

Ceratocone, biomarcadores inflamatórios e epigenéticos: Uma revisão integrativa sobre base molecular e perspectivas translacionais

Keratoconus, Inflammatory and Epigenetic Biomarkers: An integrative review of the molecular basis and translational perspectives

Queratocono, biomarcadores inflamatorios y epigenéticos: Una revisión integradora sobre la base molecular y las perspectivas traslacionales

Recebido: 09/02/2026 | Revisado: 15/02/2026 | Aceitado: 15/02/2026 | Publicado: 16/02/2026

Camila Vercesi Gonçalves¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7995-6178>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: camilavercesi@hotmail.com

Daniela Santos Liu¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5487-9467>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: danielaliu@hotmail.com

Leticia Garotti da Cunha Bueno¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7780-116X>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: leticia.garotti@outlook.com

Luiz Felipe Ramos Bueno¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7113-5143>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: lfirbueno@uol.com.br

Gilson Fernandes Ruivo¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9388-8111>

Universidade de Taubaté, Brasil

E-mail: gfruiivo@gmail.com

Resumo

Introdução: O ceratocone (KC) é doença multifatorial em que estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau e alterações epigenéticas contribuem para o afinamento estromal e perda da integridade biomecânica da córnea. Biomarcadores inflamatórios e epigenéticos em lágrima, tecido corneano e sangue periférico são ferramentas para diagnóstico precoce, estratificação de risco e monitorização terapêutica. **Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis sobre biomarcadores inflamatórios e epigenéticos associados ao KC, com ênfase em marcadores moleculares de aplicação clínica e pesquisa translacional. **Metodologia:** Revisão integrativa, nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, no período entre 2000 e 2025, com uso de descritores em inglês: “keratoconus”, “biomarkers”, “inflammatory mediators”, “cytokines”, “tear film”, “epigenetics”, “DNA methylation” e “microRNA”. Incluíram-se estudos originais e revisões que abordassem KC e biomarcadores moleculares inflamatórios ou epigenéticos. **Resultado e Discussão:** Observa-se aumento de citocinas (IL) pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), metaloproteinases de matriz (especialmente MMP-9), mediadores de dano tecidual e estresse oxidativo na lágrima e no tecido corneano de pacientes com KC, correlacionando-se com gravidade e progressão da doença. Marcadores séricos, como razões neutrófilo/linfócito e monócito/HDL, citocinas plasmáticas e vitamina D, sugerem participação sistêmica da inflamação e do metabolismo. Em nível epigenético, destacam-se microRNAs diferencialmente expressos e alterações de metilação em genes relacionados a matriz extracelular, resposta ao estresse e vias TGF- β . Integração de biomarcadores de lágrima, avaliação biomecânica e dados tomográficos têm potencial para sua detecção precoce. **Conclusão:** KC é condição inflamatória/degenerativa modulada por fatores genéticos e epigenéticos. Biomarcadores inflamatórios e epigenéticos são promissores no seu diagnóstico e monitorização.

Palavras-chave: Ceratocone; Biomarcadores; Inflamação; Epigenética; Lágrima.

Abstract

Introduction: Keratoconus (KC) is a multifactorial corneal ectasia in which oxidative stress, chronic low-grade inflammation, and epigenetic alterations contribute to stromal thinning and loss of corneal biomechanical integrity.

¹ Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté/SP, Brasil.

Inflammatory and epigenetic biomarkers detected in tear film, corneal tissue, and peripheral blood have emerged as promising tools for early diagnosis, risk stratification, and therapeutic monitoring. Objective: To synthesize current evidence on inflammatory and epigenetic biomarkers associated with keratoconus, with emphasis on molecular markers relevant to clinical application and translational research. Methods: An integrative review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and SciELO databases, covering the period from 2000 to 2025. Search terms included “keratoconus”, “biomarkers”, “inflammatory mediators”, “cytokines”, “tear film”, “epigenetics”, “DNA methylation”, and “microRNA”. Original studies and reviews addressing inflammatory or epigenetic molecular biomarkers in keratoconus were included. Results and Discussion: Increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), matrix metalloproteinases—particularly MMP-9—and oxidative stress mediators were consistently observed in tear film and corneal tissue of keratoconus patients, correlating with disease severity and progression. Systemic markers, such as neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-HDL ratios, circulating cytokines, and vitamin D levels, suggest a systemic inflammatory and metabolic component. At the epigenetic level, differentially expressed microRNAs and DNA methylation changes in genes related to extracellular matrix remodeling, stress response, and TGF- β signaling have been identified. Conclusion: Keratoconus is an inflammatory-degenerative disease modulated by genetic and epigenetic factors. Inflammatory and epigenetic biomarkers are promising tools for diagnosis and monitoring; however, methodological heterogeneity and limited longitudinal data still restrict their clinical implementation.

Keywords: Keratoconus; Biomarkers; Inflammation; Epigenetics; Tear film.

Resumen

Introducción: El queratocono (QC) es una enfermedad multifactorial en la que el estrés oxidativo, la inflamación crónica de bajo grado y las alteraciones epigenéticas contribuyen al adelgazamiento estromal y a la pérdida de la integridad biomecánica de la córnea. Los biomarcadores inflamatorios y epigenéticos identificados en la lágrima, el tejido corneal y la sangre periférica han surgido como herramientas prometedoras para el diagnóstico precoz, la estratificación del riesgo y la monitorización terapéutica. Objetivo: Sintetizar la evidencia disponible sobre biomarcadores inflamatorios y epigenéticos asociados al queratocono, con énfasis en marcadores moleculares de relevancia clínica y en la investigación traslacional. Metodología: Revisión integradora realizada en las bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y SciELO, abarcando el período de 2000 a 2025. Se utilizaron los descriptores “keratoconus”, “biomarkers”, “inflammatory mediators”, “cytokines”, “tear film”, “epigenetics”, “DNA methylation” y “microRNA”. Se incluyeron estudios originales y revisiones que abordaran biomarcadores moleculares inflamatorios o epigenéticos en el queratocono. Resultados y Discusión: Se observó un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), metaloproteinasas de matriz, especialmente MMP-9, y mediadores de estrés oxidativo en la lágrima y el tejido corneal de pacientes con queratocono, en correlación con la gravedad y progresión de la enfermedad. Biomarcadores sistémicos, como las razones neutrófilo/linfocito y monocito/HDL, citocinas circulantes y vitamina D, sugieren un componente inflamatorio y metabólico sistémico. A nivel epigenético, se identificaron microRNAs diferencialmente expresados y alteraciones en la metilación del ADN en genes relacionados con la remodelación de la matriz extracelular y la vía del TGF- β . Conclusión: El queratocono debe considerarse una enfermedad inflamatoria-degenerativa modulada por factores genéticos y epigenéticos. Los biomarcadores inflamatorios y epigenéticos son prometedores para el diagnóstico y la monitorización, aunque aún se requieren estudios longitudinales y estandarizados para su aplicación clínica.

Palabras clave: Queratocono; Biomarcadores; Inflamación; Epigenética; Lágrima.

1. Introdução

O ceratocone (KC) é a ectasia corneana mais prevalente. É caracterizada por afinamento estromal progressivo e protusão corneana, com consequente astigmatismo irregular e perda da acuidade visual, frequente em indivíduos jovens em idade reprodutiva (Ćwiek et al. 2025; Deshmukh et al., 2023). Embora historicamente classificado como uma ectasia não inflamatória, evidências acumuladas nas últimas duas décadas sustentam que o KC envolve um microambiente inflamatório e epigeneticamente ativo, passando a ser interpretado como um distúrbio inflamatório-degenerativo complexo, no qual predisposição genética, fatores ambientais (atopia, fricção ocular, exposição ultravioleta), alterações biomecânicas, estresse oxidativo e resposta imune desregulada podem interagir (Ćwiek et al., 2025).

O modelo convencional atribuía o KC à fragilidade biomecânica da córnea, resultante de desorganização das fibras de colágeno. No entanto, esta abordagem não explica plenamente a variabilidade clínica entre indivíduos que apresentam a doença. A presença consistente de mediadores inflamatórios, o papel do estresse oxidativo, a heterogeneidade na progressão da doença e a resposta variável ao *crosslinking* podem influenciar de forma significativa a sua ocorrência e evolução clínica.

Essas limitações impulsionaram a busca por um modelo mais abrangente da doença, o qual integra diferentes modelos que incluem inflamação, metabolismo, regeneração tecidual e epigenética (Galvis et al., 2015; Wisse, 2014).

Esse cenário promoveu a busca por biomarcadores capazes de detectar KC em estágios subclínicos, prever progressão e necessidade de intervenções como *crosslinking* corneano, monitorar resposta terapêutica e identificar alvos moleculares para terapias modificadoras da doença (Lombardo et al., 2025; Nishtala, 2016). Ao mesmo tempo, o rápido avanço da epigenética e da transcriptômica abriu uma perspectiva de integração entre biomarcadores inflamatórios clássicos e marcadores epigenéticos, compondo painéis multiparamétricos para uso clínico que podem colaborar para o diagnóstico (Nishtala, 2016).

No nível molecular, estudos em lágrima, tecido corneano, sangue periférico e, mais recentemente, em abordagens “ômicas”, revelaram aumento de mediadores inflamatórios, desequilíbrio entre metaloproteínases de matriz (MMPs) e seus inibidores, marcadores de estresse oxidativo, bem como assinaturas epigenéticas envolvendo micro RNAs (miRNAs), metilação de DNA e modificação de histonas (Lombardo et al., 2025).

Estudos demonstraram aumento de citocinas pró- inflamatórias (interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) na lágrima e córnea de pacientes com KC. A metaloproteinase MMP-9, um marcador já descrito para quadros de inflamação da superfície ocular, encontra-se elevada e está diretamente associada à degradação da matriz extracelular. Marcadores de estresse oxidativo, como espécies reativas de oxigênio e produtos de peroxidação lipídica, também se encontram aumentados, sugerindo impacto direto na integridade do colágeno e na viabilidade dos queratinócitos (Galvis et al., 2015; Lombardo et al., 2025; Lema et al., 2009; Arnal, 2011).

Vindo de encontro a esse microambiente inflamatório local, evidências recentes indicam que o KC pode, em alguns indivíduos, refletir um fenótipo inflamatório sistêmico. Biomarcadores hematológicos, como a razão neutrófilo/linfócito (NLR) e a razão monócito/HDL (MHR), encontram-se elevados em pacientes com KC (Karaca et al., 2014; Katipoğlu, 2020). Paralelamente, estudos em epigenética revelaram alterações nos padrões de metilação do DNA em genes relacionados à organização do colágeno, à via do TGF- β e à apoptose, enquanto o perfil de microRNAs, incluindo miR-184, miR-204, entre outros, exerce papel regulatório em vias fundamentais para a manutenção da matriz extracelular, o reparo tecidual e a sobrevivência celular, reforçando o caráter multifatorial e biologicamente ativo da doença (Kabza et al., 2017; Sharif et al., 2018; Zhang, 2022).

Fatores ambientais também exercem papel decisivo na fisiopatologia da doença. Poluentes ambientais, condições climáticas extremas, coçar os olhos causando microtraumas epiteliais, alergia ocular que ativa mastócitos e libera mediadores inflamatórios e a radiação UV, a qual aumenta os danos oxidativos. São estímulos que ativam as células epiteliais e queratinócitos, promovendo liberação de proteases e perpetuando o ciclo inflamatório (Mcmonnies, 2009; Hawkes & Nanavaty, 2014; Bawazer et al., 2000; Balasubramanian et al., 2012).

Nesse contexto, a influência de fatores ambientais e comportamentais reflete um padrão de distribuição da doença, uma vez que estudos recentes indicam aumento expressivo da prevalência global do KC, especialmente em regiões com alta exposição UV, clima quente e elevada taxa de atopia. Trata-se de uma condição que impacta profundamente a vida do paciente, além de gerar custos significativos para o sistema de saúde devido à necessidade de acompanhamento contínuo, além do uso de lentes especiais e procedimentos como *crosslinking* (Hashemi, 2020; Goklap et al., 2022; Krebs et al., 2021).

O objetivo do presente artigo é sintetizar as evidências disponíveis sobre biomarcadores inflamatórios e epigenéticos associados ao KC, com ênfase em marcadores moleculares de aplicação clínica e pesquisa translacional.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica (Snyder, 2019) de natureza quantitativa em relação aos 35 (trinta e cinco) artigos selecionados para compor o corpus do estudo e, de natureza qualitativa em relação às discussões sobre estes artigos (Pereira et al., 2018; Risemberg et al., 2026).

Essa pesquisa é uma revisão integrativa fundamentada na metodologia de Whitemore e Knafl (2005), que compreende cinco etapas: identificação do problema, busca da literatura, avaliação dos dados, análise e síntese das evidências e apresentação dos resultados (Whitmore et al., 2005). Esta abordagem é particularmente adequada para temas complexos, nos quais coexistem estudos com diferentes métodos e níveis de evidência, como ocorre em pesquisas de biomarcadores e epigenética. Foram utilizadas as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO, no período entre 2000 e 2025, com uso de descritores em inglês relacionados a “keratoconus”, “biomarkers”, “inflammatory mediators”, “cytokines”, “tear film”, “epigenetics”, “DNA methylation”, “microRNA” e “omics”. Foram utilizados termos equivalentes em português e espanhol para pesquisa na SciELO e em revistas regionais.

Foram utilizados como critérios de inclusão:

- Estudos originais (clínicos, experimentais, in silico ou translacionais) que incluíssem pacientes com KC definido por critérios topográficos/biomecânicos; e/ou avaliassem biomarcadores inflamatórios ou epigenéticos em lágrima, córnea, sangue ou outros compartimentos;
- Revisões narrativas ou sistemáticas sobre biomarcadores, inflamação, epigenética ou “ômicas” em KC ou em doenças corneanas com dados específicos sobre KC
- Artigos em inglês, português ou espanhol.

A qualidade metodológica dos estudos observacionais foi apreciada com base em aspectos como definição clara da amostra, critérios diagnósticos de KC, descrição da coleta de amostras biológicas, métodos laboratoriais e análise estatística. As revisões foram julgadas conforme abrangência da busca e transparência dos critérios de seleção. De cada estudo, extraiu-se: tipo de biomarcador, técnica utilizada, compartimento biológico, tamanho amostral, principais achados, correlações com gravidade/progressão e potencial aplicabilidade clínica.

Foi construído um banco de dados contendo biomarcadores estudados, níveis encontrados, vias fisiopatológicas associadas, relevância clínica, correlação com gravidade e progressão. A análise foi narrativa e temática, organizada nos seguintes eixos: biomarcadores inflamatórios locais, biomarcadores séricos, achados multiômicos e mecanismos epigenéticos.

2.1 Pergunta norteadora da revisão

Foram selecionados 60 artigos para responder a pergunta norteadora da pesquisa: *“Quais biomarcadores inflamatórios, moleculares e epigenéticos estão associados ao ceratocone, e como esses marcadores podem ser utilizados para fins diagnósticos, prognósticos e terapêuticos?”* Destes foram selecionados 35 para a redação do trabalho, sendo os 25 demais excluídos por duplicidade, irrelevância ou por serem pagos.

Após a seleção dos estudos elegíveis, os dados foram organizados em eixos temáticos definidos a priori, incluindo biomarcadores inflamatórios locais, biomarcadores sistêmicos, estresse oxidativo e mecanismos epigenéticos. A síntese dos resultados foi conduzida de forma qualitativa e interpretativa, considerando a convergência dos achados, a consistência metodológica e a relevância clínica das evidências disponíveis. Essa etapa exigiu julgamento crítico dos autores, especialmente diante da heterogeneidade dos métodos analíticos empregados nos estudos incluídos.

3. Resultados

A análise integrativa permitiu organizar os achados em quatro grandes eixos: biomarcadores na lágrima e tecido corneano, biomarcadores séricos e sistêmicos de inflamação, biomarcadores moleculares “ômicos” e biomecânicos e biomarcadores epigenéticos (miRNA, metilação e outras modificações).

Observa-se que os biomarcadores inflamatórios locais apresentam maior consistência e reprodutibilidade entre os estudos analisados, enquanto os biomarcadores sistêmicos e epigenéticos, embora biologicamente plausíveis e promissores, ainda carecem de padronização metodológica e validação longitudinal. Essa diferença na robustez das evidências reforça a necessidade de interpretação cautelosa dos resultados e impede, no momento, a adoção indiscriminada desses marcadores na prática clínica.

3.1 Biomarcadores inflamatórios na lágrima e tecido corneano

Os biomarcadores lacrimais representam o conjunto mais robusto de evidências. Estudos apontam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias na lágrima de pacientes com KC, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , além de quimiocinas e moléculas de dano como HMGB1 (Lombardo et al., 2025). Esses mediadores podem refletir um estado de inflamação crônica exacerbado pela fricção ocular e pela exposição a alérgenos (Hawkes & Nanavaty et al., 2014).

Metaloproteinases de matriz (MMPs), em especial MMP-9, estão consistentemente aumentadas na lágrima e no tecido corneano de pacientes com KC, sendo que a combinação de MMP-9 elevada com citocinas pró-inflamatórias define um microambiente corneano catabólico (Ćwiek; Gimenez; Izdebska et al., 2025; Wisse et al., 2015; Kenney & Brown, 20023).

Outros biomarcadores relevantes incluem as proteínas galectina-1 e galectina-3, as quais estão envolvidas em modulação imune e remodelamento de matriz, com níveis elevados em lágrima e associados à atividade da doença (Lin et al., 2025). Além disso, marcadores de estresse oxidativo (espécies reativas de oxigênio, produtos de peroxidação lipídica, redução de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e catalase) se associam ao “eixo estresse oxidativo–senescência” na patogênese do KC (Passaro et al., 2025).

Em conjunto, essas evidências sustentam o conceito de que o KC envolve não só alterações biomecânicas, mas também um processo inflamatório local crônico, modulando a susceptibilidade ao dano mecânico e acelerando a ectasia.

Tabela 1- Biomarcadores inflamatórios na lágrima e tecido corneano no ceratocone.

Categoria	Biomarcador	Alteração	Evidência
Citocinas	IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α	↑	Forte
Mmps	MMP-9	↑	Muito forte
Estresse Oxidativo	MDS, 4-HNE	↑	Forte
Antioxidantes	SOD, catalase	↓	Forte
Galectinas	Galectina-1, Galectina-3	↑	Moderada

Fonte: Autoria própria.

Esses achados reforçam que os biomarcadores lacrimais representam, até o momento, o conjunto mais consistente de evidências clínicas no KC.

3.2 Biomarcadores séricos e sistêmicos de inflamação

Outro aspecto investigado é se o KC reflete um estado inflamatório sistêmico. Razões hematimétricas como NLR e MHR, previamente descritas como marcadores de inflamação subclínica e estresse oxidativo em doenças cardiovasculares, mostraram-se aumentadas em pacientes com KC, sugerindo um componente inflamatório sistêmico. Além disso, citocinas séricas como a IL-6 e TNF- α estavam em maiores concentrações, associadas a parâmetros tomográficos e, em alguns estudos, a progressão da ectasia (Pinheiro-Costa et al., 2023).

Além disso, níveis reduzidos de vitamina D foram relatados em amostras séricas de pacientes com KC, levantando a hipótese de uma intersecção entre metabolismo ósseo/conjuntivo e integridade da córnea (Pinheiro-Costa et al., 2023). Ademais, também se correlacionou marcadores de estresse crônico como a concentração de cortisol (em cabelo), com inflamação e parâmetros estruturais corneanos. Esses achados sugeriram que o eixo neuroendócrino pode ser um componente que influencia a atividade da doença (Santhiago et al., 2025).

Embora ainda haja heterogeneidade nos achados, esses resultados apontam que biomarcadores séricos podem complementar as medidas locais, contribuindo para um perfil inflamatório sistêmico de risco.

Tabela 2 - Biomarcadores sistêmicos no ceratocone.

Tipo	Biomarcador	Alteração	Significado
Hematológicos	NLR	↑	Inflamação sistêmica
	PLR	↑	Ativação plaquetária
	MHR	↑	Stress inflamatório
Citocinas Séricas	IL-6	↑ leve	Fenótipo inflamatório
	TNF- α	↑	Ativação sistêmica
Vitaminas/Hormônios	Vitamina D	↓	Imunorregulação
	Cortisol basal	Alterado	Stress

Fonte: Autoria própria.

Esses achados sugerem a importância da avaliação dos biomarcadores sistêmicos, pois podem favorecer o diagnóstico e fortalecer as evidências clínicas no KC.

3.3 Biomarcadores moleculares, “ômicos” e biomecânicos

O advento de abordagens proteômicas, metabolômicas e transcriptômicas ampliou o espectro de potenciais biomarcadores no KC. Revisões recentes sobre “ômicas” em ceratocone descrevem alterações em vias de metabolismo da matriz extracelular, resposta ao estresse oxidativo, metabolismo de colágeno e integrinas, entre outras (Durán-Cristiano et al., 2025).

Paralelamente, biomarcadores biomecânicos, como parâmetros derivados de tonometria de não contato e dispositivos de análise corneana dinâmica (por exemplo, rigidez corneana média), têm sido propostos como marcadores sensíveis de dano subclínico, capazes de discriminar KC de controles com alta acurácia (Lombardo et al., 2024).

Estudos recentes demonstram ainda que a integração de biomarcadores da lágrima com algoritmos de aprendizado de máquina pode melhorar a detecção precoce do KC e a predição de progressão, especialmente quando combinados com dados tomográficos e biomecânicos (Lin et al., 2025).

Essas abordagens apontam para um futuro em que painéis multiparamétricos (molecular + biomecânico + imagem + IA) poderão redefinir a forma de diagnosticar e estratificar o KC.

Tabela 3- Proteômica e Metabolômica em ceratocone.

Plataforma	Achados Principais	Interpretação
Proteômica Lc-Ms	Redução de colágeno I, V; LOX ↓	Estroma enfraquecido
	Elevação de MMPs	ECM degradada
	Redução de enzimas antioxidantes	Estresse Oxidativo
Metabolômica	Aumento lactato	Metabolismo anaeróbico
	Redução citrato	TCA ciclo alterado
	Lipídeos inflamatórios ↑	Inflamação
Lipidômica	Alterações em fosfolipídios	Membranas instáveis
	Eicosanoides ↑	Inflamação crônica

Fonte: Autoria própria.

Esses achados promovem impacto na importância que estudos moleculares podem contribuir para a abordagem diagnóstica e terapêutica do KC.

3.4 Biomarcadores epigenéticos no ceratocone

Os mecanismos epigenéticos incluem metilação de DNA, modificações de histonas e RNAs não codificadores (miRNAs, lncRNAs, entre outros) que regulam a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA. Revisões sobre epigenética em doenças oculares e corneanas demonstram seu papel em inflamação, fibrose, angiogênese e resposta à lesão (Lombardo et al., 2024).

No KC, alguns achados são consistentes. Uma revisão específica sobre miRNAs em ceratocone destaca miR-184, miR-204 e outros miRNAs relacionados à proliferação epitelial, cicatrização corneana e homeostase da matriz (Stunf Pukl, 2022). Um estudo *in silico* identificou pre-miRNAs diferencialmente expressos em córneas com KC, com alvos em vias de remodelamento de matriz, resposta ao estresse oxidativo e sinalização TGF- β , reforçando o papel regulador desses RNAs pequenos na doença (Nowak-Malczevska et al., 2024). Esses miRNAs podem funcionar tanto como biomarcadores diagnósticos, por exemplo, perfis específicos em córnea ou lágrima, quanto como alvos terapêuticos para modular expressão de genes chave.

Já as revisões sistemáticas sobre metilação em doenças corneanas mostraram que padrões de metilação em genes associados a matriz extracelular, inflamação e fibrose podem ser decisivos na patogênese, com dados em ceratocone ainda emergentes (Xia et al., 2024). Em modelo corneano, alterações de metilação em loci ligadas a TGF- β e proteínas de matriz foram implicadas em distrofias corneanas, sugerindo que mecanismos análogos possam ocorrer no KC, ainda que estudos específicos sejam escassos (Lanza et al., 2019). A literatura também aponta que estímulos ambientais (UV, inflamação, trauma) podem induzir mudanças epigenéticas persistentes, modulando o risco de doença ou sua progressão, conceito plausível no contexto do KC (Sood et al., 2025).

O ponto de convergência mais promissor consiste na interface entre inflamação e epigenética: citocinas inflamatórias podem alterar o padrão epigenético de células corneanas, enquanto miRNAs e metilação regulam a produção de mediadores inflamatórios e de MMPs, criando um ciclo de retroalimentação de dano e remodelamento (Passaro et al., 2025). Apesar de ainda incipientes, esses dados sugerem que assinaturas epigenéticas específicas do KC podem futuramente servir como

biomarcadores mais estáveis e como alvos para terapias “epidrugs” (fármacos que atuam modulando mecanismos epigenéticos, alterando a expressão gênica sem modificar a sequência do DNA) (Esteller, 2008).

Estudos demonstram que o KC está associado a um microambiente ocular caracterizado por inflamação crônica e concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (Lema et al., 2009; Galvis et al., 2015). Dentre esses mediadores, a metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) destaca-se como um dos biomarcadores importante, com correlação com gravidade do KC (Shetty et al., 2015; McMonnies, 2015).

Paralelamente, o aumento de marcadores de estresse oxidativo e a redução da atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase e catalase, indicam desequilíbrio redox local, contribuindo para maior vulnerabilidade tecidual e falência biomecânica progressiva da córnea (Buddi et al., 2002; Passaro et al., 2025).

Evidências crescentes sugerem um componente inflamatório sistêmico em pacientes com KC, onde a elevação da razão neutrófilo/linfócito e da razão monócito/HDL em indivíduos caracterizam um fenótipo inflamatório sistêmico de baixo grau (Karaca et al., 2014; Keles et al., 2020). Além disso, níveis séricos reduzidos de vitamina D têm sido associados a alterações estruturais corneanas e maior gravidade da doença, reforçando a interação entre regulação imunometabólica, inflamação e homeostase tecidual (Shetty et al., 2016; Akcay et al., 2019).

Esses dados sugerem que o KC pode não representar uma condição exclusivamente ocular, mas refletir, ao menos parcialmente, um estado inflamatório sistêmico subjacente em indivíduos geneticamente predispostos (Galvis et al., 2015).

Alterações epigenéticas representam um elo fundamental entre exposições ambientais e modificações moleculares sustentadas no KC. Estudos demonstram expressão diferencial de microRNAs envolvidos na síntese de colágeno, apoptose, resposta ao estresse oxidativo e sinalização inflamatória em amostras de tecido corneano e filme lacrimal de pacientes acometidos (Stunf Pukl, 2022; Sharif et al., 2021). Esses microRNAs parecem modular vias críticas relacionadas à remodelação da matriz extracelular e à sobrevivência celular.

Adicionalmente, modificações nos padrões de metilação do DNA envolvendo genes associados à organização do colágeno e às vias de sinalização do TGF- β sugerem alterações estáveis nos perfis de expressão gênica, possivelmente induzidas por estímulos mecânicos repetitivos e inflamação crônica (Bykhovskaya et al., 2016; Passaro et al., 2025). Esses mecanismos epigenéticos oferecem uma explicação plausível para a persistência e progressão da doença, mesmo na ausência de estímulos inflamatórios ou mecânicos contínuos, além de contribuírem para a heterogeneidade clínica observada no KC.

A epigenética tem demonstrado a grande evolução que pode e tem promovido na abordagem diagnóstica e fisiopatológica do KC.

4. Discussão

Esta revisão busca demonstrar que o KC é uma condição inflamatória degenerativa e epigeneticamente modulada, com envolvimento de diversos biomarcadores. A elevação de citocinas pró-inflamatórias e MMP-9 em amostras de tecido corneano e lágrima geram uma situação catabólica, o que resulta no afinamento e desorganização da matriz (Lombardo et al., 2025).

Além disso, os biomarcadores séricos são responsáveis por indicar que a inflamação do ceratocone pode ir além da superfície ocular, o que sugere um fenótipo sistêmico. Isso pode incluir aumento do calibre da vasculatura retiniana central na região peripapilar nos pacientes com ceratocone, representando um efeito vascular da inflamação nesses pacientes (Pinheiro-Costa et al., 2023).

As abordagens biomecânica e ômicas, que analisam conjuntos complexos de moléculas biológicas, mostram painéis complexos que aprimoram a detecção do KC em suas formas iniciais. Além disso, essas abordagens são capazes de melhorar a predição de progressão dessa doença (Durán-Cristiano et al., 2025).

A abordagem epigenética também se mostra importante devido sua capacidade de oferecer uma base conceitual para compreender fatores comportamentais e ambientais, como fricção ocular, alérgenos e estresse oxidativo. A partir da epigenética, podemos compreender que esses fatores anteriormente citados se convertem em alterações estáveis de expressão gênica, favorecendo para um caráter heterogêneo para a clínica da KC.

No entanto, a interpretação desses biomarcadores para a clínica da KC apresenta desafios. Os diferentes métodos de coleta de lágrima, o processamento das amostras, as técnicas de dosagem e a definição de desfechos clínicos limitam que haja uma comparação entre alguns estudos. Além disso, existe uma limitação em torno do espaço amostral pois parte significativa dos estudos incluem uma quantidade pequena de pacientes. Também é importante ressaltar que não há uma padronização em torno da epigenética pois as diferentes plataformas (*microarrays*, RNA-seq, abordagens *in silico*) e os diferentes tecidos que são utilizados para análise (córnea, conjuntiva, sangue) tornam difícil a produção de painéis epigenéticos reproduzíveis.

Apesar das limitações citadas, existe um conjunto de evidências capaz de indicar que a associação de biomarcadores tem potencial de ser uma estratégia mais promissora quando comparada com o uso de marcadores isolados.

A análise de biomarcadores apresenta algumas implicações clínicas como a detecção precoce de KC, a estratificação de risco de progressão da doença e a monitorização terapêutica. Os painéis de biomarcadores lacrimais como citocinas, MMP-9 e galectinas, quando associados com parâmetros biomecânicos aumentam a acurácia na identificação de KC ainda sem manifestações clínicas, com destaque para os candidatos à cirurgia refrativa. Em relação à estratificação de risco, os perfis inflamatórios mais intensos e alguns padrões epigenéticos podem indicar, em um cenário futuro, maior risco de progressão rápida da doença. Sobre monitorização terapêutica, os biomarcadores tendem a variar antes e após o *crosslink* ou após intervenções para controle da fricção ocular. Esses achados reforçam o papel central da MMP-9 como marcador de atividade inflamatória e degradação estromal no KC (Wisse et al., 2015; Kenney & Brown, 2023).

Do ponto de vista clínico, a identificação de biomarcadores inflamatórios e epigenéticos com dados tomográficos e biomecânicos pode representar um avanço relevante na abordagem do KC, contribuindo para a detecção precoce da doença, especialmente em fases iniciais ou subclínicas da doença, assim como para a estratificação de risco e monitoramento da progressão, especialmente em pacientes jovens ou com formas subclínicas. A integração desses marcadores com dados tomográficos e biomecânicos pode favorecer abordagens mais individualizadas e preventivas. Entretanto, é importante reconhecer que a maioria das evidências disponíveis deriva de estudos observacionais, muitas vezes com amostras reduzidas e metodologias heterogêneas. Assim, a interpretação dos achados deve ser criteriosa, valorizando mais a tendência global da literatura do que resultados isolados. Estudos futuros, preferencialmente multicêntricos e longitudinais, são essenciais para consolidar esses biomarcadores como ferramentas clínicas confiáveis. Deverão priorizar desenhos longitudinais, com acompanhamento clínico e biomecânico, visando validar painéis multiparamétricos de biomarcadores. A incorporação de abordagens ômicas integradas e inteligência artificial pode representar um avanço decisivo na compreensão e manejo do KC.

Observa-se, a partir da análise crítica da literatura, que ainda há lacunas relevantes quanto à padronização dos biomarcadores estudados, o que limita sua aplicação clínica imediata.

Este estudo contribui ao integrar evidências inflamatórias, sistêmicas e epigenéticas em um modelo fisiopatológico unificado do KC, reforçando o potencial translacional dos biomarcadores como ferramentas de apoio diagnóstico e prognóstico. Enfatizamos a necessidade de se valorizar a integração entre inflamação, epigenética e aplicações clínicas como diferencial no diagnóstico do KC.

Do ponto de vista científico e social, a compreensão do KC como uma condição inflamatória e epigeneticamente modulada amplia as possibilidades de estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas, com impacto direto na qualidade de vida de indivíduos jovens e economicamente ativos.

5. Conclusão

Evidências atuais sugerem que o ceratocone é uma doença que pode decorrer de um processo inflamatório, com caráter degenerativo e com perfil epigenético modulado, onde biomarcadores em diferentes tecidos como lágrima, córnea e sangue, evidenciam a interação entre predisposição genética, ambiente e mecanismos de reparo tecidual.

Nesse contexto, a consolidação de painéis multiparamétricos integrando biomarcadores inflamatórios, epigenéticos e dados biomecânicos representa um passo promissor para uma abordagem mais personalizada, preventiva e translacional do ceratocone.

Referências

- Arnal, E. (2011). *Oxidative stress in keratoconus? Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 8592–8597.
- Balasubramanian, S. A., Mohan, S., Pye, D. C., & Willcox, M. D. P. (2012). Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmologica*, 90(4), e303-9. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x>.
- Bawazeer, A. M., Hodge, W. G., & Lorimer, B. (2000). Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *The British Journal of Ophthalmology*, 84(8), 834–836. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.8.834>.
- Deshmukh, R., Ong, Z. Z., Rampat, R., Alió Del Barrio, J. L., Barua, A., Ang, M., Mehta, J. S., Said, D. G., Dua, H. S., Ambrósio, R., Jr, & Ting, D. S. J. (2023). Management of keratoconus: an updated review. *Frontiers in Medicine*, 10, 1212314. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1212314>.
- Dorota, M., Joanna, & Gajecka, M. (2024). Differentially expressed microRNAs targeting genes in key pathways in keratoconus. *Frontiers in Genetics*, 15.
- Durán-Cristiano, S. C., Bustamante-Arias, A., Fernandez, G. J., Martin-Gil, A., & Carracedo, G. (2025). Omics in keratoconus: From molecular to clinical practice. *Journal of Clinical Medicine*, 14(7), 2459. <https://doi.org/10.3390/jcm14072459>.
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *The New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148–1159. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072067>.
- Galvis, V., Sherwin, T., Tello, A., Merayo, J., Barrera, R., & Acera, A. (2015). Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (London, England)*, 29(7), 843–859. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.63>.
- Goklap, O., Yildirim, Y., & Tekin, K. (2022). Epidemiology of keratoconus: a review. *Saudi J Ophthalmol*, 1, 10–18.
- Hashemi, H. (2020). Global prevalence and incidence of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 215, 88–97.
- Hawkes, E., & Nanavaty, M. A. (2014). Eye rubbing and keratoconus: A literature review. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 3(3), 118–121. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10025-1090>.
- Kabza, M., Karolak, J. A., Rydzanicz, M., Szcześniak, M. W., Nowak, D. M., Ginter-Matuszewska, B., Polakowski, P., Ploski, R., Szaflik, J. P., & Gajecka, M. (2017). Collagen synthesis disruption and downregulation of core elements of TGF- β , Hippo, and Wnt pathways in keratoconus corneas. *European Journal of Human Genetics*, 25(5), 582–590. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.4>.
- Karaca, E. E., Özmen, M. C., Ekici, F., Yüksel, E., & Türkoğlu, Z. (2014). Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*, 33(11), 1168–1173. <https://doi.org/10.1097/ico.000000000000026>.
- Katipoğlu, Z. (2020). May monocyte/HDL cholesterol ratio (MHR) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) be an indicator of inflammation and oxidative stress in patients with keratoconus? *Ocular Immunology and Inflammation*. 632–636.
- Kenney, C., & Brown, M. (2003). *The Cascade Hypothesis of Keratoconus. Contact Lens and Anterior Eye*, v. 26. 139–146.
- Krebs, I., Moussa, G., & Blomquist, P. H. (2021). Quality of life and economic burden of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 4, 543–549.
- Lanza, M., Benincasa, G., Costa, D., & Napoli, C. (2019). Clinical role of epigenetics and network analysis in eye diseases: A translational science review. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 2424956. <https://doi.org/10.1155/2019/2424956>.
- Lema, I., Sobrino, T., Durán, J. A., Brea, D., & Díez-Feijoo, E. (2009). Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *The British Journal of Ophthalmology*, 93(6), 820–824. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144253>.
- Lin, Y., Yao, Y., Miao, X., Tang, S., & Huang, L. (2025). Integration of tear fluid biomarkers and machine learning for the early detection of keratoconus. *BMC Ophthalmology*, 25(1), 612. <https://doi.org/10.1186/s12886-025-04451-8>.

Lombardo, G., Alunni-Fegatelli, D., Serrao, S., Mencucci, R., Roszkowska, A. M., Bernava, G. M., Vestri, A., Aleo, D., & Lombardo, M. (2024). Accuracy of an air-puff dynamic tonometry biomarker to discriminate the corneal biomechanical response in patients with keratoconus. *Cornea*, 43(3), 315–322. <https://doi.org/10.1097/ICO.000000000000337f>.

Lombardo, M., Fruschelli, M., & Serrao, S. (sem data). *The immunopathology of keratoconus: tear film biomarkers and immune pathways. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*.

Maja, Gimenez, J., Bombuy, & Izdebska, J. (2025). Etiopathogenesis of keratoconus: A contemporary overview. *Seminars in Ophthalmology*, 1–13.

McMonnies, C. W. (2009). Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 28(6), 607–615. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318198384f>.

Nishtala, K. (2016). *Tear biomarkers for keratoconus. Eye and Vision*.

Passaro, M. L., Rinaldi, M., Morgera, V., Feola, A., Romano, V., Troisi, M., Strianese, D., Piscopo, R., Messina, S., Romano, A., Porcellini, A., Pezone, A., & Costagliola, C. (2025). The oxidative-stress-senescence axis in keratoconus: new insights into corneal degeneration. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 12, 1539542. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1539542>.

Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Editora da UFSM.

https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pinheiro-Costa, J., Lima Fontes, M., Luís, C., Martins, S., Soares, R., Madeira, D., Falcão-Reis, F., & Carneiro, Â. (2023). Serum inflammatory biomarkers are associated with increased choroidal thickness in keratoconus. *Scientific Reports*, 13(1), 10862. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37472-8>.

Risemberg, R. I. C. et al. (2026). A importância da metodologia científica no desenvolvimento de artigos científicos. *E-Acadêmica*. 7(1), e0171675. <https://academica.org/academica/article/view/675>.

Santhiago, M. R., Stival, L. R., Araujo, D. C., Antunes-Foschini, R., Toledo, M. C., Nunes, I. L. S., Morgado, C. R., & Kara-Junior, N. (2025). Relationship of inflammatory mediators (interleukin and cortisol concentrations) with corneal epithelial quantifiable metrics. *Ophthalmology Science*, 5(1), 100624. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2024.100624>

Sharif, R., Bak-Nielsen, S., Hjortdal, J., & Karamichos, D. (2018). Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. *Progress in Retinal and Eye Research*, 67, 150–167. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.05.002>.

Sood, S., Tiwari, A., Sangwan, J., Vohra, M., Sinha, N. R., Tripathi, R., Sangwan, V. S., & Mohan, R. R. (2025). Role of epigenetics in corneal health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 104(101318), 101318. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101318>.

Stunf Pukl, S. (2022). Are miRNAs dynamic biomarkers in keratoconus? A review of the literature. *Genes*, 13(4), 588. <https://doi.org/10.3390/genes13040588>.

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.

Wisse, R. (2014). Van der Lelij A. A Multivariate Analysis and Statistical Model for Predicting Visual Acuity and Keratometry One Year After Cross-linking for Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, 519–525.

Wisse, R. P. L., Kuiper, J. J. W., Gans, R., Imhof, S., Radstake, T. R. D. J., & Van der Lelij, A. (2015). Cytokine expression in keratoconus and its corneal microenvironment: A systematic review. *The Ocular Surface*, 13(4), 272–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.006>.

Xia, Y., Chen, K., Yang, Q., Chen, Z., Jin, L., Zhang, L., Yu, X., Wang, L., Xie, C., Zhao, Y., Shen, Y., & Tong, J. (2024). Methylation in cornea and corneal diseases: a systematic review. *Cell Death Discovery*, 10(1), 169. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01935-2>.

Zhang, Y. (2022). *MicroRNA profiling in the aqueous humor of keratoconus eyes. Translational Vision Science & Technology*, 11(12).