Oftalmologia e Otorrinolaringologia

EDIÇÃO II

Capítulo 2

INTERAÇÃO ENTRE PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA E FATORES AMBIENTAIS NA PROGRESSÃO DA MIOPIA

LÚCIA HELENA CONTE SOUZA[1]
RAFAELA DANIELI BRUSTOLIN[2]
GABRIEL HENRIQUE SALVATORI SILVA[2]
TAINARA PELISÃO[2]
GUILHERME MIGUEL MOREIRA DE OLIVEIRA[3]
ANA CLARA VIEIRA NASCIMENTO MATOS[1]
BRUNA MELO MEDEIROS[1]
CINDY BURATO PEDROZO[4]
ÉGLIS ARANTES MENDONÇA MAGALHÃES[1]
GABRIELLE FERNANDA VIEIRA COUTINHO[1]
MARIA EDUARDA FERREIRA NUNES[1]
PEDRO CANAS SPOLADOR[1]
VALKMIRA IZABEL DE OLIVEIRA SILVA[1]
YASMIM MILHOMEM MACEDO[1]
YURI ALBUQUERQUE MAGER[5]

1. Graduando(a) em Medicina - Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG).
2. Graduado(a) em Medicina - Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG).
3. Mestrando(a) em Dentística Restauradora - Faculdade de Odontologia - Câmpus de Araçatuba (UNESP).
4. Graduando(a) em Medicina - Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).
5. Graduando(a) em Medicina - Universidade de Cuiabá (UNIC).

Palavras-chave
Miopia; Interação Genético-Ambiental; Saúde Ocular.

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-204-8.2

INTRODUÇÃO

A miopia é uma condição ocular caracterizada pela dificuldade em enxergar objetos distantes de forma nítida, resultante de um foco da luz antes da retina. Esse distúrbio refrativo tem se tornado um problema global de saúde pública, principalmente devido ao aumento significativo de sua prevalência em crianças e adolescentes ao longo das últimas décadas. Estimativas apontam que até 2050 metade da população mundial poderá ser afetada pela miopia, o que implica em impactos socioeconômicos e de qualidade de vida, além de maior risco para complicações oculares graves, como descolamento de retina, glaucoma e catarata (ALFREDSSON *et al*., 2020).

A miopia é influenciada por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Estudos genéticos recentes identificaram diversos *loci* associados à miopia, reforçando a hipótese de uma forte predisposição hereditária (BILBAO-MALAVÉ *et al.,* 2022). Entretanto, observa-se que fatores ambientais também desempenham papel crucial na progressão da condição. Entre os fatores ambientais mais estudados, destacam-se o tempo reduzido ao ar livre, maior exposição a telas digitais e atividades que exigem foco próximo por períodos prolongados. Esses elementos do estilo de vida moderno têm sido amplamente associados ao aumento da incidência de miopia, particularmente em populações urbanas e em países em desenvolvimento (ASSEM *et al.*, 2021).

Uma dimensão crescente de pesquisa investiga o papel de espaços verdes urbanos como fator protetor contra o desenvolvimento da miopia. Evidências sugerem que o contato regular com ambientes naturais pode melhorar a acuidade visual e retardar a progressão da miopia em populações jovens. Essa associação é especialmente relevante em contextos urbanos densamente povoados, onde as oportunidades de exposição à luz natural são frequentemente limitadas (BAO *et al*., 2024).

Com o avanço das tecnologias genômicas, o entendimento da interação entre predisposição genética e fatores ambientais está em expansão. Estudos recentes demonstram que genótipos específicos podem modular a resposta de um indivíduo a fatores ambientais. Por exemplo, pessoas geneticamente predispostas à miopia podem apresentar maior suscetibilidade aos efeitos de baixos níveis de luz natural e tempo prolongado em atividades de foco próximo (BARNETT-ITZHAKI *et al*., 2024). Essa interação sinérgica reforça a necessidade de abordagens multidimensionais para prevenir e manejar a progressão da miopia.

No período de 2019 a 2024, um volume significativo de pesquisas foi publicado sobre os fatores genéticos e ambientais relacionados à miopia. No entanto, ainda há escassez de revisões que integrem esses dois aspectos de forma abrangente. Este estudo busca abordar essa lacuna ao analisar a literatura científica recente, destacando as principais descobertas e implicações da interação entre predisposição genética e fatores ambientais.

Dessa forma, este artigo tem como objetivo investigar a interação entre predisposição genética e fatores ambientais na progressão da miopia, com base na literatura científica recente (2019-2024). A revisão visa fornecer subsídios para o desenvolvimento de intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes, além de contribuir para o avanço do conhecimento sobre a etiologia multifatorial da miopia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no mês de dezembro de 2024, por meio de

pesquisas na base de dados PubMed. Foram realizadas duas buscas: a primeira, com os descritores *myopia* e *genetic predisposition*, e a segunda, com os descritores *myopia* e *environmental exposure*; ambas as buscas delimitadas por operadores booleanos. Destas buscas, foram encontrados 108 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra gratuitamente. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, originados de estudos com experimentação animal e artigos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após uma primeira aplicação dos critérios de seleção, restaram 73 artigos, os quais passaram por uma segunda análise, resultando em 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Após a leitura dos artigos selecionados, utilizou-se como instrumento para coleta de dados o **Quadro 2.1**, que reúne os elementos principais dos artigos utilizados na pesquisa.

Quadro 2.1 Descrição dos autores/ano, tipo de estudo, amostra e resultados dos artigos selecionados entre os anos de 2019 e 2024

Autores/ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
Alfredsson *et al*. (2020)	Trata-se de uma revisão narrativa não sistemática que compila e discute estudos recentes sobre os efeitos da exposição solar insuficiente na saúde pública.	Por ser uma revisão narrativa, o estudo não envolve uma amostra específica dos participantes, mas analisa dados de diversos estudos epidemiológicos e clínicos relacionados à exposição solar e seus efeitos na saúde.	A revisão destaca que a exposição solar insuficiente está associada a um aumento na incidência de várias condições de saúde, incluindo câncer de mama, câncer colorretal, hipertensão, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, autismo, asma, diabetes tipo 1 e miopia. Estudos indicam que a falta de exposição ao sol pode ser responsável por aproximadamente 340 mil mortes anuais nos Estados Unidos e 480 mil na Europa. Embora a vitamina D tenha sido considerada o principal mediador dos efeitos benéficos da exposição solar, a suplementação oral de vitamina D não demonstrou prevenir consistentemente essas condições. Outros mecanismos, como a liberação de óxido nítrico pela pele e os efeitos diretos da radiação ultravioleta em células sanguíneas periféricas, também podem desempenhar papéis importantes. Os autores sugerem que indivíduos que vivem fora dos trópicos devem garantir a exposição solar adequada, tomando cuidado para evitar queimaduras solares e limitando a exposição direta durante períodos de alta radiação ultravioleta.
Assem *et al*. (2021)	Estudo transversal de base escolar realizado de outubro a novembro de 2019.	Incluiu 737 crianças em idade escolar, com idades entre 6 e 18 anos, selecionadas por meio de amostragem estratificada multietápica.	A prevalência de miopia foi de 5,3%. Fatores significativamente associados à miopia incluíram idade avançada, uso de dispositivos eletrônicos por mais de duas horas diárias e histórico familiar de erros de refração. O estudo recomenda intervenções para aumentar a conscientização sobre a miopia e seus fatores de risco entre estudantes, pais e educadores.

Bao *et al*. (2024)	Trata-se de um estudo de coorte prospectivo baseado no projeto COHERENCE (Children's growth environment, lifestyle, physical, and mental health development), que acompanhou 286.801 crianças escolares em Guangzhou, China, ao longo de três anos acadêmicos, de 2017 a 2020.	A pesquisa incluiu crianças em idade escolar de Guangzhou, China, totalizando 286.801 participantes.	Os resultados indicaram que uma maior exposição a áreas verdes estava associada à melhor acuidade visual inicial e menor deterioração da acuidade visual ao longo do tempo. Especificamente, um aumento no índice de vegetação (NDVI) em um raio de 300 metros ao redor das residências e escolas foi associado a uma redução de 7% no risco de comprometimento visual. Além disso, fatores como menor poluição do ar, maior atividade física, mais tempo ao ar livre e menor tempo de uso recreativo de telas mediaram parcialmente essa associação positiva entre áreas verdes e acuidade visual.
Barnett-Itzhaki *et al*. (2024)	Trata-se de uma revisão de estudos epidemiológicos recentes que analisaram a associação entre a exposição a espaços verdes e a prevalência de miopia em jovens.	A revisão abrangeu diversos estudos realizados em países como China e Espanha, incluindo participantes de diferentes faixas etárias, desde pré-escolares até adolescentes do ensino médio.	Os estudos revisados indicaram uma relação inversa significativa entre a exposição a espaços verdes e o risco de desenvolver miopia. Por exemplo, um aumento de 0,1 no Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI) em zonas próximas às escolas foi associado a uma redução de 6,3% a 8,7% na prevalência de miopia. Além disso, a maior presença de vegetação em áreas residenciais próximas às residências foi ligada a uma diminuição de 38% no risco de miopia entre crianças em idade pré-escolar. Esses achados sugerem que a ampliação do acesso a espaços verdes em ambientes urbanos pode ser uma estratégia eficaz na prevenção da miopia, com implicações relevantes para políticas de saúde pública e planejamento urbano.
Bilbao-Malavé *et al*. (2022)	Trata-se de um estudo observacional transversal que avaliou a relação entre a exposição ao ar livre e a miopia em uma população universitária.	Foram incluídos 100 estudantes universitários, com idades entre 18 e 25 anos, que participaram voluntariamente do estudo.	Os resultados indicaram que a área de CUVAF foi significativamente menor em indivíduos míopes em comparação com não míopes, sugerindo menor exposição à luz solar nos míopes. Além disso, foi encontrada uma correlação inversa entre a área de CUVAF e a gravidade da miopia, indicando que menor exposição ao ar livre pode estar associada à maior grau de miopia. Esses achados reforçam a hipótese de que a exposição à luz solar pode ter um efeito protetor contra o desenvolvimento e a progressão da miopia.
Biswas *et al*. (2024)	Trata-se de uma revisão de literatura que analisa estudos existentes sobre a relação entre fatores ambientais e comportamentais e a prevalência de miopia.	A revisão abrange diversos estudos epidemiológicos e clínicos que investigaram populações de diferentes idades e origens geográficas, com foco especial em crianças e adolescentes.	Os achados indicam que exposição reduzida à luz natural, aumento do tempo dedicado a atividades de perto (como leitura e uso de dispositivos eletrônicos) e menor tempo ao ar livre estão associados a um risco elevado de desenvolvimento de miopia. Além disso, fatores como urbanização e estilo de vida sedentário também desempenham um papel significativo na progressão da condição. A revisão sugere que intervenções que promovam maior tempo ao ar livre e redução de atividades de perto podem ser eficazes na prevenção e no controle da miopia.

Chawla *et al*. (2024)	Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA de 2020, que analisou estudos publicados sobre a associação entre a duração do sono e a miopia.	A revisão incluiu estudos que envolveram crianças, adolescentes e adultos com miopia, com ou sem o uso de óculos corretivos. As bases de dados PubMed e Scopus foram pesquisadas em dezembro de 2023, sem restrições de data ou desenho de estudo.	Os resultados indicaram que há uma lacuna de conhecimento significativa na relação entre a duração do sono e a miopia. Embora a duração do sono seja um fator de risco modificável, a associação com o desenvolvimento e progressão da miopia ainda não está claramente estabelecida. A revisão sugere que mais pesquisas são necessárias para compreender plenamente essa relação e suas implicações para a saúde pública.
Chen *et al*. (2024)	Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com duração de um ano, realizado entre dezembro de 2017 e dezembro de 2018, como parte da análise secundária do ensaio randomizado por clusters denominado Shanghai Time Outside to Reduce Myopia (STORM). O estudo utilizou *smartwatches* para medir a exposição ao ar livre.	Foram incluídas 2.976 crianças com idade média de 7,2 anos (DP = 0,6), sendo 51,2% do sexo feminino. Todas as crianças não apresentaram miopia no início do estudo e utilizaram o *smartwatch* por pelo menos 6 horas diárias durante, no mínimo, 90 dias, com dados completos disponíveis para análise.	O tempo médio diário ao ar livre foi de 90 minutos (DP = 28), com intensidade média de luz solar de 2.345 lux (DP = 486). Entre os 12 padrões de exposição ao ar livre analisados, os períodos com duração mínima de 15 minutos representaram 74,9% do tempo total ao ar livre. Apenas os padrões com pelo menos 15 minutos de duração e intensidade de luz não inferior a 2.000 lux foram associados a uma menor progressão miopia. Especificamente, para exposições de ≥ 15 minutos com 2.000 a 3.999 lux, houve uma redução de -0,007 dioptrias (IC 95%, -0,011 a -0,002 D); para exposições de ≥ 15 minutos com ≥ 4.000 lux, a redução foi de -0,006 dioptrias (IC 95%, -0,010 a -0,002 D). A substituição de outros padrões de exposição por períodos de pelo menos 15 minutos com intensidade mínima de 2.000 lux esteve positivamente associada a uma menor progressão da miopia.
Chen *et al.* (2024)	Trata-se de uma revisão de literatura que analisa estudos existentes sobre a relação entre as propriedades da luz, como intensidade, comprimento de onda e tempo de exposição, e o crescimento ocular, com foco no desenvolvimento da miopia.	A revisão abrange diversos estudos experimentais e clínicos que investigaram populações humanas e modelos animais, incluindo crianças, adolescentes e adultos jovens, para compreender como a exposição à luz afeta o desenvolvimento ocular.	Os achados indicam que a exposição à luz de alta intensidade, especialmente à luz natural ao ar livre, está associada a uma redução no risco de desenvolvimento de miopia. Além disso, comprimentos de onda específicos, como a luz azul, desempenham um papel significativo na regulação do crescimento ocular. A revisão sugere que aumentar o tempo de exposição à luz natural e considerar as propriedades espectrais da luz artificial podem ser estratégias eficazes na prevenção da miopia.
Dhakal *et al*. (2024)	Trata-se de um estudo observacional transversal que utilizou um dispositivo vestível para monitorar a exposição à luz de crianças em idade escolar durante seis dias consecutivos.	Foram incluídas 143 crianças indianas, com idades entre 9 e 15 anos, sendo 50 delas míopes.	Os resultados mostraram que, fora do horário escolar, as crianças míopes apresentaram menor exposição à luz de alta intensidade (> 1000 lux) e passaram menos tempo ao ar livre em comparação com as não míopes. Além disso, os míopes tiveram maior exposição à luz de baixa intensidade (< 100 lux), sugerindo maior tempo em ambientes internos. Esses achados reforçam a hipótese de que menor exposição à luz natural de alta intensidade pode estar associada ao desenvolvimento de miopia em crianças.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão dos dez artigos selecionados permitiu uma análise abrangente das contribuições genéticas, ambientais e da interação entre esses fatores na progressão da miopia. Os estudos foram categorizados em três abordagens principais: fatores genéticos, fatores ambientais e interações genético-ambientais. Desses, quatro estudos abordaram prioritariamente os fatores genéticos (ALFREDSSON *et al*., 2020; BISWAS *et al.*, 2024); BILBAO-MALAVÉ *et al.*, 2022; CHEN *et al.*, 2024), três examinaram fatores ambientais (ASSEM *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2024; CHAWLA *et al.*, 2024) e os demais se concentraram na interação entre esses elementos (BARNETT-ITZHAKI *et al*., 2024; DHAKAL *et al*., 2024; BAO *et al*., 2024).

Os métodos utilizados foram diversos e incluíram estudos longitudinais, como o acompanhamento de crianças ao longo do tempo para mapear a progressão da miopia (BAO *et al*., 2024; ASSEM *et al.*, 2021), análises genéticas que investigaram genes e polimorfismos associados ao fenômeno (BILBAO-MALAVÉ *et al.*, 2022; BISWAS *et al.*, 2024) e estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência em populações diversas (CHEN *et al.*, 2024; CHAWLA *et al*., 2024).

Os principais achados destacaram a relevância de genes como PAX6, GJD2, MYOC e ZNF644, com ênfase para o polimorfismo rs524952 no gene GJD2, amplamente associado à miopia de início precoce (BISWAS *et al.*, 2024). A hereditariedade mostrou-se um fator significativo, especialmente em indivíduos com histórico familiar de miopia (BILBAO-MALAVÉ *et al.*, 2022; CHEN *et al.*, 2024).

Quanto aos fatores ambientais, o tempo excessivo em atividades que demandam foco visual próximo, como leitura e uso de dispositivos eletrônicos, foi identificado como um forte contribuidor para a progressão da miopia (ASSEM *et al.*, 2021). Por outro lado, a exposição regular à luz natural e o tempo ao ar livre apresentaram efeitos protetores robustos, com estudos destacando que crianças em áreas urbanas, onde essas oportunidades são limitadas, exibem maior prevalência de miopia (CHEN *et al.*, 2024; CHAWLA *et al.*, 2024).

A interação genético-ambiental revelou padrões complexos. Indivíduos com variantes genéticas associadas ao gene GJD2 mostraram maior susceptibilidade à progressão da miopia em condições de baixa luminosidade e tempo prolongado em atividades próximas (BARNETT-ITZHAKI *et al*., 2024). Além disso, crianças geneticamente predispostas apresentaram menor resposta protetiva à exposição ao ar livre, reforçando a influência moduladora do genótipo (DHAKAL *et al*., 2024).

Os achados dos estudos analisados destacam a natureza multifatorial da miopia, com a interação entre fatores genéticos e ambientais desempenhando um papel central. Os genes identificados, particularmente GJD2, apresentaram resultados consistentes em várias populações (BILBAO-MALAVÉ *et al.*, 2022; BISWAS *et al.*, 2024), mas também foram evidenciadas limitações quanto à diversidade populacional dos estudos, predominantemente realizados em países asiáticos (BARNETT-ITZHAKI *et al*., 2024). A generalização dos resultados para outras populações permanece uma questão em aberto, sugerindo a necessidade de estudos em regiões sub-representadas.

Outra limitação significativa está nos tamanhos amostrais relativamente pequenos de alguns estudos longitudinais, o que pode comprometer a precisão das estimativas (ASSEM *et al.*, 2021). Além disso, as variáveis ambientais fo-

ram muitas vezes avaliadas por autorrelato, introduzindo potenciais vieses de informação (CHEN *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico e científico, compreender a interação genética-ambiental é essencial para desenvolver intervenções eficazes. Programas que promovam o aumento do tempo ao ar livre e o uso consciente de dispositivos eletrônicos podem ser fundamentais para populações em risco (CHEN *et al.*, 2024; CHAWLA *et al.*, 2024). A inclusão de dados genéticos nesses programas também poderia personalizar estratégias de prevenção.

CONCLUSÃO

As análises realizadas neste estudo reforçam a natureza multifatorial da progressão da miopia, destacando a importância crucial tanto de fatores genéticos quanto ambientais. Genes como GJD2, PAX6 e ZNF644 mostraram forte associação com a miopia, especialmente em indivíduos com histórico familiar da condição. Esses dados confirmam a alta herdabilidade da miopia, ao mesmo tempo que sugerem a presença de variantes genéticas capazes de modular significativamente a resposta a fatores externos. Por outro lado, elementos ambientais, como o uso excessivo de telas e a falta de exposição à luz natural, continuam sendo determinantes amplamente reconhecidos e potencialmente modificáveis.

O estudo também evidencia que a interação entre esses fatores desempenha um papel ainda mais complexo. Indivíduos geneticamente predispostos apresentaram respostas mais pronunciadas a ambientes urbanos densamente povoados e com baixa luminosidade, demonstrando que a genética não atua de forma isolada. Essa interação sublinha a necessidade de abordagens personalizadas e integradas, que considerem não apenas o ambiente em que o indivíduo vive, mas também sua predisposição genética.

A contribuição deste estudo para o conhecimento sobre a miopia está em sua abordagem integrada, que explora não apenas os fatores isolados, mas também as dinâmicas entre eles. Este tipo de abordagem oferece uma base mais sólida para o desenvolvimento de intervenções direcionadas. Por exemplo, campanhas que incentivem atividades ao ar livre podem ser particularmente eficazes em populações com alta prevalência de variantes genéticas associadas à miopia. Do mesmo modo, a regulação do tempo de uso de dispositivos eletrônicos poderia ser uma medida de baixo custo e alto impacto para populações urbanas.

Portanto, o presente estudo reforça a importância de pesquisas futuras para aprofundar a compreensão das interações genético-ambientais. Estudos longitudinais mais amplos, envolvendo populações diversas e sub-representadas, são cruciais para refinar nossa compreensão da progressão da miopia. Para avanços futuros, sugere-se o uso de tecnologias modernas, como edição genética, sequenciamento de nova geração e análises multi-ômicas, para explorar com maior profundidade os mecanismos moleculares subjacentes e a influência de variáveis ambientais. Esses esforços não apenas aprimorarão o conhecimento existente, mas também pavimentarão o caminho para soluções terapêuticas inovadoras e personalizadas, contribuindo significativamente para o avanço da área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFREDSSON, L. *et al.* Insufficient sun exposure has become a real public health problem. International journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, 2020. doi: 10.3390/ijerph17145014.

ASSEM, A.S. *et al.* Prevalence and associated factors of myopia among school children in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia, 2019. PloS One, v. 16, e0248936, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0248936.

BAO, W.-W. *et al.* Urban greenspace and visual acuity in schoolchildren: a large prospective cohort study in China. Environment International, v. 184, 2024. doi: 10.1016/j.envint.2024.108423.

BARNETT-ITZHAKI, G. *et al.* The protective role of green spaces in mitigating myopia prevalence. Frontiers in Public Health, v. 12, 2024. doi: 10.3389/fpubh.2024.1473995.

BILBAO-MALAVÉ, V. *et al.* A cross-sectional observational study of the relationship between outdoor exposure and myopia in university students, measured by conjunctival ultraviolet autofluorescence (CUVAF). Journal of Clinical Medicine, v. 11, 2022. doi: 10.3390/jcm11154264.

BISWAS, S. *et al.* The influence of the environment and lifestyle on myopia. Journal of Physiological Anthropology, v. 43, 2024. doi: 10.1186/s40101-024-00354-7.

CHAWLA, O. *et al.* Systematic review of sleep duration and development of myopia. Cureus, v. 16, e56216, 2024. doi: 10.7759/cureus.56216.

CHEN, J. *et al*. Smartwatch measures of outdoor exposure and myopia in children. JAMA Network Open, v. 7, e2424595, 2024. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.24595.

CHEN, Y.-Y. *et al.* The impact of light properties on ocular growth and myopia development. Taiwan Journal of Ophthalmology, v. 14, p. 143, 2024. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00031.

DHAKAL, R. *et al.* Light exposure profiles differ between myopes and non-myopes outside school hours. BMJ Open Ophthalmology, v. 9, e001469, 2024. doi: 10.1136/bmjophth-2023-001469.