risk Factor for Keratoconus ? *Optom Vis Sci.* 2013;90(5):448-454.
 58. Siordia JA, Franco JC. The Association Between Keratoconus and Mitral Valve Prolapse : A Meta-Analysis. 2020;3:147-152. doi:10.2174/1573403X15666191129100928
 59. Konradsen TR, Koivula A, Kugelberg M, Zetterstro C. Corneal curvature, pachymetry, and endothelial cell density in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol.* Published online 2012:375-379. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01996.x
 60. Palamar M, Dincer G, Esat M, Kayahan B, Saffet A. Bilateral keratoconus , acute hydrops and unilateral corneal perforation due to Tourette syndrome. *Saudi J Ophthalmol.* 2019;33(2):177-179. doi:10.1016/j.sjopt.2018.08.003
 61. Pellegrini M, Bernabei F, Friehmann A, Giannaccare G. Obstructive Sleep Apnea and Keratoconus : A Systematic Review and Meta-analysis. *Am Acad Optom.* 2020;97(1):9-14. doi:10.1097/OPX.0000000000001467
 62. Shetty R, Kaweri L, Pahuja N, Nagaraja H, Wadia K, Jayadev C. Current review and a simplified “five-point management algorithm” for keratoconus. *Ophthalmic Perspect.* Published online 2015:46-54.
 63. Gaskin, Jennifer C Fan; Good, William R; Jordan, Charlotte A; Patel, Dipika V; McGhee CN. The Auckland keratoconus study: Identifying predictors of acute corneal hydrops in keratoconus. Published online 2013:208-213. doi:10.1111/cxo.12048

64. Rafael A, Armengol M, Molina K, et al. Incidencia de afecciones oftalmológicas en la isla de Fogo , Cabo Verde . 2015-2017 Incidence of ophthalmological affections in the Island of Fogo , Green Cape . 2015-2017. *Medisur*. 2019;17(1):48-61.
65. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;16(8):407-410. doi:10.4103/0301-4738.116063
66. Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. Published online 2018. doi:10.1016/j.survophthal.2018.03.001