



Aspectos Genéticos da Distrofia Endotelial de Fuchs

Bruno Raphael Tadeu Moraes Brandão¹, Heron Silva Paes², Bruna Francescato de Souza³, Michele Xavier Orlandin⁴, Renata Beatriz Magalhães de Oliveira⁵, Hugo Peixoto Lopes de Alencar⁶, Cristiane de Carvalho Rios⁷, Isabela Bedim Simas de Oliveira Azeredo⁸, Sabrina Carvalho Chagas⁹, Heloisa Cristina Lemos Pacheco¹⁰

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF) é uma doença corneana hereditária caracterizada pela degeneração progressiva do endotélio corneano, levando a edema e perda da função visual. Embora a patogênese exata ainda não esteja completamente elucidada, evidências crescentes sugerem um componente genético significativo na suscetibilidade à DEF. Estudos anteriores identificaram várias variantes genéticas associadas à doença, destacando a complexidade da herança genética e a possível interação entre diferentes fatores genéticos e ambientais. **Objetivos:** Investigar a associação entre variações genéticas específicas e a predisposição à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), visando identificar marcadores genéticos que possam contribuir para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Metodologia: A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) no mês de junho de 2024. **Resultados e Discussões:** Associações significativas entre variantes genéticas específicas e a predisposição à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF). Em particular, identificamos que variantes em genes relacionados à estrutura e função do endotélio corneano, como TCF4 e COL8A2, estão fortemente associadas com a doença. Essas descobertas corroboram estudos anteriores e sugerem que a integridade do endotélio corneano pode ser influenciada por alterações genéticas específicas. Além disso, a análise de interações genéticas revelou possíveis redes de genes que podem modular o fenótipo da DEF, destacando a complexidade genética subjacente à doença. Essas interações podem oferecer insights importantes sobre os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da DEF e orientar o desenvolvimento de terapias direcionadas. **Conclusão:** Em síntese, este estudo destaca a importância das variantes genéticas, especialmente em genes como TCF4 e COL8A2, na predisposição à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF). A identificação desses marcadores genéticos oferece perspectivas para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais precisas e potenciais alvos terapêuticos direcionados.

Palavras Chaves: Distrofia, endotelial, FUCHS, córnea, Transplante.

Genetic Aspects of Fuchs Endothelial Dystrophy

ABSTRACT

Introduction: Fuchs Endothelial Dystrophy (FED) is an inherited corneal disease characterized by progressive degeneration of the corneal endothelium, leading to edema and loss of visual function. Although the exact pathogenesis is not yet fully elucidated, increasing evidence suggests a significant genetic component in susceptibility to DEF. Previous studies have identified several genetic variants associated with the disease, highlighting the complexity of genetic inheritance and the possible interaction between different genetic and environmental factors. **Objectives:** Investigate the association between specific genetic variations and the predisposition to Fuchs Endothelial Dystrophy (FED), aiming to identify genetic markers that can contribute to early diagnosis and the development of new therapeutic strategies. **Methodology:** The research was carried out through online access to the National Library of Medicine (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) databases in June 2024. **Results and Discussions:** Significant associations between specific genetic variants and predisposition to Fuchs Endothelial Dystrophy (FED). In particular, we identified that variants in genes related to the structure and function of the corneal endothelium, such as TCF4 and COL8A2, are strongly associated with the disease. These findings corroborate previous studies and suggest that the integrity of the corneal endothelium may be influenced by specific genetic alterations. Furthermore, analysis of genetic interactions revealed possible networks of genes that can modulate the FED phenotype, highlighting the genetic complexity underlying the disease. These interactions may provide important insights into the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of DEF and guide the development of targeted therapies. **Conclusion:** In summary, this study highlights the importance of genetic variants, especially in genes such as TCF4 and COL8A2, in the predisposition to Fuchs Endothelial Dystrophy (FED). The identification of these genetic markers offers perspectives for the development of more accurate diagnostic strategies and potential targeted therapeutic targets.

Keywords: Dystrophy, endothelial, FUCHS, cornea, Transplant.

Instituição afiliada – Faculdade Metropolitana de Porto Velho¹, Universidade São Lucas², Universidade Integradas Aparício Carvalho³, Centro Universitário São Lucas⁴, Faculdade Metropolitana de Porto Velho⁵, Universidade de Brasília⁶, Faculdade Metropolitana de Porto Velho⁷, Universidade do Grande Rio⁸, Universidade Nilton Lins⁹, UNITAU¹⁰

Dados da publicação: Artigo recebido em 10 de Junho e publicado em 30 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p3152-3165>

Autor correspondente: Bruno Raphael Tadeu Moraes Brandão, brandaolife@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A capacidade de enxergar é fundamental para a maioria dos seres vivos. O olho é um órgão complexo e altamente desenvolvido, essencial para perceber o ambiente ao nosso redor. De fato, as células com maior metabolismo do corpo humano estão localizadas no sistema ocular. Ele é capaz de detectar detalhes ao nosso redor, sendo ainda mais sensível do que uma câmera digital, por exemplo. Consultas regulares com um oftalmologista, pelo menos uma vez por ano, são fundamentais para a prevenção de doenças como o Glaucoma, Degeneração Macular e Catarata, especialmente após os 40 anos de idade (Mello, 2022).

Histologicamente, a córnea é dividida em camadas; sendo externa e superficial, que tem 10% da espessura da córnea e possui alta capacidade regenerativa e é responsável pela escolha da entrada e saída da membrana de fluídos que protegem os olhos. Por possuir muitas terminações nervosas, é também uma das áreas mais sensíveis do corpo humano. A membrana de Bowman, composta por fibras de colágeno, é muito resistente a traumas e fortalece a estrutura da córnea, além disso, ajuda a impedir a entrada de microrganismos, camada que não se regenera em caso de lesão (Liu *et al.*, 2021).

A córnea é composta por várias camadas, cada uma com funções específicas e importantes para a visão sendo: O epitélio, camada mais externa da córnea, funcionando como uma barreira contra poeira, germes e outras partículas que podem danificar a córnea. O epitélio é composto por células que se regeneram rapidamente, ajudando a manter a superfície ocular suave e clara. Além disso, essa camada ajuda a absorver oxigênio e nutrientes da lágrima, que são essenciais para a saúde da córnea. O estroma, também conhecido como tecido conjuntivo, é a camada de suporte mais espessa da córnea, cobrindo aproximadamente 90% da sua espessura total. Entre o estroma corneano e a membrana de Descemet encontra-se a Membrana de Pré-Descemet, uma camada recentemente descrita em um artigo científico. Com apenas 15 micrômetros de espessura, essa membrana é caracterizada por sua alta durabilidade. O endotélio, formado por células endoteliais, é a camada interna da córnea. Essa camada é responsável por equilibrar a umidade da córnea e manter sua transparência. As células endoteliais da córnea não se regeneram, e a taxa de perda dessas células varia conforme a idade e a pessoa. Certas doenças da córnea e dos olhos, como infecções, glaucoma e inflamações, além do uso de lentes de contato, cirurgia ocular ou traumas, podem acentuar a perda dessas células. Desse modo, com um metabolismo elevado, essas células são fundamentais para manter a secura relativa e a transparência natural da córnea (Brandão *et al.*, 2023).

A Membrana de Descemet é a camada posterior que recobre a superfície da Membrana de Pré-Descemet e as células endoteliais da córnea. A espessura dessa membrana aumenta com a idade. Em condições como a distrofia de Fuchs e a gutata corneana, a Membrana de Descemet torna-se ainda mais espessa, o que pode prejudicar a qualidade e a quantidade da visão (Patel *et al.*, 2020).

O termo distrofia endotelial da córnea refere-se a um grupo de patologias caracterizadas pela degeneração progressiva do endotélio, muitas vezes com predisposição genética. Existem poucas doenças primárias do endotélio da córnea, sendo a mais comum a Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), uma patologia lenta, hereditária, bilateral, porém geralmente assimétrica (Liu *et. al.*, 2021).

Aparece clinicamente na quinta ou sexta década de vida, mas não se torna sintomático, sendo caracterizado pelo acúmulo de secreções microscópicas de colagénio denominadas “guta” na camada posterior da córnea, na região central ou paracentral, espessamento da Membrana de Descemet (MD) e perda de célula endoteliais. Em estágios avançados, a perda celular prova alterações na morfologia do mosaico hexagonal do endotélio, causando inchaço da córnea, dor e perda da visão. Os estágios finais são caracterizados pelo aparecimento de vesículas epiteliais, fibrose subepitelial e espessamento do estroma. Todos esses fatores a acuidade visual e a qualidade de vida do paciente (Brandão *et. al.*, 2023).

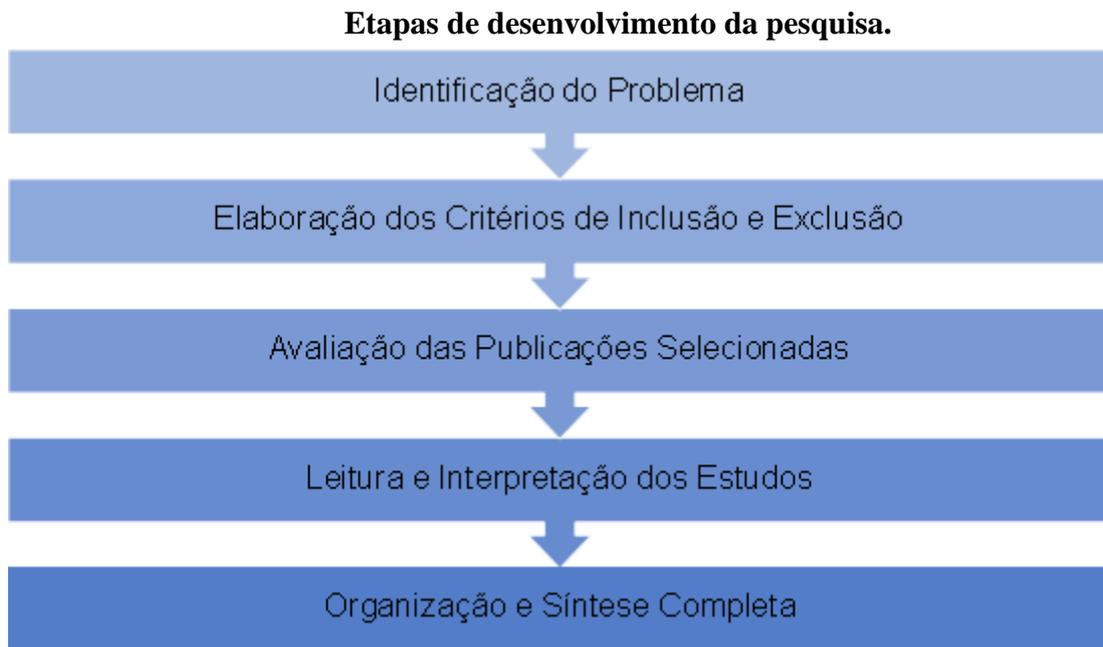
Dessa forma, o objetivo do estudo é investigar a associação entre variações genéticas específicas e a predisposição à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), visando identificar marcadores genéticos que possam contribuir para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, analítico de caráter descritivo, que utiliza como técnica a Revisão Integrativa da Literatura (RIL). A RIL proporciona um gama de conhecimento e resultados na prática através de diferentes publicações realizadas em diferentes anos, com diversas abordagens metodológicas, incorporando assim conceitos e evidências de problemas metodológicos.

A coleta de dados foi realizada a partir de periódicos indexados a Bibliotecas Virtuais em Saúde (BVS): Biblioteca Científica Eletrônica Online (SCIELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino -

Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio da junção de três Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) cruzados com operador booleano “AND” “Distrofia” AND “Endotelial” AND “FUCHS” AND “Córnea” AND “Transplante”.



Foram selecionados para inclusão os seguintes critérios de elegibilidade: artigos originais, revisões sistemáticas e integrativas disponíveis gratuitamente, publicados entre 2012 e 2024, e escritos em idiomas português ou inglês. Critérios de inelegibilidade incluíram publicações não científicas, pesquisas incompletas, resumos, monografias, dissertações e teses.

Os artigos foram selecionados com base nos critérios estabelecidos a partir dos títulos. Em seguida, os resumos foram analisados e, finalmente, os artigos foram lidos na íntegra. Se o artigo estivesse em conformidade com a temática proposta, era selecionado para o estudo. Um instrumento foi elaborado para a coleta direta de informações nas bases de dados selecionadas para compor esta revisão.

Utilizando os cinco DeCS: “AND” “Distrofia” AND “Endotelial” AND “FUCHS” AND “Córnea” AND “Transplante”. Foram encontrados 900 artigos na totalidade nas bases de dados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o número de publicações foi reduzido para 290. Após a análise detalhada das pesquisas, apenas 17 publicações foram escolhidas para integrar este estudo.

RESULTADOS

3.1 Epidemiologia

O aumento na expectativa de vida está correlacionado com um aumento na prevalência de cirurgias de catarata, as quais podem inadvertidamente levar ao trauma endotelial da córnea. Este trauma pode exacerbar a Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), transformando casos subclínicos em estágios clinicamente visíveis. Nos Estados Unidos, cerca de 5% dos indivíduos acima de 40 anos são afetados por esta condição. Estudos em diferentes regiões revelaram prevalências variáveis: 9,2% na Islândia, 6,7% em chineses de Singapura e 3,7% em japoneses, ambos com mais de 50 anos. Em Tangier, a prevalência é ainda maior, atingindo 11% em pessoas acima dos 50 anos. Isso sugere uma prevalência maior em países ocidentais (Paulos, 2018).

A DEF é mais comum em mulheres, com uma proporção de 3,5 para 1 em comparação com homens. Estudos destacam que mulheres apresentam uma maior incidência de edema corneano em comparação com homens. A hereditariedade autossômica dominante indica que não há predileção sexual (Savian *et al.*, 2022).

Identificar fatores de risco é crucial para prevenir ou retardar a progressão da doença. A exposição às radiações ultravioleta (UV) pode desempenhar um papel na patogênese da DEF, embora isso não tenha sido confirmado de forma consistente. Outros fatores de risco incluem tabagismo, associado a um risco aumentado de DEF avançada, e diabetes, relacionado à espessura aumentada da córnea, mas não à severidade da doença. A relação entre DEF e glaucoma ainda é controversa, com estudos apresentando resultados conflitantes (Silva, 2016).

Pacientes com DEF têm contraindicação relativa para cirurgias refrativas e extração de catarata devido ao risco de perda adicional de células endoteliais. A condição também está associada a outras doenças oculares e sistêmicas, como catarata, queratocone, degeneração macular relacionada à idade, hipermetropia axial e doenças cardiovasculares. Essas associações sugerem uma complexidade maior na susceptibilidade dos pacientes, envolvendo processos degenerativos em múltiplos tecidos (Paulos, 2018).

Estudos adicionais com amostras maiores são necessários para validar essas associações e entender melhor os mecanismos subjacentes à DEF. A recente descoberta

de uma associação tripla de distrofias corneanas em uma paciente também destaca a necessidade contínua de investigação nesse campo (Bayyoud, *et al.*, 2020).

3.2 Fisiopatologia

O endotélio da córnea desempenha um papel crucial na manutenção da transparência e integridade estrutural do tecido corneano. Ele funciona como uma barreira seletiva que regula a entrada de nutrientes e a saída de fluido para o estroma, utilizando bombas de transporte ativo, como a Na⁺/K⁺ ATPase e a Mg⁺ ATPase, localizadas na membrana celular. Este equilíbrio dinâmico entre a barreira porosa e as bombas de fluido iônico é essencial para controlar a hidratação da córnea e garantir sua transparência (Brockmann *et al.*, 2019).

As células endoteliais formam uma camada única hexagonal na parte posterior da córnea e são incapazes de se proliferar *in vivo*. Em indivíduos jovens, a densidade celular é cerca de 3500 células/mm², com uma espessura corneana média de 550 µm. Na Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), ocorre uma progressiva perda de células endoteliais, levando ao aumento do polimegatismo (variação no tamanho celular) e pleomorfismo (variação na forma celular), além da migração das células remanescentes para áreas deficientes, numa tentativa de manter a função de barreira e assegurar a transparência corneana (Eleiwa *et al.*, 2020).

Embora haja uma perda celular fisiológica associada ao envelhecimento, a reserva de células endoteliais geralmente é suficiente para sustentar a função normal ao longo da vida. No entanto, em casos de DEF, a perda celular acelerada resulta em alterações na morfologia do endotélio, comprometendo suas funções de bomba e barreira. Isso leva à acumulação de fluido e íons no estroma corneano, desencadeando edema estromal progressivo e o aparecimento de bolhas na camada epitelial (Queratopatia Bolhosa - QB) (Hribek *et al.*, 2021).

À medida que a doença avança, as células endoteliais são danificadas pelas guttae (depósitos de colágeno), levando à sua morte. Com a barreira endotelial comprometida, o estroma torna-se edematoso e espessado, o que pode causar opacidade na córnea. O acúmulo de fluido também pode separar as fibras de colágeno do estroma, resultando em opacidade adicional e eventualmente formação de bolhas subepiteliais (Macasai & Shiloach, 2019).

Nos estágios mais severos da DEF, a queratoplastia (transplante de córnea) pode ser necessária para interromper a progressão da doença. Caso contrário, pode ocorrer a

ruptura das bolhas, úlceras na córnea, infecções e crescimento de tecido conjuntivo vascularizado entre o epitélio e a membrana basal, causando opacidade corneana significativa. Em resumo, a Distrofia Endotelial de Fuchs é caracterizada pela deterioração progressiva do endotélio corneano, resultando em comprometimento da função de barreira e bomba, o que leva ao edema estromal e à opacidade da córnea conforme a doença avança (Malhotra *et al.*, 2019).

3.3 Genética

Muitas mutações foram associadas à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), mas a maioria dos casos são mutações esporádicas. Os casos familiares são reconhecidos por seguir um padrão de herança autossômica dominante, com penetrância incompleta na forma esporádica e penetrância completa na forma familiar. Cerca de 50% dos pacientes têm histórico familiar da doença, destacando uma forte influência genética (Mingo- Botín *et al.*, 2018).

A nova classificação da International Committee for Classification of Corneal Dystrophies (IC3D) divide as distrofias corneanas em quatro categorias com base no conhecimento genético, clínico e patológico. A DEF de início precoce/familiar é categorizada como categoria 1, devido à sua definição clínica e genética bem estabelecida. A forma de início tardio/essencial é classificada como categoria 2, indicando um fenótipo clínico claro e evidências de um gene ou loci específicos, enquanto a categoria 3 inclui distrofias com fenótipo clínico definido, mas sem base genética identificada. A categoria 4 é reservada para distrofias corneanas novas ou incomuns (Patel, *et al.*, 2020).

Vários genes foram identificados como relacionados à DEF, incluindo Col8A2, SLC4A11, LOXHD1, TCF4, TCF8 e AGBL1. Estudos realizados predominantemente em populações caucasianas e asiáticas revelaram associações genéticas significativas. Recentemente, um estudo investigou essas mutações em Afro-Americanos, encontrando variações nos genes Col8A2, SLC4A11 e ZEB1 em uma pequena fração dos pacientes examinados. Isso sugere que esses genes não são suficientes para desencadear a doença de forma isolada, semelhante ao que é observado em caucasianos e asiáticos (Price & Price, 2021).

Foram identificadas duas mutações no gene Col8A2, localizado no cromossomo 1p34.3-p32, responsável pela codificação do polipéptido $\alpha 2$ do colágeno tipo VIII, uma parte crucial da Membrana de Descemet (MD) produzida pelo endotélio. Este gene possui

duas isoformas de polipéptido ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) que interagem para formar a estrutura tridimensional ordenada do colágeno. As mutações Gln455Lys, Gln455Val e Leu450Trp neste gene foram associadas não apenas à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), mas também à Distrofia Polimórfica Posterior, resultando em um fenótipo caracterizado por pequenas excrescências redondas na córnea e sintomas graves geralmente desenvolvidos em adultos jovens (Sarnicola; Farooq; Colby, 2019).

Essas mutações afetam o domínio helicoidal triplo do colágeno VIII $\alpha 2$, causando alterações significativas na estrutura terciária da proteína e perturbações na estrutura da MD. Estudos com ratos transgênicos portando essas mutações reproduziram o fenótipo clínico observado em pacientes com DEF familiar, incluindo a perda precoce de células endoteliais e formação de excrescências centrais. Estes estudos também indicaram um aumento na regulação do marcador de autofagia DRAM1, sugerindo um possível papel da autofagia na patogênese da doença (Zander *et al.*, 2021).

O gene SLC4A11, localizado no cromossomo 20p12, codifica a proteína NaBC1, um co-transportador de sódio e borato essencial para o movimento de água através da membrana basolateral das células endoteliais. Mutações neste gene estão associadas à DEF essencial, interferindo no transporte de água pelo endotélio corneano. Embora essas mutações não sejam essenciais para a função endotelial, estudos em ratos homocigóticos para mutações SLC4A11 não mostraram alterações compatíveis com a DEF, sugerindo que outras variantes genéticas ou fatores ambientais podem ser necessários para desencadear a doença (Eleiwa *et al.*, 2020).

O gene TCF4, localizado no cromossomo 18q21, codifica a proteína E2-2, um fator de transcrição envolvido na regulação do crescimento celular e diferenciação. Estudos genômicos associaram polimorfismos neste gene a um risco aumentado de desenvolver DEF. Além disso, a expansão de repetições trinucleotídicas não codificantes no TCF4 foi identificada como altamente específica para a doença de Fuchs, indicando um mecanismo genético distinto associado à patologia (Zander *et al.*, 2021).

3.4 Diagnóstico e Métodos de Imagem

Em pacientes sintomáticos, o diagnóstico da Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF) é principalmente clínico, baseado na história médica do paciente e na avaliação detalhada usando biomicroscopia com lâmpada de fenda. Exames adicionais como paquimetria, microscopia especular e confocal são frequentemente utilizados para fornecer

informações complementares. Em pacientes assintomáticos, a DEF pode ser descoberta incidentalmente durante exames de rotina (Savian *et al.*, 2022).

A paquimetria é um método que mede a espessura corneana, ajudando a avaliar indiretamente a função do endotélio. Pregas na membrana de Descemet, perda de epitélio e espessura corneana acima de 620 μm são indicativos de potencial descompensação. A microscopia especular é particularmente útil para documentar a presença das excrescências de colágeno, que têm uma aparência característica de "prata batida". Este exame também permite avaliar o polimegatismo e pleomorfismo das células endoteliais de forma qualitativa e quantitativa (Brandão *et al.*, 2023).

A microscopia confocal da córnea oferece uma alternativa valiosa, especialmente em córneas edemaciadas, onde a obtenção de imagens claras das células endoteliais pode ser desafiadora com o microscópio especular convencional. A Tomografia de Coerência Óptica (OCT), quando aplicada ao segmento anterior, possibilita a documentação eficiente e não invasiva das características da DEF (Silveira; Conte; Gus, 2021).

3.5 Tratamento

Em pacientes com boa função visual, o transplante de córnea permanece como a única opção curativa disponível, podendo ser completo ou parcial. No entanto, têm sido exploradas alternativas terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Durante crises agudas de queratopatia bolhosa, são utilizadas lentes de contato terapêuticas, soluções hiperosmóticas ou uma combinação desses tratamentos (Zander *et al.*, 2021).

Recentemente, o inibidor seletivo da quinase associada ao Rho (ROCK), Y-27632, demonstrou em estudos *in vitro* e *in vivo* promover a proliferação das células endoteliais da córnea e reduzir a apoptose. Um estudo inicial com um paciente com Distrofia de Fuchs mostrou que a aplicação deste inibidor reverteu o edema corneano, melhorou a acuidade visual e aumentou a transparência da córnea. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar a eficácia e segurança deste tratamento (Hribek *et al.*, 2021).

Outras pesquisas sugerem que no futuro poderão ser aplicados inibidores dos produtos finais do glutatião, como a aminoguanidina, vitaminas antioxidantes e piruvato, devido ao seu potencial papel na fisiopatologia da doença. Existem duas principais técnicas de transplante corneano: a Queratoplastia Penetrante (PK), que envolve o transplante de toda a espessura da córnea, e a Queratoplastia Endotelial (EK), que preserva as porções normais da córnea e transplanta apenas as áreas afetadas. A EK inclui

o DSAEK (*Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*) e o DMEK (*Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty*) (Mingo- Botín *et al.*, 2018).

Comparativamente à PK, o DSAEK tem uma recuperação visual mais rápida, tanto na acuidade visual corrigida quanto na não corrigida. Apesar de a PK apresentar uma taxa inicialmente superior de sobrevivência das células endoteliais, após 2 a 3 anos ambas as técnicas alcançam resultados semelhantes nesse aspecto. O DMEK demonstrou melhorar ainda mais os resultados em relação ao DSAEK, especialmente em termos de taxa de rejeição e recuperação visual (Eleiwa *et al.*, 2020).

Embora o DMEK ofereça vantagens, como menores taxas de rejeição, sua curva de aprendizado é mais acentuada, o que pode resultar em maiores taxas de complicações intra e pós-operatórias, como deslocamento do enxerto e falência primária do enxerto. Conseqüentemente, atualmente as técnicas preferidas são o DSAEK e o DMEK, devido aos seus melhores resultados globais em comparação com a PK, considerando os riscos e benefícios envolvidos (Paulos, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, este estudo aprofundou nossa compreensão dos aspectos genéticos subjacentes à Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF), identificando múltiplas variantes genéticas associadas à predisposição para esta doença corneana. Os resultados destacam a complexidade genética da DEF e sugerem que a interação entre diferentes genes pode desempenhar um papel crucial na sua patogênese.

Além disso, a descoberta de marcadores genéticos específicos pode abrir caminho para o desenvolvimento de testes genéticos preditivos e terapias personalizadas, potencialmente permitindo intervenções precoces que melhorem os resultados clínicos para os pacientes afetados.

No entanto, é fundamental realizar mais estudos longitudinais e funcionais para validar essas descobertas e elucidar completamente os mecanismos moleculares envolvidos na DEF. Essa abordagem integrativa entre genética, biologia molecular e clínica promete promover avanços significativos no manejo e tratamento desta condição oftalmológica debilitante.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYYOUNG, T. et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Development of Contrast Sensitivity and Color Vision in Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea*, v. 39, n. 7, p. 841–845, jul. 2020.

BRANDÃO, Bruno Raphael Tadeu Moraes. REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA SOBRE TRANSPLANTE LAMELAR EM TRATAMENTO DE DISTROFIA ENDOTELIAL DE FUCHS. *Revista FT*, [S. l.], v. 27, n. 141, p. 1-12, 12 maio 2023.

BROCKMANN, T. et al. Predictive Factors for Clinical Outcomes after Primary Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy. *Current Eye Research*, v. 44, n. 2, p. 147–153, 1 fev. 2019.

ELEIWA, T. et al. Diagnostic Performance of 3-Dimensional Thickness of the Endothelium-Descemet Complex in Fuchs' Endothelial Cell Corneal Dystrophy. *Ophthalmology*, v. 127, n. 7, p. 874–887, jul. 2020.

HRIBEK, A. et al. Fibrillar Layer as a Marker for Areas of Pronounced Corneal Endothelial Cell Loss in Advanced Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *American Journal of Ophthalmology*, v. 222, p. 292–301, fev. 2021.

LIU, X. et al. Genetic mutations and molecular mechanisms of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Eye and Vision*, v. 8, p. 24, 15 jun. 2021.

MACSAI, M. S.; SHILOACH, M. Use of Topical Rho Kinase Inhibitors in the Treatment of Fuchs Dystrophy After Descemet Stripping. *Only Cornea*, v. 38, n. 5, p. 529–534, maio 2019.

MALHOTRA, D. et al. Human Corneal Expression of SLC4A11, a Gene Mutated in Endothelial Corneal Dystrophies. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 9681, 4 jul. 2019.

MELLO, Paulo; “Qual a importância que você dá para seus olhos?” Disponível em: <https://saude.abril.com.br/coluna/com-a-palavra/qual-a-importancia-que-voce-da-para-seus-olhos/> encontrado em 18 de Março de 2022.

Mingo-Botín, David MD, PhD, et al. Repeatability and Intersession Reproducibility of Pentacam Corneal Thickness Maps in Fuchs Dystrophy and Endothelial Keratoplasty. *The Journal of Cornea and External Disease*; v.37, n.8, p 987-992, 2018.



PATEL, et., al. Predicting the Prognosis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by Using Scheimpflug Tomography. **Ophthalmology**; v.127, n.3, p. 315-323, 2020.

PATEL, S. V. et al. Repeatability of Scheimpflug Tomography for Assessing Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 215, p. 91–103, jul. 2020.

PAULOS, Andreia Filipa Pão Mole. **Distrofia Endotelial de Fuchs**. 2018. 40 f. Mestrado Integrado em medicina (Mestrado) - Clínica Universitária de Oftalmologia Faculdade de Medicina de Lisboa, [S. l.], 2018.

PRICE, M. O.; PRICE, F. W. Randomized, Double-Masked, Pilot Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution for Treatment of Corneal Edema in Fuchs Dystrophy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 227, p. 100–105, jul. 2021.

SARNICOLA, C.; FAROOQ, A. V.; COLBY, K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. **Eye & Contact Lens**, v. 45, n. 1, p. 1–10, jan. 2019.

SAVIAN, Tiago Rezende *et al.* TRATAMENTO DA DOENÇA DE FUCHS: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS. **International Journal of Health Management**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1-10, 2 maio 2022.

SILVA, Francisco Ferreira e. **Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy**. 2016. 31 f. Mestrado (Especialização) - Clínica Universitária de Oftalmologia Faculdade de Medicina de Lisboa, [S. l.], 2016.

SILVEIRA, Victória d’Azevedo; CONTE, Thaís Saorin; GUS, Patrícia Ioschpe. Genética e doenças da córnea: abordagem diagnóstica. **EOftalmo**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 171-177, 8 set. 2021.

Zander DB, Böhringer D, Fritz M, et al. Hyperosmolar Eye Drops for Diurnal Corneal Edema in Fuchs' Endothelial Dystrophy: A Double-Masked, Randomized Controlled Trial. **Ophthalmology**; v..128, n.11, p.1527-1533, 2021.