

Topografia Corneana em Pacientes Diabéticos do Tipo 2

(versão final após defesa)

Ana Rita de Jesus Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Optometria e Ciências da Visão
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Pedro Miguel Lourenço Monteiro

Maio 2022

Dedicatória

Aos meus pais e avós por todo o carinho, esforço e dedicação, que sempre me guiaram e fizeram viajar até aos meus sonhos. Também ao meu namorado que me orientou e ajudou neste trabalho.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro Monteiro, pela supervisão que me forneceu durante este período. Em segundo lugar, queria agradecer à Ubimedical por me consentirem acesso ao espaço incontáveis vezes, sem nunca fazerem disso uma barreira, permitindo-me obter todos os dados necessários e não só para a realização deste trabalho.

Gostaria também de agradecer aos meus pais e avós por me acompanharem e apoiarem durante todo este percurso, proporcionando-me a motivação necessária para nunca desistir e levar este projeto até ao fim. A educação, orientação e valores que me transmitiram durante a minha vida foi essencial para conseguir atingir esta meta, ultrapassando todos os obstáculos que se apresentaram à minha frente, sempre com o trabalho e a humildade que os caracteriza e que também a mim me foi transmitida.

Para concluir, queria também agradecer aos meus amigos e ao meu namorado que me apoiaram durante todo este percurso e que sempre me transmitiram a confiança necessária para o conduzir até ao fim, sabendo que desistir não era nem poderia ser uma opção.

Resumo

Introdução: A diabetes mellitus é um importante problema de saúde pública que afeta cerca de 8.5% da população adulta mundial, sendo considerada uma das principais causas de morte e cegueira a nível mundial. A nível ocular, a córnea é uma das estruturas que sofre complicações sistêmicas específicas em diferentes componentes, bem como alterações na topografia devido à diabetes mellitus.

Objetivos: caracterizar a topografia corneana dos pacientes diabéticos tendo em conta os índices topográficos da córnea e verificar a existência de características específicas na topografia corneana de pacientes diabéticos, identificadas por estudos prévios como o queratocone.

Métodos: Estudo retrospectivo e caso-controlo em que a amostra de estudo é portadora de diabetes tipo 2 e constituída por 810 pacientes ($67,8 \pm 10,1$ anos) e a amostra controlo por 59 ($70,3 \pm 9,5$ anos). Ambos os grupos realizaram as medições da topografia corneana com o OPD Scan III e analisaram a integridade da córnea com lâmpada de fenda. Foram comparados os índices entre as populações pelo teste t e estudou-se a prevalência de KC e SKC entre o grupo de estudo e controlo, tendo em conta o diagnóstico automático dado pelo “Corneal Navigator” e pela função discriminante KPI.

Resultados: Observou-se que apenas 37,3% do grupo de controlo apresentavam índices alterados, assim como 40,4% dos pacientes diabéticos. Apenas os índices CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI e EDD apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações ($p \leq 0,05$). Relativamente à prevalência de queratocone entre pacientes diabéticos e não diabéticos, verificou-se uma diferença não significativa entre as duas populações ($p=0,9$). O mesmo aconteceu ao comparar as proporções de pacientes com SKC de cada uma das populações ($p=0,9$).

Conclusão: Apenas os índices CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI e EDD apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre as duas populações. Também concluímos que não existe associação entre a diabetes mellitus e o queratocone, no entanto, estudos mais completos devem ser feitos relativamente a esta temática.

Palavras-chave

Diabetes mellitus tipo 2; topografia corneana; córnea; queratocone; ectasias corneanas

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is an important public health problem that affects about 8,5% of the adult population worldwide, being considered one of the main causes of death and blindness worldwide. At the eye level, the cornea is one of the structures that suffers specific systemic complications in different components, as well as changes in the topography due to diabetes mellitus.

Objectives: To verify the existence of specific characteristics in the corneal topography of diabetic patients, identified by previous studies and to characterize the corneal topography of diabetic patients.

Methods: Retrospective and case-control study in which a study sample has type 2 diabetes and consists of 810 patients ($67,8 \pm 10,1$ years) and a control sample consisting of 59 patients ($70,3 \pm 9,5$ years). Both groups measured corneal topography with OPD Scan III and slit lamp. The indexes between the functions of the test were compared and the prevalence of keratoconus and keratoconus suspect between the data study group and the control was studied, having the automatic diagnosis by the “Corneal Navigator” and by the discriminant KPI.

Results: It was observed that only 37,3% of the control group had altered indices, as did 40,4% of diabetic patients. Only the CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI and EDD indexes showed statistically significant differences between the two populations ($p \leq 0,05$). Among the prevalence of KC between diabetic and non-diabetic patients, there was a non-significant difference between the two populations ($p = 0,9$). The same happened when comparing the proportions of patients with keratoconus suspect from each of the populations ($p = 0,9$).

Conclusions: Only the CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI and EDD indexes showed statistically significant differences between the two populations. We also concluded that there is no association between diabetes mellitus and keratoconus, however, more complete studies should be carried out on this topic.

Keywords

Type 2 diabetes mellitus; corneal topography; cornea; keratoconus; corneal ectasia

Índice

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos	vi
Resumo	viii
Abstract.....	x
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Acrónimos	xviii
Introdução	1
Capítulo 1 - Estado da Arte	5
1.1. Diabetes Mellitus	5
1.2. Córnea	7
1.3. Distrofias Corneanas.....	11
1.4. Topografia Corneana.....	23
1.5. Índices topográficos	27
1.6. Diabetes Mellitus e a Córnea.....	33
1.7. Topografia corneana e a Diabetes Mellitus.....	36
Capítulo 2 - Metodologia	39
2.1. População	40
2.2. Fatores de inclusão e exclusão.....	39
2.3. Material e procedimento.....	41
2.4. Métodos Estatísticos	42
Capítulo 3 - Resultados.....	44
Capítulo 4 - Discussão dos resultados	47
Capítulo 5 - Conclusão	51
Bibliografia	53
ANEXOS	63

Lista de Figuras

Figura 1. Estimativa do número de adultos com DM (em milhões).....	1
Figura 2. Esquema da doença ocular do diabético e da anatomia ocular.	6
Figura 3. Esquema do olho.	8
Figura 4. Histopatologia da córnea mostrando epitélio da córnea, estroma e membrana de Descemet (A). A camada epitelial (EPI) que cobre a membrana de Bowman (BM). O estroma da córnea (STR) exhibe as fibras de colagénio paralelas firmemente compactadas.	9
Figura 5. Córnea com protrusão em forma de cone (KC).....	13
Figura 6. Possíveis associações ao desenvolvimento de KC.	14
Figura 7. Manifestações do KC visíveis através de biomicroscopia e oftalmoscopia.	16
Figura 8. Topografia corneana de um olho com KC (topografo TMS-1) demonstrando as três características clássicas do padrão representativo de KC.	17
Figura 9. Um olho com DMP. A seta mostra a área de adelgaçamento na parte inferior da córnea.....	20
Figura 10. Mapa topográfico exibindo o padrão "garra de caranguejo", típico da DMP.	20
Figura 11. Imagem de fotoqueratoscopia do olho direito mostra uma imagem típica de DMP em formato de pera com compressão dos anéis inferiores. (61).....	21
Figura 12. Dois estágios da evolução da DMP. A- Estágio inicial da DMP; B- Estágio avançado da DMP.	21
Figura 13. Diferenças entre um olho normal, com KC ou com DMP visíveis no mapa da espessura da córnea e através da imagem vertical em corte transversal de Scheimpflug.	22
Figura 14. Exemplo de Mapa axial (A), mapa tangencial (B), mapa de elevação e mapa de espessura codificados por cores.	27
Figura 15. Síntese da metodologia da população diabética e não diabética.	42

Lista de Tabelas

Tabela 1. Quadro resumo das complicações da DM na córnea, retina e cristalino.	7
Tabela 2. Camadas da córnea e as principais funções.	11
Tabela 3. Resumo dos distúrbios ectásicos não inflamatórios.	12
Tabela 4. Classificação de Amsler-Kreumeich utilizada em clínica para classificação do KC.....	13
Tabela 5. Sintomas mais comuns causados pelo KC.	15
Tabela 6. Um resumo das diferenças nos sinais clínicos entre DMP e o KC.....	23
Tabela 7. Marcos importantes na evolução da topografia corneana.	25
Tabela 8. Sistemas baseados em índices para detecção de KC. Segundo a literatura, um valor superior ao valor do ponto de corte sugere a presença de KC.....	29
Tabela 9. Índices topográficos do OPD Scan III (Nidek Inc., Tokyo, Japan).....	32
Tabela 10. Manifestações da DM na córnea.	34
Tabela 11. Revisão bibliográfica sobre a associação entre KC e DM.....	36
Tabela 12. Teste t para comparação das diferentes variáveis entre grupos.....	40
Tabela 13. Teste t para comparação dos índices topográficos entre as populações.	44
Tabela 14. Teste Qui-quadrado entre número de índices alterados por indivíduo entre as duas populações.	45
Tabela 15. Teste qui-quadrado para comparação da prevalência de KC e SKC entre as populações calculada através da função discriminante KPI.	45
Tabela 16. Teste qui-quadrado para comparação da prevalência de KC e SKC entre as populações tendo em conta os resultados dados pela rede neuronal.....	46

Lista de Acrónimos

AA	Área analisada
ACP	Potência média da córnea
AGE	Produto final de glicosilação avançada
ARSC	Administração Regional de Saúde do Centro
CEI	Índice de Excentricidade da Córnea
Central K	Índice de queratometria central
CYL	Cilindro queratométrico simulado
CSI	Índice Centro Periferia
CVP	Coefficiente de Variação da Potência da Córnea
CXL	Cross-link
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMP	Degeneração marginal pelúcida
DMRI	Degeneração macular relacionada com a idade
DSI	Índice Setorial Diferencial
EDD	Diâmetro de Elevação/Depressão
EDP	Potência de Elevação/Depressão
IAI	Índice de Astigmatismo Irregular
ICRS	Segmentos de anéis intraestromais
IDF	International Diabetes Federation
I-S	Índice do valor inferior- superior
KC	Queratocone
KCI	Índice de queratocone de Klyce/ Maeda
KPI	Índice de previsão de queratocone
KSI	Índice de severidade do queratocone
LC	Lente de contacto
MinK	Valor Mínimo de Queratometria
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OCT	Tomografia de coerência ótica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSI	Índice do setor oposto
PIO	Pressão intraocular

RD	Retinopatia diabética
RGP	Rígidas permeáveis ao gás
SAI	Índice de assimetria de superfície
SDP	Desvio Padrão da Potência da Córnea
SKC	Suspeita de queratocone
SimK S	Queratometria do meridiano mais íngreme
SimK F	Queratometria do meridiano mais plano
SRAX	Índice do enviesamento dos eixos radiais mais curvos
SRI	Índice de regularidade de superfície
SRC	Índice de Regularidade de Superfície Compensada por Área

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica e progressiva que corresponde a um conjunto de doenças autoimunes, metabólicas e genéticas associadas à hiperglicemia. É causado por uma deficiência na produção de insulina pelo pâncreas - Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) ou pela resposta inadequada do organismo à insulina produzida - Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e pode ser herdado e/ou adquirido. (1)

O mundo contemporâneo tem assistido a uma ascensão vertiginosa da DM. Atualmente é considerada uma pandemia do século XXI pela Organização Mundial de Saúde (OMS), dado que a prevalência mundial de 2021 é cerca de 537 milhões de adultos (20-79 anos) com maior aumento nos países de baixo a médio rendimento. Outro dado a ter em atenção é a estimativa de 643 milhões de adultos com DM até 2030 e 783 milhões em 2045. (2,3)

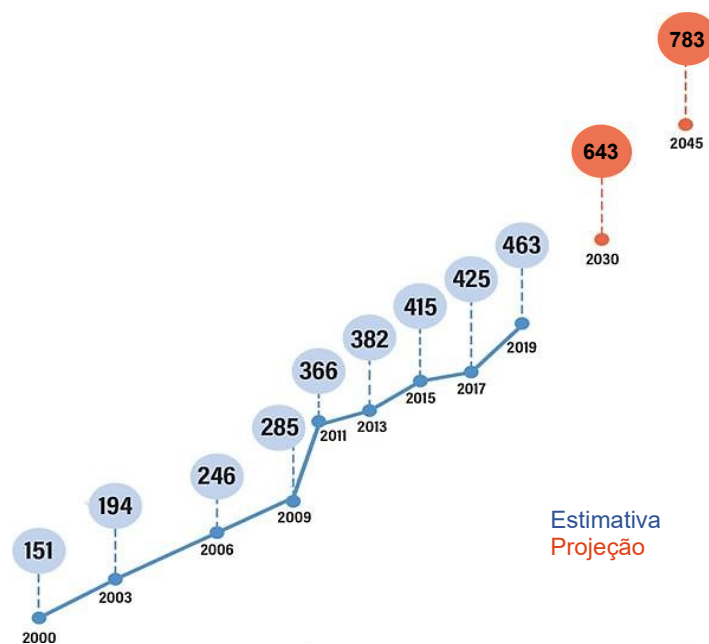


Figura 1. Estimativa do número de adultos com DM (em milhões). (3,4)

Na Europa, dados da International Diabetes Federation (IDF) relativos ao ano de 2021, indicam uma prevalência de 61 milhões de casos de diabetes (1 em cada 11 adultos). Estima-se que este número aumente para 69 milhões até 2045. Em 2021 a DM foi responsável por 1,1 milhões de mortes. (2,3)

Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal é o 2º país da União Europeia com maior prevalência de DM. Em 2021, cerca

de 1 milhão de portugueses (20-79 anos) viviam com diabetes (9,1%). Para além destes valores estima-se que cerca de 443 mil pessoas não foram diagnosticadas. (3,5)

Segundo a OMS, a maior parte dos adultos que vivem com DM não sabem que têm a doença e, portanto, correm risco mais elevado de desenvolver complicações sérias relacionadas à DM. Estes dados são alarmantes pois a exposição à hiperglicemia crónica pode resultar em complicações macrovasculares e microvasculares. A DM é considerado uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e amputação de membros inferiores. Globalmente, 32,6% das mortes são causadas por DM, sendo que quase metade dessas mortes ocorre em pessoas com menos de 60 anos de idade.

São muitos os trabalhos que relacionam a DM com as diferentes partes do corpo, incluindo o Sistema visual. A doença ocular do diabético é um problema global de saúde pública e uma das principais causas de cegueira. (6)

A nível ocular, a DM afeta todas as estruturas alterando a sua biometria e ótica. A córnea é uma das estruturas que sofre complicações sistémicas específicas em diferentes componentes (epitélio, nervos, células imunes e endotélio). (7)

Na literatura existe muita informação que relaciona a córnea com a DM, porém são poucos aqueles que relacionam a DM à topografia corneana. A topografia corneana pode ser estudada por exemplo, através de um topógrafo ou tomógrafo corneano que analisa a/as superfícies da córnea, e fornece informações acerca da sua curvatura, na forma de mapa topográfico e índices topográficos. O topógrafo corneano é o mais utilizado em clínica para detetar estágios incipientes, mas também realizar seguimento de ectasias como o KC .

Dos trabalhos publicados anteriormente referentes à associação da DM com a topografia corneana alguns concluem que há a possibilidade de existir associação entre a DM e a presença e gravidade do queratocone (KC), no entanto outros afirmam que essa associação não se verifica.

Esta controvérsia e o número limitado de estudos nesta área bem como o crescente aumento do número de diabéticos em todo o mundo foram alguns dos aspetos que potencializaram esta investigação, mais propriamente nos pacientes com DM do tipo 2. Além disto, todos os estudos de carácter hospitalar publicados até hoje têm por base uma amostra constituída por pacientes com queratocone que procuraram uma clínica de oftalmologia para solucionar algum problema a nível ocular. Este tipo de amostra pode

ser uma grande barreira na obtenção de resultados fiáveis uma vez que os pacientes selecionados para estes estudos possuíam uma série de problemas oculares adicionais e não foi tido em consideração de que forma estes poderiam estar a enviesar os resultados obtidos. Tais factos fazem com que o presente estudo seja pioneiro e inovador uma vez que a amostra é constituída por pacientes encaminhados da consulta de diabetologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira para o Rastreio à diabetes da UBImedical que vão ser sujeitos a exames para verificar quais apresentam alterações na topografia corneana, mais propriamente nos índices topográficos, incluindo a presença de KC.

Posto isto, a realização deste trabalho tem como objetivos:

- Verificar a existência de características específicas na topografia corneana de pacientes diabéticos, identificadas por estudos prévios, como o KC;
- Caracterizar a topografia corneana dos pacientes diabéticos do tipo 2 que participaram no rastreio à Retinopatia Diabética (RD), tendo em conta os índices topográficos;
- Comparar os índices topográficos dos pacientes diabéticos que participaram nos rastreios com as características de um grupo de controlo sem DM e examinar se existe associação entre o KC e a DM.

No primeiro objetivo deste trabalho, pretende-se comparar os dados recolhidos durante a realização do rastreio com os resultados obtidos nos trabalhos prévios de modo a verificar se existe ou não concordância entre ambos.

O segundo objetivo consiste em analisar recorrendo ao sistema classificador de dados pelo topógrafo e aos índices de topografia corneana, a topografia corneana dos diabéticos tipo 2.

No último objetivo pretende-se comparar a topografia corneana dos pacientes diabéticos e não diabéticos, bem como analisar os valores dos índices topográficos da córnea, com os valores medidos no grupo de controlo, recorrendo à análise estatística.

Esta dissertação será composta por 4 capítulos. O primeiro capítulo está dividido em 7 subcapítulos onde se aborda a DM em Portugal e no mundo e também é feita uma breve caracterização macroscópica e microscópica da córnea, assim como são referidas as alterações que a DM provoca em algumas das estruturas da córnea. De seguida é apresentada uma breve história da topografia corneana com alguns dos principais acontecimentos na topografia corneana principalmente baseada nos anéis de Plácido até à descoberta dos diversos índices topográficos. De seguida também é feita a

caracterização de duas das principais distrofias corneanas - KC e degeneração marginal pelucida (DMP). Por fim são referidos os achados na literatura referentes à associação entre a topografia corneana e a DM. No capítulo «Metodologia» explica-se as características da amostra, inclusive os critérios de exclusão e inclusão, o material utilizado e os diferentes procedimentos realizados pelo paciente ao longo do exame. No capítulo 3 apresenta-se os resultados obtidos e a análise estatística realizada a estes dados. No capítulo 4 analisa-se aprofundadamente os dados e comparam-se a outros estudos com a mesma temática como também são estudadas as limitações do estudo e referem-se às conclusões obtidas com esta investigação e propõe-se trabalhos futuros.

Capítulo 1 - Estado da Arte

1.1. Diabetes Mellitus

A DM é uma doença abrangente na qual os pacientes apresentam anormalidades metabólicas a longo prazo devido à hiperglicemia crônica. Os principais sintomas incluem poliúria, perda de peso e alterações na visão. (8)

Trata-se de um importante problema de saúde que tem vindo a atingir níveis alarmantes. Hoje em dia, quase 500 milhões de pessoas no mundo vivem com DM, sendo uma das quatro doenças não transmissíveis selecionada pelos líderes mundiais para intervir como uma prioridade. (4)

Existem três tipos principais de DM: tipo 1, tipo 2 e gestacional. De todos os diabéticos, cerca de 10% têm DM1 a nível mundial. (9) A DM1 é causada por uma reação autoimune na qual o sistema imunológico do corpo ataca as células β produtoras de insulina do pâncreas, (4) levando geralmente a deficiência absoluta de insulina. (8,10) Deste modo para manter os níveis de glicose no sangue sob controlo, os diabéticos tipo 1 precisam de injeções diárias de insulina. Pode-se desenvolver em qualquer idade, mas ocorre com mais frequência em crianças e adolescentes. (9)

A DM2 é o tipo mais comum, representando cerca de 90% de todos os casos de DM, com prevalência crescente, descrita por alguns como a pandemia do século XXI. (4,11,12) Frequentemente é diagnosticada em adultos mais velhos, mas é cada vez mais vista em crianças e indivíduos mais novos, devido aos níveis crescentes de obesidade e falta de exercício físico. Ocorre quando as células β não têm capacidade para responder totalmente à insulina o que leva a uma progressiva secreção desadequada de insulina pelas mesmas (denominado de resistência à insulina). Um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico é fulcral e por vezes suficiente para controlar este tipo de DM. No entanto, com o tempo, a maioria das pessoas terá que ser medicada ou precisará de insulina para controlar o nível de glicose no sangue. (8,10,12)

A DM gestacional é um tipo de DM que ocorre durante a gravidez quando há uma alta concentração de glicose no sangue. Pensa-se que afete entre 10 e 15% da população. A DM gestacional geralmente desaparece após a gravidez, mas as mulheres afetadas e os seus filhos correm risco acrescido de vir a desenvolver DM2. (2,7,10)

A DM pode provocar complicações crônicas em vários órgãos do organismo, nomeadamente nos pés, nos rins e nos olhos (complicações microvasculares), assim como causar complicações macrovasculares, que podem conduzir ao enfarte agudo do miocárdio e ao acidente vascular cerebral. (14)

Mesmo quando bem controlada, a DM tem um efeito adverso profundo nos tecidos oculares, que é paralelo à gravidade da doença e ao estágio em que foi diagnosticada. Os olhos são profundamente afetados desde os estágios iniciais da doença. A ocorrência de alterações corneanas são quase inevitáveis. Depois do olho ser exposto à hiperglicemia a longo prazo, a membrana basal da córnea acumula produtos finais tóxicos o suficiente para levar à morte celular, opacidade e, eventualmente, comprometimento da visão que é irreversível. Outras implicações da DM incluem disfunção da córnea, catarata, glaucoma, neuropatia ótica isquêmica e edema macular diabético, (15–17) que se encontram esquematizadas na figura 2 e na tabela 1. (6)

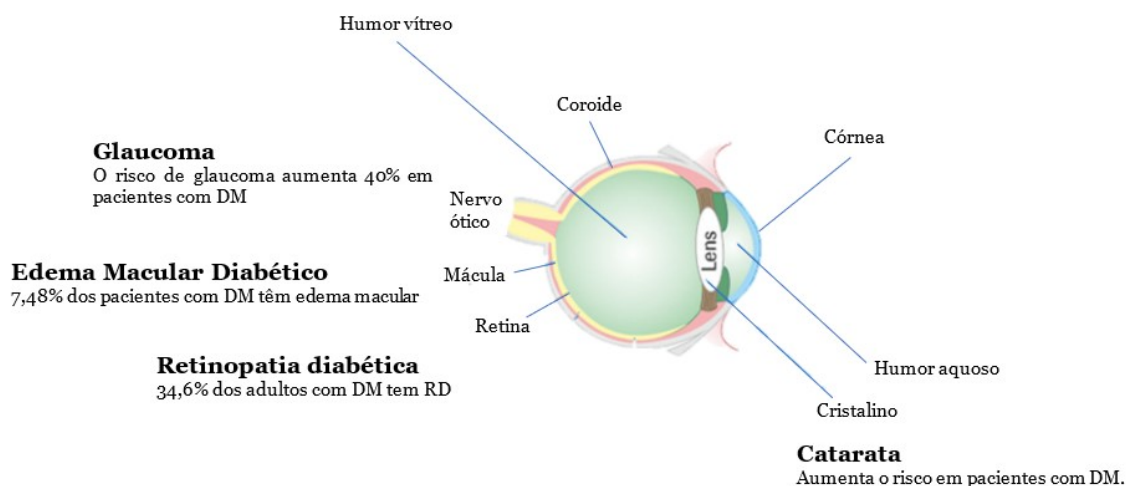


Figura 2. Esquema da doença ocular do diabético e da anatomia ocular. (6)

Tabela 1. Quadro resumo das complicações da DM na córnea, retina e cristalino. (15)

Estruturas	Consequências	Patologias associadas
Córnea	Diminuição da função da barreira epitelial; Diminuição da função endotelial; Morfologia celular endotelial alterada (polimegatismo e pleomorfismo); Erosões recorrentes da córnea; Velocidade de regeneração comprometida; Diminuição da sensibilidade; Aumento da espessura da córnea; Raio de curvatura diminui.	Edema Corneal Olho seco Queratite pontual superficial;
Retina	Espessamento da retina Alterações micro e macro vasculares	RD Edema macular diabético DMRI (Degeneração Macular relacionada com a idade) Neuropatia Glaucoma
Cristalino	DM1: Aumento da espessura Aumento da convexidade Redução do índice refrativo equivalente Amarelecimento Alteração da estrutura celular DM2: Não provoca alterações significativas	Catarata Diminuição da amplitude de acomodação Alterações refrativas

1.2. Córnea

Mais de 80% da informação obtida do mundo que nos rodeia depende da córnea, do cristalino (componentes refrativos) e da retina. A córnea é um tecido avascular e transparente que fica localizado na região anterior do globo ocular (figura 3), abrangendo 20% da sua área total. Desta forma, está em contacto com os agentes externos, mantendo uma barreira química e mecanicamente resistente entre o olho e o meio ambiente ao mesmo tempo que tem funções refrativas. A córnea é seguida da esclera que se trata de uma camada opaca. Por sua vez, estas duas camadas são separadas pelo limbo (zona altamente vascularizada que contém um reservatório de células estaminais) e revestidas

por uma membrana mucosa (conjuntiva). Na superfície anterior a córnea é banhada pela lágrima enquanto na superfície posterior é banhada pelo humor aquoso (principal fonte de nutrientes da córnea). (18–20)

A córnea é a principal superfície refratora da luz, comportando-se como uma lente convergente de 43 dioptrias que corresponde a 70% do poder refrativo total do olho, sendo responsável pela passagem da luz para a retina. (19)

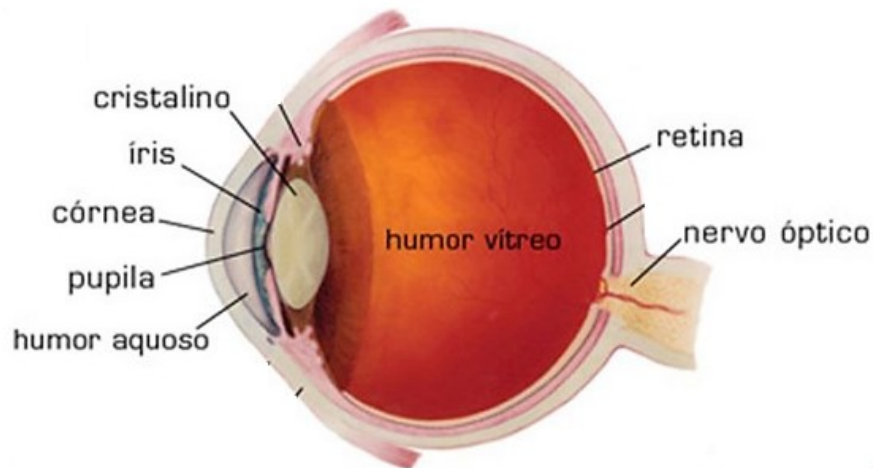


Figura 3. Esquema do olho. (21)

De uma forma geral, a superfície corneal anterior, é uma superfície cônica com uma forma de uma elipse prolata, prolata com um diâmetro horizontal e vertical de 12,6mm e 11,7mm respetivamente. (18) Além da sua configuração esférica, a córnea não apresenta uma natureza simétrica, variando o seu raio de curvatura entre os diferentes meridianos e semimeridianos. Devido a esta variação adotou-se como medida do raio de curvatura central 7,8mm e um fator de aplanamento médio positivo de 0,70. (19) Assim, a córnea apresenta na:

- Zona Central, um valor de $p=1$ (esférica)
- Zona Paracentral, valor de $0 < p < 1$ (hipérbole)
- Zona Periférica, valor de $p=0$ (parábola)
- Zona limbal, valor de $p < 0$ (hipérbole)

A córnea é constituída por 6 camadas: o epitélio (camada mais externa que está em contacto com a lágrima); membrana de Bowman; estroma (camada central e mais espessa da córnea); membrana de Descemet e endotélio (camada que se encontra em contacto com o humor aquoso). Em 2013, uma camada da córnea bem definida, acelular que se encontra antes da Membrana de Descemet, está a receber especial atenção com o desenvolvimento de cirurgias lamelares. (22)

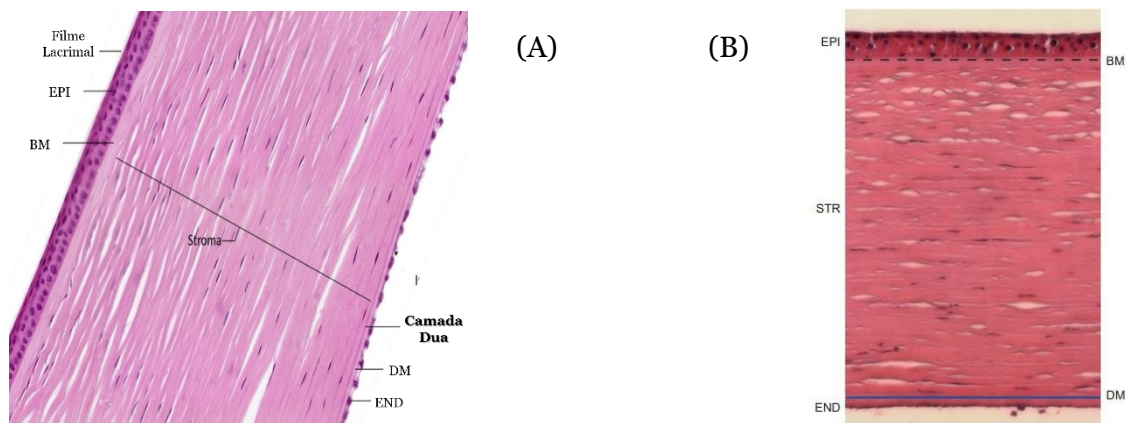


Figura 4. Histopatologia da córnea mostrando epitélio da córnea, estroma e membrana de Descemet (A). A camada epitelial (EPI) que cobre a membrana de Bowman (BM). O estroma da córnea (STR) exibe as fibras de colagénio paralelas firmemente compactadas. (20)

O epitélio corneano é a camada mais externa, formada por células não queratinizadas e escamosas estratificadas. Nos humanos, tem aproximadamente $50\mu\text{m}$ a $60\mu\text{m}$ de espessura, correspondendo a 10% da espessura central da córnea. É composta por 4 a 6 camadas de células diferenciadas que se agrupam em três categorias diferentes: superficiais, intermédias (aladas) e basais. Esta diferenciação que dura aproximadamente 2 semanas, é baseada fundamentalmente na sua morfologia, refletindo também a sua maturidade (quanto mais superficiais, mais maduras, finas e diferenciadas são as células epiteliais). As células epiteliais estão continuamente a ser criadas pelas células-tronco basais do limbo que migram lentamente para a superfície da córnea, onde as células basais diferenciam-se em células aladas e conseqüentemente em células superficiais que gradualmente emergem até à superfície corneal. Neste ponto as células desvitalizadas são levadas pelo filme lacrimal (descamação). São as células superficiais que regularizam a superfície corneal e suportam o filme lacrimal, através da presença de microvilosidades. São estas células que nesta configuração, juntamente com o filme lacrimal sobreposto, ajudam a criar a superfície lisa e transparente da córnea. (18,19)

A camada de Bowman não pode ser considerada uma membrana. Encontra-se localizada entre o epitélio e o estroma. Esta camada não se regenera e diminui de espessura ao longo dos anos e tem aproximadamente 8 a 12 μm de profundidade. As suas fibras de colagénio são sintetizadas e libertadas pelos queratócitos estromais. (23,24)

O estroma representa cerca de 90% da espessura total da córnea, medindo aproximadamente $500\mu\text{m}$ de espessura nos humanos. (25,26) O estroma é constituído por fibras de colagénio (70-80%), substância fundamental (15%) e células estromais

(queratócitos ou fibroblastos) (5%). (27) Trata-se de um dos tecidos mais enervados do corpo humano. As fibras de colagénio distribuem-se em aproximadamente 200 a 250 lâminas com uma espessura de $2\mu\text{m}$ e um comprimento que atinge pontos diametralmente opostos da córnea. (19,25) As fibras de colagénio têm um diâmetro uniforme, bem como o seu espaçamento em todo o estroma. As lâminas são sobrepostas e paralelas entre si, mas em ângulos diferentes das lamelas adjacentes. As fibras são substituídas a cada 12 meses e sintetizadas pelos queratócitos. Esta estrutura fortemente ordenada e organizada (organização das fibras estromais e da matriz extracelular) e o fluxo contínuo de produção e degradação de fibras de colagénio são os principais fatores que contribuem para a transparência e a resistência mecânica da córnea. (23,24,27)

A camada de Dua tem quase 10-15 μm de espessura e permanece fortemente aderida às fibras estromais subjacentes. Apesar de sua espessura fina, a camada é muito forte e impermeável ao ar. (22)

A membrana de Descemet é uma estrutura que tal como a camada de Bowman não possui células, sendo composta por colagénio e secretada pelas células endoteliais. Separa o estroma do endotélio. A membrana de Descemet é uma estrutura que pode acumular até 10 μm de espessura com a idade. Apresenta grande elasticidade e rápida capacidade de regeneração, sendo uma membrana bastante resistente. (23,24)

O endotélio é formado por uma única camada de células hexagonais. Ao contrário do epitélio, o endotélio não tem capacidade de se regenerar e aliado a isso tem uma perda de densidade, que dão lugar a fenómenos de polimegatismo e pleomorfismo, que é a alteração de tamanho e forma, respetivamente, das células em função da falência das demais. A diminuição do número de células endoteliais está relacionada não só com a idade, mas também com traumas, inflamação, cirurgias oculares, DM e outras doenças. Porém, as células restantes têm a capacidade de ocupar e preencher o espaço das células degeneradas. O endotélio apresenta cerca de 10 μm de espessura à nascença. As células do endotélio achatam-se continuamente com o tempo, estabilizando quando atingem aproximadamente 4 μm de espessura na idade adulta. (23,27)

Tabela 2. Camadas da córnea e as principais funções. (24)

Camadas da Córnea	Principais funções
Epitélio	Barreira para químicos e água; Barreira para micróbios; Fornece uma superfície ótica suave como parte interior da interface da córnea lacrimal contribuindo para o poder refrativo do olho; Desempenha funções imunológicas importantes.
Camada de Bowman	Ajuda a manter a forma da córnea.
Estroma	Força mecânica para a córnea; Transparência da córnea; Lentes principais refrativas.
Membrana de Descemet	Camada de descanso para as células endoteliais.
Endotélio	Responsável por equilibrar uma atividade de barreira semipermeável e bomba com mecanismos ativos de transporte de iões; Regula a nutrição e hidratação da córnea; Mantém a transparência da córnea.

1.3. Distrofias Corneanas

Ectasia constitui um grupo de doenças de características tipicamente não inflamatórias, associadas a um adelgaçamento central, paracentral, periférico ou total da córnea (figura 13). Este adelgaçamento faz com que a córnea adquira uma forma não uniforme, o que torna a correção ótica convencional extremamente difícil. A ectasia corneana mais comum é o KC, sendo a segunda mais observada a DMP, apesar de esta ser muito pouco comum. (28)

Tabela 3. Resumo dos distúrbios ectásicos não inflamatórios. (23)

Características	KC	DMP	Queratoglobos	KC Posterior
Frequência	Mais comum	Menos comum	Raro	Menos comum
Lateralidade	Normalmente bilateral	Bilateral	Bilateral	Normalmente unilateral
Idade de origem	Puberdade	Entre os 20 e 40 anos	Normalmente no nascimento	Nascimento
Adelgaçamento	Inferior paracentral	Banda na zona inferior com 1 a 2 mm	Maior na periferia	Área paracentral posterior com escavação
Protusão	Adelgaçamento na protusão	Superior à banda de adelgaçamento	Generalizada	Geralmente não acontece
Linha depósito de ferro	Anel Fleischer	Às vezes	Nada	Às vezes
Cicatrizes	Comum	Depois da hidropsia	Moderadas	Comum
Estrias	Comum	Às vezes	Às vezes	Não

O KC é considerado uma doença multifatorial, progressiva e degenerativa da córnea. É das ectasias mais comuns na prática clínica, localizado temporalmente na zona central ou paracentral da córnea. Na literatura está identificado como sendo uma condição não inflamatória, no entanto estudos recentes apoiam a redefinição do KC como uma doença inflamatória crônica. (29) Caracteriza-se por um adelgaçamento progressivo da córnea que resulta na protusão da mesma (figura 5) e no aumento da curvatura na zona, induzindo a diminuição da acuidade visual e a presença de astigmatismo irregular (principais indicadores da presença deste distúrbio ectático). (23,30–35)

Em 85% dos casos é bilateral e geralmente assimétrico. Após o diagnóstico inicial de KC num dos olhos, até que se torne aparente no olho contralateral, pode levar anos. (36)

De acordo com a revisão da literatura, o “KC subclínico” é definido como córneas que apresentam padrão topográfico e tomográfico de KC de inclinação localizada na superfície corneana ou afinamento corneano paracentral, com acuidade visual corrigida de 20/20 ou melhor, sem sinais clínicos de queratocone (como queratométricos e retinoscópicos). Só é considerado olho com “KC subclínico” se o olho contralateral tiver KC clínico. A definição mais comum de KC forme fruste refere-se a um olho com topografia normal, exame com lâmpada de fenda normal e KC no outro olho. (37)

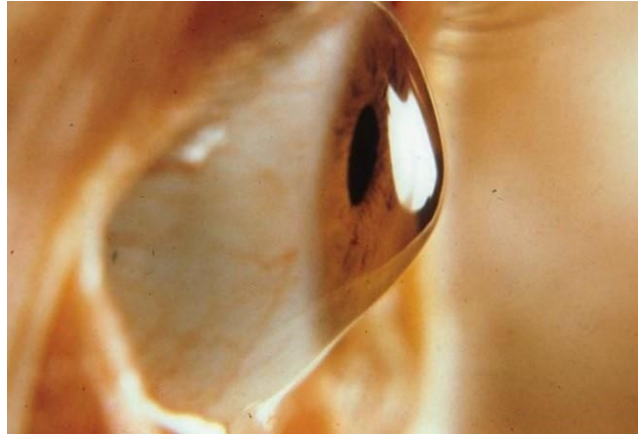


Figura 5. Córnea com protrusão em forma de cone (KC). (38)

O KC pode ser classificado de acordo com a sua morfologia, evolução, sinais oculares e tendo em conta sistemas baseados em índices que foram propostos na literatura. O sistema de classificação de *Amsler-Kreumeich* está entre os mais antigos e ainda o mais amplamente utilizado (tabela 4). Este sistema classifica o KC em 4 estágios com base na refração atual, central K, presença ou ausência de cicatrizes e na espessura central da córnea. (39) De acordo com a forma e posição do cone, o KC foi classificado em: mamilar ou central, oval ou periférico e globoso. Mais recentemente foi descrito um novo padrão de KC que se designa D vertical. (40)

Tabela 4. Classificação de Amsler-Kreumeich utilizada em clínica para classificação do KC. (39)

Estágio	Características
I	Aumento da excentricidade da córnea Miopia e / ou astigmatismo <5,00D Leituras queratométricas médias <48,00 D
II	Miopia e / ou astigmatismo entre 5,00 e 8,00D Leituras queratométricas médias <53,00D Ausência de cicatrizes Espessura mínima da córnea > 400 µm
III	Miopia e / ou astigmatismo entre 8,00 e 10,00 D. Leituras queratométricas médias > 53,00D Ausência de cicatrizes Espessura mínima da córnea entre 300 e 400 µm
IV	A visão não pode ser melhorada com lentes de contacto Cicatrizes centrais Leituras queratométricas médias > 55,00 D Espessura mínima da córnea <300 µm

O início da doença ocorre por volta dos 20 anos, com lenta progressão subsequente, podendo haver estabilização a qualquer momento. Alguns estudos relatam que a data mais provável para a estabilização do KC são os 40 anos. (20,35) Pode, no entanto, começar mais tarde na vida e progredir ou parar em qualquer idade. Fatores genéticos, bioquímicos e ambientais desempenham um importante papel na sua patogénese, mas a etiologia permanece incerta. (41) Devido ao conhecimento limitado da etiologia do KC, é difícil determinar a causa do efeito. No entanto, o KC pode ter diversas associações a doenças sistémicas, patologias oculares, alterações hormonais, mudanças estruturais na córnea e outros fatores externos que estão esquematizados na figura 6. (23,35,36,42,43)

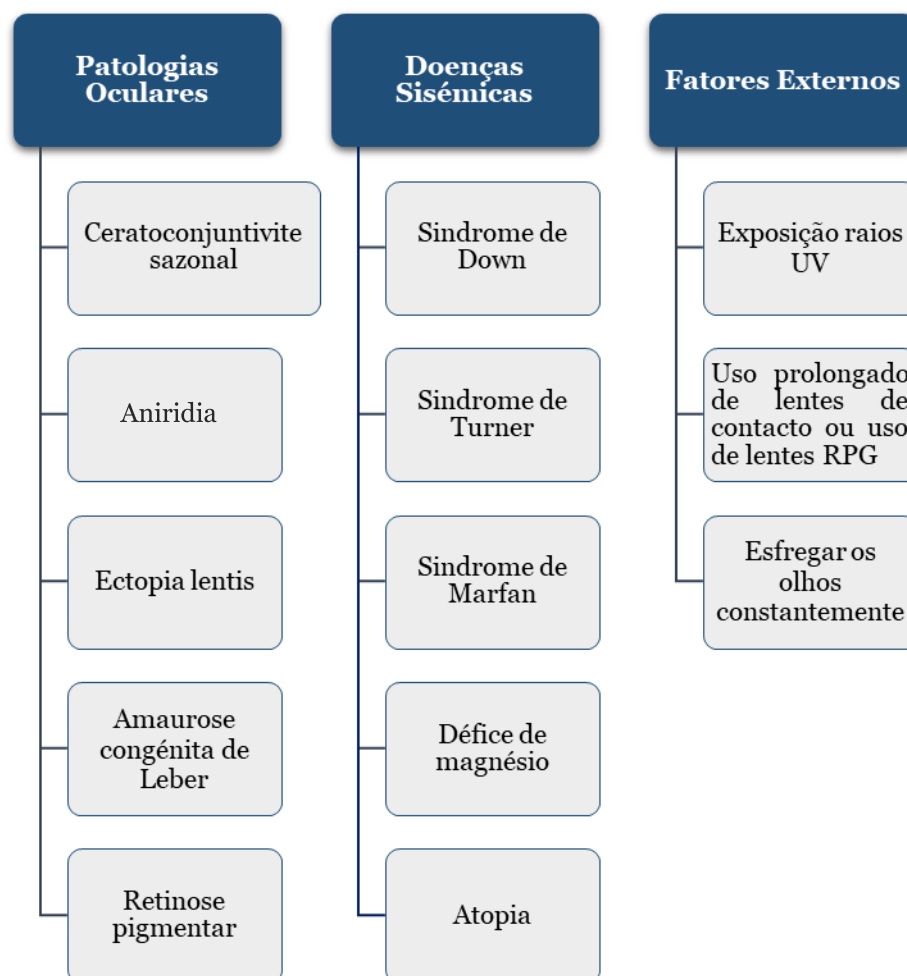


Figura 6. Possíveis associações ao desenvolvimento de KC. (35,42,44)

Os sintomas são altamente variáveis (tabela 5) e, em parte, dependem do estágio de progressão do transtorno. No início da doença o KC geralmente é assintomático que pode tornar difícil o diagnóstico. O sintoma principal reportado pelos doentes é a diminuição progressiva da acuidade visual. Com a progressão da doença os pacientes notam visão distorcida e desfocada. Também podem ter queixas de fotofobia, brilho, visão noturna

alterada e dores de cabeça por fadiga ocular. Na doença avançada, há distorção significativa da visão, acompanhada por profunda perda visual. (18,23,31)

Tabela 5. Sintomas mais comuns causados pelo KC. (23)

Sintomas
Diminuição gradual da visão (longe e perto) (mudança frequente de graduação sem melhorias da AV)
Astenopia
Diplopia monocular
Perceção de imagens fantasma
Perceção de imagens distorcidas
Perceção de halos
Fotofobia
Deslumbramentos noturnos

Os sinais clínicos também diferem dependendo da gravidade da doença. Em estádios intermédios e avançados, a diminuição da espessura do estroma da córnea a nível central ou paracentral trata-se de uma das características clínicas fundamentais desta patologia. Devido à diminuição da espessura do estroma desenvolve-se progressivamente um astigmatismo irregular. A protusão da córnea também pode ser observada nos casos mais avançados.

Outros sinais sugestivos de KC são o sinal de Munson (conformação da pálpebra inferior em forma de “V” quando o paciente realiza infraversão), o sinal de Rizutti (reflexo cónico observado no lado nasal da córnea quando se faz incidir um feixe de luz da lâmpada de fenda lateralmente na córnea) e o anel de Fleischer (linha de deposição de ferro circundando parcial ou totalmente a base do cone do KC). (36)

Podem também ser observadas estrias de Voght, linhas verticais finas no estroma profundo/ membrana de Descemet que são paralelas ao eixo do cone e desaparecem temporariamente com compressão. (36) A cicatrização/fibrose da córnea a nível epitelial e subepitelial; nervos da córnea proeminentes são outros dos sinais clínicos que podem estar presentes. Todos estes sinais podem ser vistos com lâmpada de fenda. Através da retinoscopia pode ser visualizado reflexo “em tesoura”(reflexo luminoso irregular) e através de oftalmoscopia direta pode revelar um reflexo em forma de “gota de óleo” (figura 7) e deformação papilar. Num estágio mais avançado pode ocorrer hidropsia aguda que se trata da rutura da membrana de Descemet e consequente edema, com

passagem do humor aquoso para o interior da mesma que pode levar à opacificação da córnea. (23,31)

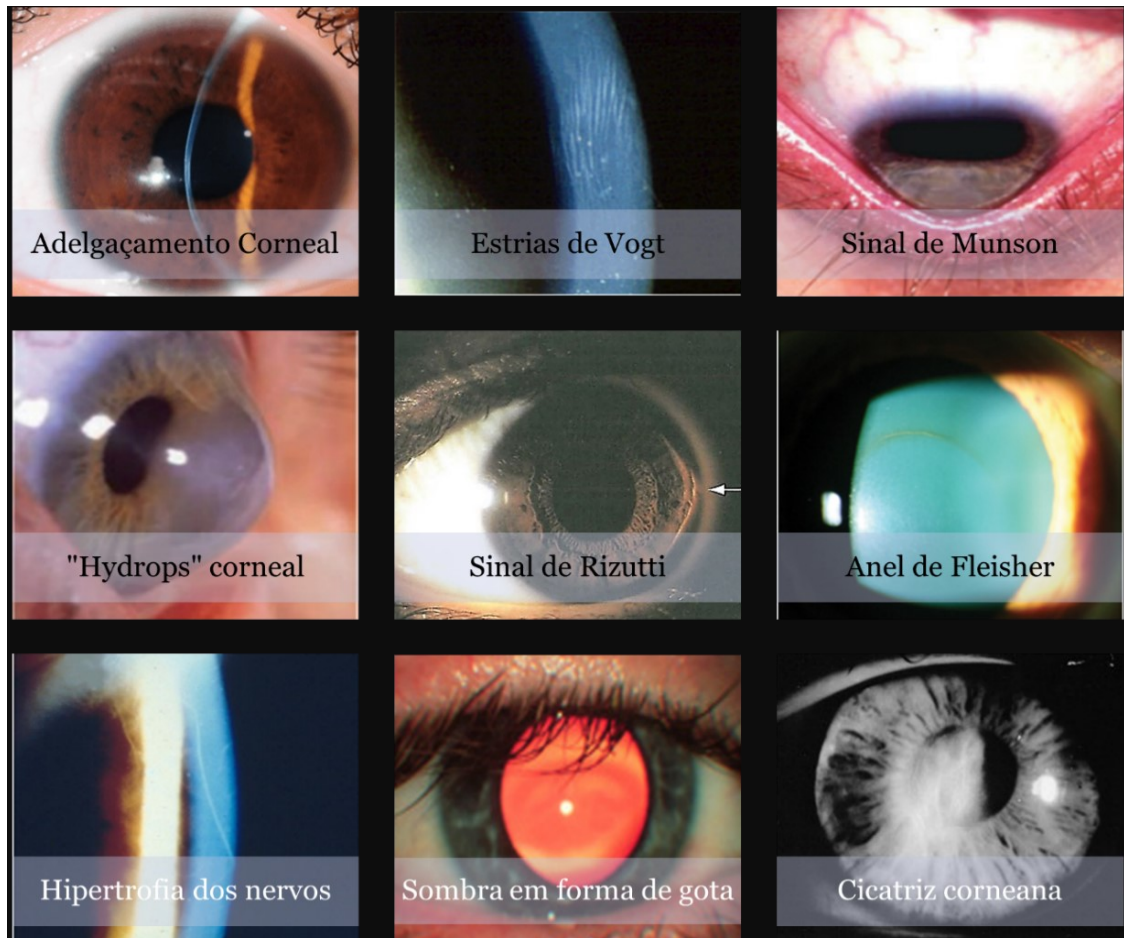


Figura 7. Manifestações do KC visíveis através de biomicroscopia e oftalmoscopia.

Embora os sinais clínicos sejam úteis para o diagnóstico, este normalmente é confirmado através da topografia ou tomografia da córnea. (45) Os padrões topográficos mais evidentes de KC (figura 8) apresentam: (46)

- Área de maior potência rodeada por áreas concêntricas com potência decrescente do centro para a periferia;
- Assimetria entre a potência superior e inferior da córnea;
- Inclinação dos eixos radiais mais acentuada acima e abaixo do meridiano horizontal.

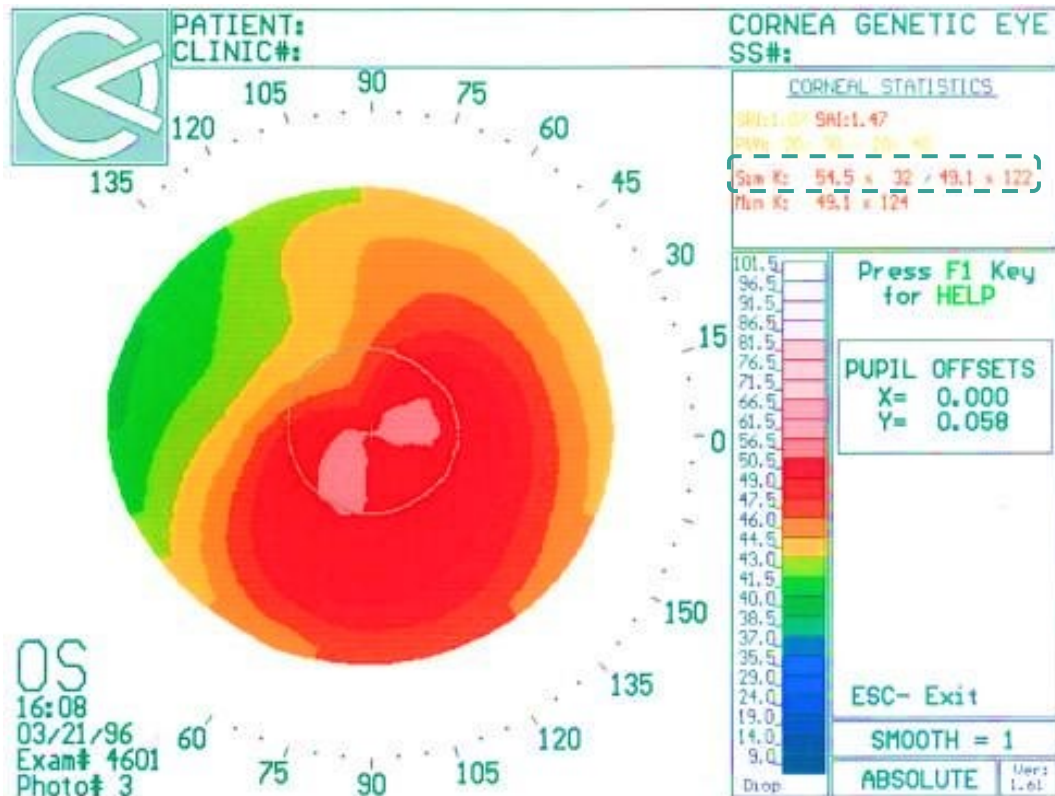


Figura 8. Topografia corneana de um olho com KC (topografo TMS-1) demonstrando as três características clássicas do padrão representativo de KC. (35)

A topografia e a tomografia corneana tornou-se uma ferramenta indispensável para medir a espessura da córnea e analisar as imagens topográficas quer da superfície anterior quer da posterior para o diagnóstico do KC desde as suas formas incipientes. Atualmente, a análise da topografia/tomografia corneana permite uma reconstrução tridimensional fidedigna da córnea, fornecendo uma informação completa em relação à localização, forma e tamanho do cone, bem como da extensão da ectasia. Sendo assim a topografia corneana é essencial, principalmente no diagnóstico de KC forme fruste (pré-clínico), onde o paciente pode não reconhecer os sintomas, a acuidade visual pode estar normal e a córnea não apresentar alterações na biomicroscopia. A topografia corneana baseada nos anéis de Plácido apesar de só analisar a superfície anterior e não fornecer o estudo da espessura é a técnica mais utilizada em clínica nos despiste de distrofias. Outros meios complementares de diagnóstico como o tomografia de coerência ótica (OCT), podem ser úteis para analisar com maior detalhe as camadas individuais da córnea.

Após o diagnóstico do KC surge a necessidade de responder às necessidades e anseios dos doentes. Os objetivos principais a alcançar com a terapêutica são a correção do astigmatismo e o atraso na progressão do KC. Um dos primeiros passos e fundamental é promover a educação do paciente para não esfregar os olhos pois, como referido

anteriormente, é indicado como um possível fator externo com associação ao desenvolvimento de KC.(44) Depois da avaliação inicial procurar-se-á a terapêutica mais adequada de acordo com o estágio e progressão da doença e também da sintomatologia e da adaptação do paciente a cada uma das abordagens terapêuticas. (47,48) Inicialmente as terapêuticas mais conservadoras são as mais priorizadas, partindo progressivamente para abordagens mais invasivas, se necessário.

Nos estágios iniciais do KC tanto os óculos como as lentes de contacto podem surtir efeitos benéficos. No entanto, os óculos são mais indicados para correção da ametropia em casos de ausência ou ligeiro astigmatismo irregular. Quando o KC está estabelecido, pode-se recorrer a lente de contacto como primeira linha terapêutica. Atualmente, existem diferentes tipos de lentes de contacto disponíveis para a gestão e tratamento do KC: as hidrófilas, as rígidas permeáveis ao gás, as híbridas (centro rígido e a zona periférica hidrófila) e as esclerais. As lentes hidrófilas apesar de serem bem toleradas e proporcionarem conforto aos pacientes, estas não são eficazes na correção de astigmatismo irregular. Deste modo, as lentes RGP são as mais utilizadas na prática clínica para o seguimento desta patologia, porque para além de serem capazes de compensar o astigmatismo irregular, também retardam a ou diminuem a necessidade de recorrer a cirurgia. Quando os pacientes não toleram as lentes de contacto rígidas permeáveis ao gás (LC RGP), existe outra abordagem utilizando o sistema piggyback. As lentes Piggyback consistem na combinação de uma lente hidrófila sob uma LC RGP. Isso é útil em casos de intolerância a LC RGP, porque tem a vantagem da lente hidrófila em proporcionar melhor conforto, enquanto que a LC RGP proporciona melhor permeabilidade ao oxigênio e, assim, ajuda a prevenir o edema corneano e a hipóxia. Outra abordagem bem tolerada pelos pacientes que pode ser utilizada no KC são as LC híbridas por terem uma periferia mole e confortável. (20,34,47)

Quando os pacientes não toleram óculos ou LC ou existe uma rápida progressão do KC os segmentos de anéis intraestromais (ICRS) pode ser uma opção de tratamento. Estes anéis são implantados no estroma através de técnicas cirúrgicas manuais ou assistidas com laser de fentosegundo, com o objetivo de reduzir a curvatura central da córnea e, conseqüentemente, reduzir o erro refrativo. Esta técnica cirúrgica tem demonstrado uma melhoria da acuidade visual em alguns doentes, com resultados de achatamento da córnea que se mantiveram estáveis 10 anos após a implantação dos ICRS. (20,47)

Nos últimos anos têm surgido múltiplos artigos que comprovam a eficácia da aplicação de radiação UVA à córnea, após colocação de um agente fotossensível. Esta interação da radiação UV com riboflavina promove o cross-linking (fortalecimento das ligações) entre

moléculas de colagénio do estroma, conduzindo a uma maior estabilidade biomecânica da córnea. (34,47,49)

Estudos procuraram avaliar a possibilidade de associação da colocação de ICRS com CXL (cross-link) com o intuito de maximizar o efeito de achatamento da córnea, tendo demonstrado que há melhoria do astigmatismo e estabilização da evolução da patologia. Esta modalidade terapêutica também pode ser benéfica em alguns doentes, permitindo que estes voltem a tolerar o uso de lentes de contacto e levando ao adiamento ou cancelamento da queratoplastia. (50)

Antes do advento de tratamentos efetivos para a tentativa de estabilização da falência biomecânica corneana, a queratoplastia penetrante ou lamelar era a principal e única opção terapêutica. (34,47) O transplante isolado da camada de Bowman é uma nova técnica terapêutica proposta pela primeira vez em 2014. Está recomendado para doentes intolerantes ao uso de lentes de contacto, permitindo adiar ou mesmo evitar procedimentos mais invasivos, no entanto ainda é preciso maior tempo de follow-up para comprovar a sua verdadeira eficácia. (51)

A DMP é um distúrbio ectático periférico, não inflamatório e progressivo da córnea, caracterizado pela presença de uma zona de 1 a 2mm de largura, em forma de faixa onde ocorre redução de espessura corneal. Esta área de adelgaçamento (figura 9) localiza-se inferiormente a 1-2mm de distância do limbo, estendendo da posição de 4 a 8 horas. Casos atípicos relatam a presença da faixa de adelgaçamento noutras zonas da córnea. (23,52,53)

Normalmente é um distúrbio bilateral, no entanto alguns casos unilaterais também já foram relatados, mas nestes casos o olho contralateral revela a presença de outros distúrbios ectáticos ou evidências topográficas de DMP. (53–55) Tal como no KC, uma característica marcante da DMP é a presença de uma protusão, porém, a protusão máxima da córnea ocorre logo acima da área de adelgaçamento, ficando mais plana no meridiano vertical, com intenso astigmatismo irregular. (23,52)

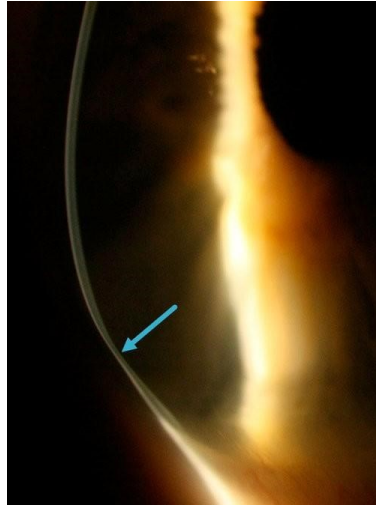


Figura 9. Um olho com DMP. A seta mostra a área de adelgaçamento na parte inferior da córnea. (56)

A zona de protusão da córnea tem uma espessura normal, permanece transparente, sem qualquer cicatriz, vascularização ou depósito de lípidos, (57) bem como a restante córnea. (55,58) O resultado é um contorno corneano que lembra uma “barriga de cerveja”. (56,59)

Nos mapas codificados por cores normalmente observa-se a potência corneana mais baixa ao longo de um corredor vertical central e paracentral. Na zona inferior desse corredor há um aumento da potência da córnea em forma de bandas concêntricas em direção ao limbo inferior estendendo-se ao longo dos meridianos oblíquos inferiores e médios periféricos (figura 10). Desta forma a maior potência da córnea, situa-se na periferia central da zona inferior da córnea. (54,60,61) Estas características geram um mapa topográfico típico, o padrão de “garra de caranguejo”.

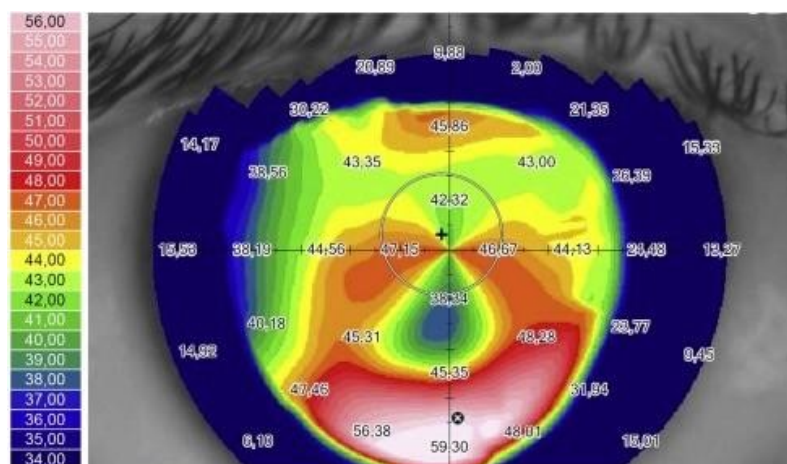


Figura 10. Mapa topográfico exibindo o padrão "garra de caranguejo", típico da DMP. (52)

A imagem típica da DMP formada pelos anéis de Plácido (figura 11) é a aproximação/compressão dos anéis inferiores- periféricos que corresponde à zona da

faixa de adelgaçamento. Uma das configurações típicas dos anéis de Plácido nesta condição é a forma de pera. (61)

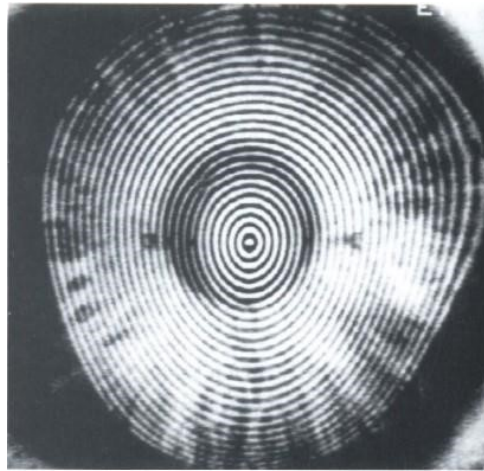


Figura 11. Imagem de fotoqueratoscopia do olho direito mostra uma imagem típica de DMP em formato de pera com compressão dos anéis inferiores. (61)

Neste momento, a etiologia ainda não é clara e não se sabe se é uma condição distinta de KC e do queratoglobo ou se são variações fenotípicas do mesmo distúrbio ou se a DMP é uma forma periférica do KC (figura 13). (55)

Estudos postulam que a prevalência da DMP pode estar a ser subestimada e frequentemente diagnosticada como KC. A DMP geralmente é diagnosticada entre a quarta e a quinta década de vida, e mesmo depois dos 60 ou 80 anos. (52) Esta condição não tem propensão por sexo ou raça e não há evidências de ser hereditária, mas foi observado astigmatismo moderado a alto em famílias com parentes que têm esta ectasia. (55) No entanto, a DMP progride mais lentamente apresentando menos alterações visuais e menor incidência de hidropsia em comparação com o KC. (52,62)



Figura 12. Dois estágios da evolução da DMP. A- Estágio inicial da DMP; B- Estágio avançado da DMP. (55)

As anormalidades histopatológicas são idênticas ao KC e o exame com lâmpada de fenda é indispensável para distinguir as duas condições. Nesta ectasia é observada uma área de

adelgaçamento do estroma e a rutura ou ausencia da membrana de Bowman. Já o epitélio, endotélio e membrana de Descemet não são comprometidos. (52,60) Em resposta à rutura da camada de Descemet pode surgir hidropsia e/ou edema corneano (associado a uma rutura identificável) que pode ser observado na biomicroscopia. (57) Apesar da lâmpada de fenda ser muito útil para distinguir as duas ectasias, são necessários exames adicionais. Os índices da topografia corneana e os padrões topográficos visíveis nos mapas tangencial e axial têm sido as principais ferramentas usadas para distinguir o KC da DMP. (55)

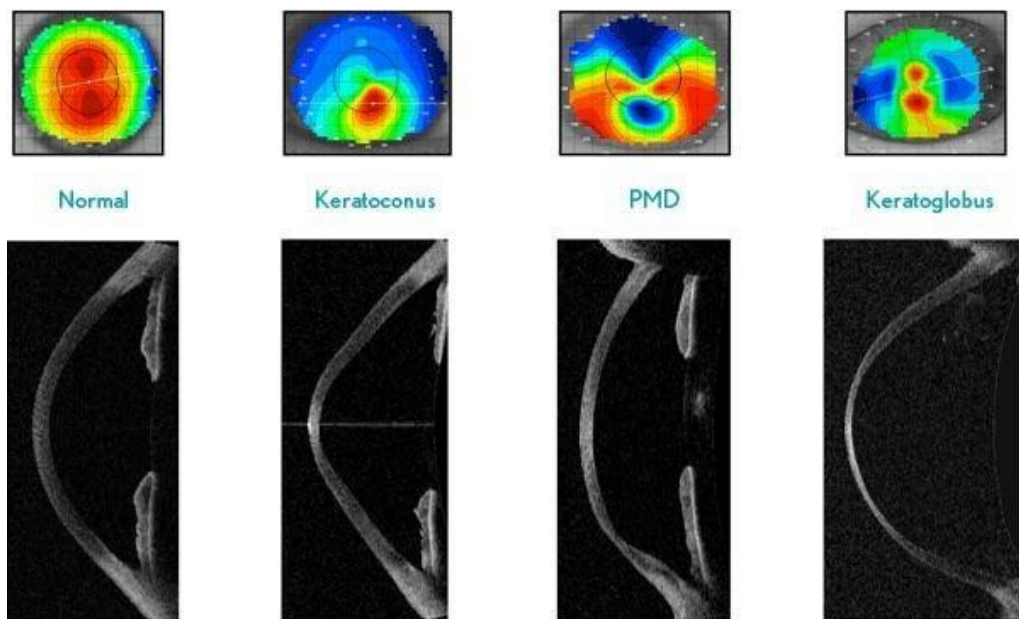


Figura 13. Diferenças entre um olho normal, com KC ou com DMP visíveis no mapa da espessura da córnea e através da imagem vertical em corte transversal de Scheimpflug. (63)

Devido à topografia corneana extremamente anormal, o tratamento da DMP é difícil. As opções terapêuticas são limitadas pelo grau de protrusão da córnea. Um estudo recente relatou que 88% dos casos de DMP foram tratados com procedimentos não cirúrgicos (óculos e lentes de contacto). Quando estes métodos não resultam, são utilizados métodos cirúrgicos. Embora uma série de técnicas cirúrgicas estejam disponíveis para pacientes com DMP, atualmente não há consenso no tratamento mais eficaz. (56)

Tabela 6. Um resumo das diferenças nos sinais clínicos entre DMP e o KC. (18,55)

Características	KC	DMP
Espessura corneana central	Reduzido em relação ao normal	Geralmente normal
Posição de protrusão máxima	Equivalente à área de adelgaçamento	Normalmente superior à zona de adelgaçamento
Reflexo em 'tesoura'	Presente em todas as gravidades	Normalmente visto apenas em casos avançados
Melhor acuidade visual corrigida com óculos	Torna-se reduzido mesmo na fase leve	Geralmente só se torna significativamente reduzido no estágio avançado
Localização de adelgaçamento da córnea	Pode ser central ou apenas inferior ao eixo visual	Normalmente em uma faixa estreita de aproximadamente 1–2 mm, localizada cerca de 1,5 mm acima do limbo inferior; a banda é concêntrica em forma de meia-lua, estendendo-se das 4 horas às 8 horas
Aspetto da videoqueratoscopia	Uma área aumentada de potência da córnea cercada por áreas concêntricas de potência decrescente; Assimetria de potência inferior-superior; Inclinação dos eixos radiais mais curvos acima e abaixo do meridiano horizontal.	Padrão clássico de "pombas beijando" ou "garra de caranguejo" demonstrando astigmatismo irregular e contra a regra

1.4. Topografia Corneana

A topografia corneana é tradicionalmente definida como uma técnica exploratória não invasiva usada para analisar qualitativamente e quantitativamente a morfologia da córnea, permitindo a sua caracterização geométrica, diferenciando os padrões saudáveis daqueles potencialmente devastadores para a visão, causados por condições ectáticas patológicas.

As técnicas utilizadas no estudo da topografia têm sofrido grandes desenvolvimentos ao longo dos anos (tabela 7). As primeiras caracterizações morfológicas para o diagnóstico clínico foram feitas através da simples observação da aparência externa da superfície ocular. (64) A partir desse momento os cientistas foram desenvolvendo novas

tecnologias para estudar a forma da córnea à medida que estas iam deixando de responder às necessidades da prática clínica.

O topógrafo corneano deve a sua existência a António Plácido da Costa, um oftalmologista português que em 1880 desenvolveu o seu próprio queratoscópio que na altura foi designado por astigmatoscópio. Tinha a forma de um círculo constituído por anéis concêntricos alternados de preto e branco, com um orifício no centro, através do qual o examinador observava a córnea do paciente, baseava-se na distorção da luz refletida pela córnea. (65,66) Apesar de simples, este avanço possibilitou a avaliação qualitativa da curvatura da córnea desde o centro até à periferia. Os dados quantitativos obtidos a partir das imagens refletidas dos anéis de Plácido devem-se a Gullstrand, que em 1896 associou o astigmatoscópio a um oftalmoscópio, sendo este sistema progressivamente melhorado e automatizado. Em 1987, também foram adicionados a este sistema mapas codificados por cores, derivados da análise quantitativa de vários pontos dos mapas de curvatura corneana. (67)

Na década de 1990, os sistemas tornaram-se comercialmente disponíveis a partir de vários fornecedores. O primeiro sistema totalmente automático foi o Corneal Modeling System (CMS-1) a partir do qual foram evoluindo as diversas técnicas topografia até à atualidade, permitindo que hoje seja possível a análise de milhares de pontos (5.600 a 8.000 pontos) em cerca de 95% da área total corneana. (68,69)

Tabela 7. Marcos importantes na evolução da topografia corneana.

Data	Acontecimento histórico
1619	Scheiner comparou o reflexo gerado pela córnea com esferas de raio conhecido. (70)
1796	Foi construído o primeiro queratómetro (incipiente). (71)
1847	Relato do uso do primeiro queratoscópio. (72)
1854	Invenção do queratómetro de Helmholtz que possibilitou a quantificar o raio de curvatura da córnea.
1880	António Plácido (Portugal) desenvolveu o astigmatoscópio e o fotoqueratoscópio de mão. (73)
1896	Gullstrand analisou quantitativamente imagens fotoqueratoscópicas da córnea. (74)
1984	A videoqueratoscopia torna-se a técnica mais utilizada na análise da topografia corneana. (75)
1987	Stephen Klyce desenvolveu mapas de cores derivados da análise quantitativa de vários pontos dos mapas de curvatura corneana. (76)
1988	Foi introduzido o conceito de mapa de cores como um método intuitivo para o observador. (23)
1990	Rabinowitz estabeleceu padrões topográficos de Plácido sugestivos de KC inicial e propôs índices quantitativos.

Dada a disseminação da cirurgia refrativa principalmente entre os jovens, é necessário ter metodologias capazes de identificar ou rastrear o KC precoce, que até então tem sido a principal contraindicação para a execução deste tipo de cirurgia.

O sistema dos anéis de Plácido é um exame complementar estabelecido usado frequentemente na prática clínica há vastos anos e com valor clínico comprovado. Este exame tem vindo a sofrer fortes melhorias ao longo do tempo. (77)

Os topógrafos baseados na reflexão dos anéis de Plácido projetam um padrão de anéis concêntricos a preto e branco ou multicolores na superfície anterior da córnea, mais precisamente, na interface do filme ar-lágrima, que atua como um espelho convexo. A imagem é adquirida por uma câmara de vídeo posicionada no eixo do videoqueratoscópio, sendo medida a distância entre os anéis de Plácido capturados, e a forma da córnea calculada. (78,79)

Atualmente os dispositivos empregados para topografia corneana são diversos. Os dispositivos baseados nos anéis de Plácido podem ser classificados como sistemas de cone grande ou de cone pequeno. Os cones pequenos coletam mais pontos de dados o

que os torna mais precisos e têm menor distância de trabalho o que dificulta a obtenção de dados em pacientes com órbitas mais profundas. Embora os topógrafos de córnea sejam muito vantajosos em clínica na aquisição instantânea de imagens, também possuem desvantagens como: incluir o erro de raio de inclinação, interpolação de dados no ápice da córnea e potencial imprecisão em áreas de mudanças abruptas de elevação da córnea. (79–81) A topografia da córnea foi combinada com aberrometria, por exemplo, no OPD-scan (Nidek Inc., Tokyo, Japan). Nesses dispositivos, a topografia da córnea pode ser conjugada com o estudo das aberrações de frente de onda o que permite a obtenção de dados mais precisos, porque são retiradas as aberrações da córnea ao total de aberrações oculares. Além disso, os dispositivos acima mencionados fornecem medições repetíveis da refração esferocilíndrica para visão de perto e de longe. (82) Outra modalidade de topografia corneana atualmente disponível comercialmente é a topografia corneana com LED multicolor que analisa a forma da córnea com base na reconstrução ponto a ponto das reflexões especulares de 679 LEDs coloridos. Esta técnica permite a avaliação da superfície posterior usando a 2ª imagem de Purkinje. (83,84)

Para além da topografia também existe a tomografia corneana que caracteriza a elevação das superfícies corneanas anterior e posterior e faz com isso o mapeamento paquimétrico. Isto melhorou significativamente a sensibilidade e especificidade na detecção de ectasias corneanas, porque na maioria dos dispositivos queratométricos, a relação entre as superfícies anterior e posterior da córnea é considerada constante e estimada com base em um “índice queratométrico” teórico o que pode negligenciar o valor do astigmatismo. (85) Estes dispositivos utilizam a técnica de scanning por fenda (Orbscan), a técnica de imagem rotativa de Scheimpflug que utiliza imagens de Scheimpflug e uma câmara rotativa que fotografa diferentes secções da córnea em poucos segundos (Pentacam, Oculyzer, Galilei) e a tomografia de coerência ótica (OCT).

Ainda assim, a topografia corneana é mais utilizada em clínica, porque tem um papel extremamente importante no ajuste das lentes de contato, para melhor avaliação da qualidade ótica da superfície da córnea, para auxiliar no diagnóstico e no tratamento clínico mais exato e detalhado de anomalias da forma da córnea (como é o caso do astigmatismo corneano), no planejamento de cirurgias refrativas/ catarata e em reconhecer formas iniciais de patologia ectática tal como o KC. (86) Para tal, os vários mapas topográficos devem ser avaliados, assim como os índices topográficos.

Os mapas topográficos são codificados por cores (figura 14), usando uma escala padronizada desenvolvida em 1988 para facilitar a comunicação de dados entre os

clínicos. As cores “quentes” denotam porções mais curvas da córnea e as cores “frias” correspondem às áreas mais planas. (87–89)

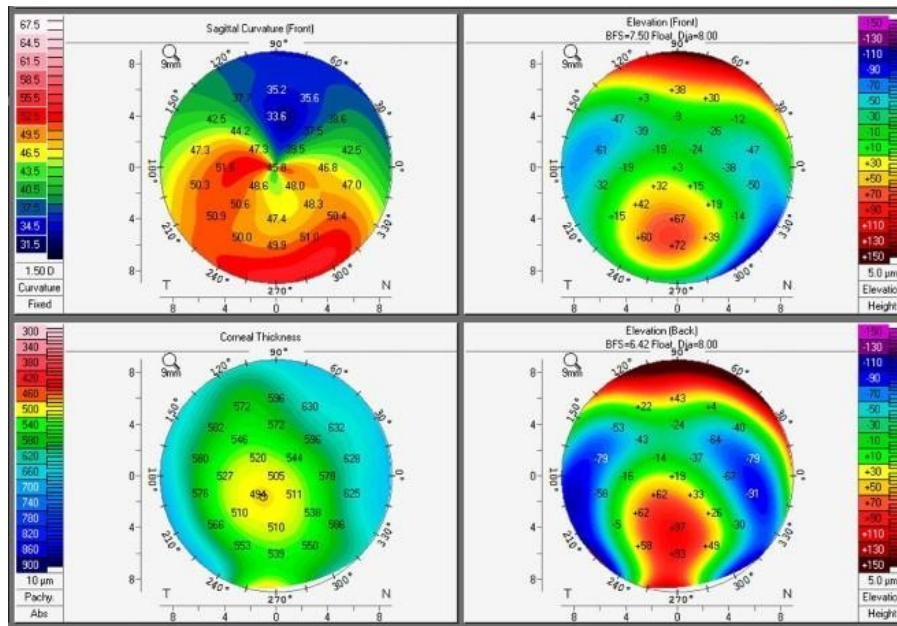


Figura 14. Exemplo de Mapa axial (A), mapa tangencial (B), mapa de elevação e mapa de espessura codificados por cores. (90).

Os mapas codificados por cores fornecem um método visual rápido para o diagnóstico clínico, sendo o primeiro passo para diferenciar uma condição normal de uma anormal. No entanto, permitem apenas análises subjetivas e qualitativas dos dados e devido à grande diversidade de padrões diferentes, podem ser confundidos com irregularidades que não são as corretas. Dado o grande aumento da cirurgia refrativa principalmente entre os jovens é necessário haver metodologias capazes de identificar ou rastrear o KC precoce, que até então tem sido a principal contraindicação para a execução deste tipo de cirurgia. A topografia corneana é, portanto, indispensável para detetar KC precoce.

Para ajudar o clínico em casos de difícil interpretação dos mapas topográficos e para fins de triagem, métodos numéricos foram desenvolvidos para distinguir a córnea com KC da córnea normal. (28)

1.5. Índices topográficos

Um índice topográfico é um valor numérico calculado a partir da análise dos dados obtidos através da análise da superfície da córnea por topografia. Os índices topográficos permitem uma análise quantitativa dos dados topográficos e usam variáveis explicativas para realizar testes estatísticos destinados a distinguir a população de córneas com KC

subclínico de córneas normais (análise discriminante). Desde sempre, o principal uso da topografia corneana é a geração de índices que permitem quantificar o nível de irregularidade da morfologia corneana, a nível local ou geral. A partir desses dados, muitos foram os estudos que tentaram determinar valores de corte para distinguir entre córneas normais e patológicas, bem como definir vários graus de gravidade do KC.

De acordo com a revisão na literatura, foram vários os autores que sugeriram índices para diagnosticar um possível KC (tabela 8). Foi *Rabinowitz* que em 1990 estabeleceu padrões topográficos de Plácido sugestivos de KC inicial e propôs a introdução de índices quantitativos com o objetivo de obter valores de teste precisos que definem a presença de suspeita de queratocone (SKC). Os primeiros índices propostos para o rastreamento do KC foram índices locais, sendo o primeiro conhecido como “índice I-S” (91). Dada a baixa especificidade destes índices nos pontos de corte que permitem sensibilidade adequada, foram posteriormente desenvolvidos índices compostos. Os índices compostos podem ser desenvolvidos para um certo sistema ou também podem ser mais abrangentes como o índice KISA (%) ou mesmo o KPI, sendo este último determinado a partir da análise discriminante da topografia da córnea usando oito índices da córnea diferentes. (28,92) Atualmente os estudos procuram índices e os valores de corte cada vez mais fiáveis e precisos com o objetivo de detetar de forma segura um KC subclínico.

A análise topográfica com estes índices foi refinada e automatizada para gerar algoritmos de triagem de KC, através do uso da análise multivariada e discriminante como também de sistemas especialistas e redes neuronais. Uma vantagem particular da abordagem da rede neural é a sua capacidade de apresentar o diagnóstico usando a mesma terminologia utilizada por um clínico, o que permite que este consiga determinar a patologia sem que tenha de aprender as nuances dos índices topográficos de cada topografo.

Tabela 8. Sistemas baseados em índices para detecção de KC. Segundo a literatura, um valor superior ao valor do ponto de corte sugere a presença de KC.

Autor	Índice	Ponto de corte	Descrição
Rabinowitz/ Mc Donnel	Valor <i>K</i>	47,2	O diagnóstico é realizado com base na queratometria central e na assimetria inferior-superior na potência queratométrica
	Valor I-S (91)	1,4	
Maeda/ Klyce	KPI (28)	0,23	O KPI é derivado de oito índices quantitativos de videoqueratografia. KCI% é derivado do KPI e outros quatro índices.
	KCI% (93)	0%	
Smolek/ Klyce	KSI (94)	0,25	A detecção do KC e o nível de gravidade são avaliados usando um sistema inteligente artificial.
Schwiegerling/ Greivenkamp	Z3 (95)	0,00233	O diagnóstico é realizado com base em dados de altura videoqueratoscópicas decompostos em polinómios de Zernike ortogonais.
Rabinowitz/ Rashee	KISA% (96)	100%	O diagnóstico é derivado do valor <i>K</i> , valor IS, AST e SRAX.
Mc Mahon et al	KSS (97)	0,5	O diagnóstico é realizado com base nos achados da lâmpada de fenda, topografia da córnea, potência da córnea e erro médio quadrático médio da superfície da superfície da córnea de primeira ordem.
Mahmoud et al.	CLMI (98)	> 0,45	Diagnóstico baseado na detecção da presença ou ausência de padrões de KC e na determinação da localização e magnitude da curvatura do cone.

Na literatura científica, existem inúmeros índices utilizados para o diagnóstico do KC, que são conhecidos como sistemas de detecção univariados (como os apresentados a seguir) ou multivariados. (93)

- **SimK S / SimK F** - Queratometria simulada (curvo / plano)

Mostra a potência e os eixos dos meridianos mais curvos e mais planos numa área de aproximadamente 3 mm de diâmetro na córnea (zona central).

- **CYL** - Cilindro queratométrico simulado

Diferença entre SimK S e SimK F.

- **ACP** - Poder Corneal Médio

O ACP é o poder médio de refração da córnea coincidente com a zona pupilar.

- **CVP** - Coeficiente de variação da potência da córnea
É o índice que representa a distribuição da potência de toda a córnea.
 $CVP = 1000 \times SDP / \text{Grande média das potências da córnea.}$

- **SDP** - Desvio padrão do potência da cornea
Este valor é um desvio padrão da potência total da córnea.

- **AA** - Área analisada
Este valor mostra a área da córnea coberta pelos anéis de Plácido analisados.

- **CEI** - Índice de excentricidade da córnea
Este valor mostra a asfericidade da córnea. Os valores positivos representam uma superfície prolata, enquanto os valores negativos representam uma superfície oblata, zero representa uma esfera. (99)

- **DSI** - Índice setorial diferencial
A superfície da córnea é dividida em oito setores em forma de torta, cada um subentende um ângulo de 45 graus. O DSI mostra a maior diferença na potência média entre dois setores.

- **SRI** - Índice de regularidade da superfície
O SRI mostra flutuações locais na córnea central e está relacionado ao PVA (acuidade visual potencial).

- **SRC** - Índice de regularidade de superfície compensado por área
O valor SRC é um índice de irregularidade da superfície da córnea compensado por área analisada.

- **SAI** - Índice de assimetria de superfície
O valor da SAI deteta alterações na simetria da córnea.

- **IAI** - Índice de astigmatismo irregular
O valor do IAI é uma soma compensada por área da variação da potência refrativa em toda a córnea.

- **OSI** - Índice setorial oposto
A superfície da córnea é dividida em oito setores em forma de torta, cada um subtendendo um ângulo de 45 graus. A potência média em cada setor é calculada a partir

dos poderes de refração corrigidos pela área. O OSI mostra a maior diferença na potência média entre os setores opostos.

- **CSI - Índice centro- periferia**

O valor de CSI mostra a diferença na potência refrativa média corrigida por área entre a área central (3 mm de diâmetro) e a área periférica ao redor da área central (3,00 a 6,0 mm).

O diagnóstico de KC foi facilitado pela aplicação de diferentes critérios de detecção quantitativa propostos por diversos autores, usando combinações multivariadas dos índices topográficos descritos acima. Cada topógrafo incorpora uma estratégia diferente e é essencial para o usuário entender a sensibilidade e especificidade de cada software.

- **Critério Rabinowitz / Rasheed – KISA%**

No Critério de *Rabinowitz/ Rasheed* foi elaborado o índice KISA%, que utiliza na sua fórmula os valores do Central K, SimK, I-S e SRAX. Olhos normais apresentam KISA < 60%, os olhos suspeitos de KC entre 60-100% e os olhos com KC > 100%. (96)

- **Critério de Smolek / Klyce**

Smolek e Klyce desenvolveram o Índice de Severidade de KC (KSI), baseado em índices queratométricos analisados por um sistema de inteligência artificial com uma complexa rede neuronal. O valor normal do KSI é < 0.15. (93)

- **Critério de Klyce / Maeda**

No Critério de *Klyce/Maeda* foram elaborados o Índice de Previsibilidade de KC (KPI) e o Índice de KC (KCI), baseados em uma série de índices topográficos. O valor normal do KPI é < 0.23 e o do KCI = 0%. O KPI é uma função discriminante calculada a partir dos valores obtidos para os seguintes índices: SimK1, SimK2, SAI, DSI, OSI, CSI, IAI, AA, conforme descrito por Maeda *et al.* Usando um valor de corte de KPI = 0,3, esse índice atinge uma sensibilidade de 68% com uma especificidade de 99%. (28) O KCI é um sistema especialista que combina KPI com quatro outros índices (simK2, OSI, DSI e CSI). (100)

No entanto, o principal problema com os índices reside no facto de que os programas de software são específicos para cada sistema, para gerar índices quantitativos, extremamente característicos, descritivos da superfície da córnea no topógrafo que os adquiriu. Assim sendo, cada índice não pode ser extrapolado diretamente para outros topógrafos da córnea. Um exemplo são os índices usados no OPD Scan III (Nidek Inc.,

Tokyo, Japan) cujas normas tiveram de ser alteradas até encontrarem o ponto de corte ideal para cada índice (tabela 9) Desta forma é essencial que o usuário compreenda a sensibilidade e a especificidade de cada software.

Tabela 9. Índices topográficos do OPD Scan III (Nidek Inc., Tokyo, Japan). (101)

Índice	Intervalo Normal	Intervalo suspeito
SimK S	$40,85 [D] < \text{SimK S} < 47,92 [D]$	$39,09 [D] < \text{SimK S} \leq 40,85 [D]$ $47,92 [D] \leq \text{SimK S} < 49,68 [D]$
SimK F	$39,65 [D] < \text{SimK F} < 45,25 [D]$	$38,24 [D] < \text{SimK F} \leq 39,65 [D]$ $45,25 [D] \leq \text{SimK F} < 46,65 [D]$
MinK	$39,48 [D] < \text{MinK} < 45,30 [D]$	$38,03 [D] < \text{MinK} \leq 39,48 [D]$ $45,30 [D] \leq \text{MinK} < 46,75 [D]$
ACP	$40,66 [D] < \text{ACP} < 46,48 [D]$	$39,20 [D] < \text{ACP} \leq 40,66 [D]$ $46,48 [D] \leq \text{ACP} < 47,94 [D]$
CYL	$\text{CYL} < 1,43 [D]$	$1,43 [D] \leq \text{CYL} < 1,78 [D]$
CVP	$\text{CVP} < 27,33$	$27,33 \leq \text{CVP} < 32,21$
SDP	$\text{SDP} < 1,19 [D]$	$1,19 [D] \leq \text{SDP} < 1,40 [D]$
AA	$\text{AA} > 66,76 [\%]$	$59,76 [\%] < \text{AA} \leq 66,76 [\%]$
CEI	$0,07 < \text{CEI} < 0,71$	$-0,09 < \text{CEI} \leq 0,07$ $0,71 \leq \text{CEI} < 0,88$
DSI	$\text{DSI} < 2,89$	$2,98 \leq \text{DSI} < 3,44$
SRI	$\text{SRI} < 0,70$	$0,70 \leq \text{SRI} < 0,89$
SRC	$\text{SRC} < 0,77$	$0,77 \leq \text{SRC} < 0,97$
SAI	$\text{SAI} < 0,54$	$0,54 \leq \text{SAI} < 0,62$
IAI	$\text{IAI} < 0,50$	$0,50 \leq \text{IAI} < 0,54$
OSI	$\text{OSI} < 1,79$	$1,79 \leq \text{OSI} < 2,21$
CSI	$-0,10 < \text{CSI} < 0,67$	$-0,29 < \text{CSI} \leq 0,89$ $0,67 \leq \text{CSI} < 0,86$
KPI	$\text{KPI} < 0,21$	$0,21 \leq \text{KPI} < 0,23$
EDP	$\text{EDP} < 1,99 [D]$	$1,99 [D] \leq \text{EDP} < 2,53 [D]$
EDD	$\text{EDD} < 3,76 [\text{mm}]$	$3,76 [\text{mm}] \leq \text{EDD} < 5,06 [\text{mm}]$

1.6. Diabetes Mellitus e a Córnea

A DM é o distúrbio endócrino mais comum com repercussões a nível ocular, e a RD é uma das principais complicações desta doença. No entanto, os problemas da córnea parecem ser os mais frequentes, afetando até 70% dos pacientes com diabetes examinados e poucos são os estudos que enfocaram a importância das doenças da córnea em diabéticos. (102–104) Estes dados são preocupantes tendo em conta que 18% das córneas transplantadas provêm de pacientes diagnosticados com esta doença. (105)

Embora a córnea possa parecer livre de alterações, os pacientes com DM sofrem de um conjunto de condições debilitantes que afetam a fisiologia, morfologia e a aparência clínica da córnea. Tendo em conta estes dados e apesar das propostas de inclusão da avaliação da superfície ocular no exame de rastreio e seguimento de pacientes diabéticos, as alterações corneanas raramente são tidas em conta e assim diagnosticadas. (105,106)

As alterações clinicamente observadas na córnea diabética incluem anormalidades epiteliais, alterações nervosas da córnea, mudanças ao nível do estroma, anormalidades endoteliais (queratopatia diabética), envolvimento conjuntival, mudanças no filme lacrimal e na biomecânica. (15,103–106) Os sinais típicos de cada anormalidade estão especificados na tabela 1 e na tabela 10.

Tabela 10. Manifestações da DM na córnea. (103)

Anormalidade	Manifestação
Mudanças estromais	Feixes de colagénio anormais Edema estromal
Alterações endoteliais	Diminuição da densidade celular Pleomorfismo celular
Mudanças no filme lacrimal	Redução da densidade lacrimal Aumento da osmolaridade lacrimal
Problemas biomecânica de	Fator de resposta corneal aumentado
Neuropatia	Diminuição da sensibilidade corneana (menor número de feixes de fibras nervosas sub-basal) Regeneração nervosa atrasada após lesão Aumento da espessura do nervo estromal e tortuosidade
Queratopatia	Cicatrização retardada de feridas Função de barreira comprometida Defeitos epiteliais persistentes Erosão epitelial recorrente Fragilidade epitelial Edema Ulceração Baixa densidade celular Disfunção de células-tronco

Os defeitos da DM no epitélio corneano incluem fragilidade epitelial, erosões recorrentes, edema, queratite pontilhada superficial, diminuição da densidade celular e aumento da predisposição a lesões. Esta última consequência acontece, porque o epitélio com influência da DM tende a ser mais frágil e com cicatrização mais lenta de feridas e por vezes incompleta que origina úlceras que não cicatrizam. O conjunto de todas as complicações resultantes da DM no epitélio, frequentemente dá-se o nome de queratopatia diabética, realçando o grande impacto da diabetes no epitélio corneano.

A diabetes também está associada a anormalidades na densidade e comprimento do feixe de fibras nervosas, bem como ao aumento da tortuosidade e espessura do nervo corneano. Ao conjunto de todas estas alterações dá-se o nome de neuropatia. A queratopatia e a neuropatia são consideradas a marca registada do diabetes na córnea.

Estes achados podem ser responsáveis pelas erosões epiteliais recorrentes e pela diminuição da sensibilidade da córnea em diabéticos que por sua vez pode ser responsável pela alteração na cicatrização de feridas no epitélio. (102,103,107)

Estudos demonstram que a diabetes é conhecida por ser uma causa independente da reticulação, pois hiperglicemia quando muito acentuada leva à formação e acúmulo de AGEs (Produto final de glicosilação avançada) na membrana basal, estroma e membrana Descemet da córnea, o que induz a reticulação de fibras de colagénio nessas camadas. Essa reticulação leva a ligações corneanas que resultam no endurecimento gradual da córnea. (104,108,109) Como resultado, segundo estudos publicados, ocorre o aumento da espessura da córnea significativamente relacionada com a duração da diabetes. (110) Apesar do motivo deste aumento de espessura ainda ser desconhecido uma hipótese proposta para o explicar é uma disfunção no endotélio que provoca hidratação do estroma e, por sua vez, um edema corneal. (111) O aumento da histerese da córnea do paciente diabético também foi relatado por *Hager et al*, apesar de estes não observarem um aumento significativo da espessura da córnea. (112)

Como a histerese corneana está correlacionada com a hemoglobina glicada, isso sugere que a biomecânica da córnea pode ser alterada dependendo do quanto controlada está a ser a glicémia. Esses achados sugerem que a DM pode induzir alterações estruturais na córnea apresentados anteriormente na tabela 10.

O ambiente hiperglicémico da córnea diabética é conhecido por afetar o estroma. O estroma é a camada que mais sofre aumento de rigidez, atribuída à reticulação do colagénio presente nesta camada, causada pela hiperglicemia de longo prazo. O aumento da rigidez da córnea altera a precisão da medição da Pressão intraocular (PIO), provocando a superestimação do verdadeiro valor em pacientes diabéticos. (106)

No endotélio a DM provoca alterações na morfologia das células semelhantes às alterações induzidas pelo envelhecimento (pleomorfismo e polimegatismo), diminuição da percentagem de células hexagonais e diminuição na densidade celular. (106,113,114)

O mecanismo de alteração biomecânica da córnea em pacientes diabéticos continua obscuro no mundo da ciência apesar de estar a provocar lentamente maior interesse ao mundo da investigação, porque a capacidade de quantificar o comportamento biomecânico da córnea tem várias potenciais aplicações, incluindo deteção precoce do KC, planeamento de cirurgia refrativa, implantes corneais e a medição precisa da PIO que são fatores extremamente importantes no mundo atual.

1.7. Topografia corneana e a Diabetes Mellitus

A topografia da córnea em pacientes diabéticos é outro assunto que está limitado tendo em conta o reduzido número de estudos feitos. Apesar de a partir de 2019 serem publicados mais 4 estudos, estes continuam conflitantes (tabela 11).

Tabela 11. Revisão bibliográfica sobre a associação entre KC e DM.

Estudo	Amostra	Conclusão	Associação
Seiler et al.; 2000 (115)	<ul style="list-style-type: none"> - 571 Pacientes com KC - 571 Grupo controlo (sem KC) <p>Faixa etária: 20–40 anos; Grupo KC: 28,9 ± 5,8 anos. Grupo controlo: 29,5 ± 5,8 anos</p> <p>Hospitalar/ Estudo de caso-controlo retrospectivo</p>	DM2 manifestos tem um “efeito protetor” estatisticamente significativo em relação ao desenvolvimento de KC.	Associação inversa entre a DM e o desenvolvimento do KC.
Naderan et al.; 2014 (116)	<ul style="list-style-type: none"> - 1383 Pacientes com KC - 1383 Pacientes controlo <p>Faixa etária: 18-49 anos. KC: 28,8 ± 5,3 anos. Controlo: 29,1 ± 5,8 anos.</p> <p>Hospitalar/ Estudo de caso-controlo retrospectivo</p>	Relatou menor prevalência de diagnóstico de KC em pacientes com DM2 quando comparados a uma população controlo.	Associação inversa do desenvolvimento de KC com DM
Woodward et al; 2016 (117)	<ul style="list-style-type: none"> - 16053 pacientes com KC - 16053 pacientes controlo <p>Todas as idades incluídas Pacientes KC e controlo: 40,4 ±13,0 anos</p> <p>Com base na população/ Estudo de coorte longitudinal retrospectivo</p>	<p>Pacientes com DM tinham 20% menos chance de desenvolver KC leve.</p> <p>Pacientes com múltiplas manifestações de dano nos órgãos alvo da DM tinha menos 52 % chance de ter KC</p>	Associação inversa do desenvolvimento de KC com DM
Kristin et al; 2021 (118)	Revisão bibliográfica dos genes associados ao KC.	A chance de desenvolver KC é menor na presença de DM.	Associação inversa do desenvolvimento de KC com DM
Kosker et al.; 2014 (119)	<ul style="list-style-type: none"> - 1377 pacientes com KC - 41 pacientes controlo - 75 pacientes com KC e DM2 225 pacientes com KC e sem DM <p>Todas as idades incluídas KC: 44,6 ± 15,8 anos. Controlo: 45,1 ± 16,00</p> <p>Hospitalar/ Estudo de caso-controlo retrospectivo</p>	<p>Maior prevalência de DM2 na população KC em relação aos controlos.</p> <p>Maior gravidade do KC em pacientes com DM</p>	Associação positiva do desenvolvimento de KC com DM2

Moon et al; 2020 (120)	- 1552 Pacientes com KC - 1552 Pacientes 7760 Pacientes controlos (não KC) Todas as idades incluídas Com base na população/ Estudo de coorte retrospectivo	Maior prevalência de DM2 na população KC em relação aos controlos	Associação positiva do desenvolvimento de KC com DM
Kuo et al.; 2006 (121)	- 269 Pacientes com KC e sem DM - 26 Pacientes com KC e com DM Faixa etária: 14–80 anos; 42,7 ± 13,4 anos Hospitalar/ Estudo transversal retrospectivo	Não observaram diferenças na prevalência da DM entre as populações com KC e controlo. No entanto, concluíram que ter DM2 diminui a chance de ter KC mais grave.	Nenhuma associação entre DM e KC.
S.Bak-Nielsen et al; 2019 (122)	- 2679 Pacientes com KC - 2679 Controlos (não KC) Todas as idades incluídas. Pacientes KC e controlos: 38,2 ± 15,9 anos Com base na população/ Estudo de coorte longitudinal retrospectivo	Não houve diferença significativa na prevalência de DM em pacientes com KC	Nenhuma associação significativa entre o desenvolvimento de KC e DM
HK Lee et al; 2020 (123)	- 575 Pacientes KC - 2875 Pacientes controlos (não KC) Todas as idades incluídas. Pacientes com KC e controlos: 31,1 ± 16,0 anos Com base na população/ Estudo de coorte longitudinal retrospectivo	Não houve diferença significativa na prevalência de DM em pacientes com KC.	Nenhuma associação significativa entre o desenvolvimento de KC e DM
Hashemi et al; 2020 (124)	29 estudos incorporando mais de 50 milhões de indivíduos Hospitalar/ baseado na população	As chances de desenvolver KC foram 23% menores na DM2, mas a relação não foi significativa.	Nenhuma associação significativa entre o desenvolvimento de KC e DM
Claessens et al; 2021 (125)	2051 Pacientes KC 12306 controlos (não KC) Faixa etária: 10-40 anos. Pacientes com KC e controlo: 30 ± 6,5. Baseada na população/ Estudo caso-controlo retrospectivo e transversal Todas as idades incluídas Com base na população/ Estudo de coorte retrospectivo	Sem associação significativa em KC e DM	Nenhuma associação significativa entre o desenvolvimento de KC e DM

Vários estudos observaram que a DM está inversamente associado ao risco do indivíduo ter KC, sugerindo um papel protetor contra o desenvolvimento e/ou gravidade do KC. (115–118) Isso contrasta com outros estudos que relataram uma associação positiva tanto na prevalência quanto na gravidade entre KC e DM (120,126) ou nenhuma correlação significativa entre as duas doenças. (121–125)

Seiler et al. defendeu pela primeira vez que pessoas diabéticas tinham 78% menos chances de ter KC. *Naderan et al* também defenderam esta associação inversa tal como *Woodward et al* que em 2016 realizaram um estudo com uma amostra maior (mais de 2000 pacientes diabéticos no grupo com KC) onde conclui que pacientes com DM sem complicações tiveram menos 20% de chance de ter KC enquanto diabéticos com complicações associadas tiveram menos 52% de possibilidade de vir a ter KC. Mais recentemente uma revisão bibliográfica que relacionou os genes do KC e a espessura da córnea com as possíveis conexões com a DM e supuseram que a DM pode estar associado negativamente ao KC. Em contraste, *Kosker et al* (2014) descobriram que 6,7% do grupo com KC tinha diabetes tipo 2 em oposição a 4,8% do grupo controle ($p= 0,005$). *Naderan et al* e *Kosker et al* também apoia esta associação positiva, tal como *Moon et al.* que em 2020 realizaram um estudo de coorte retrospectivo de base populacional e relataram maior prevalência de DM2 na população de KC com uma associação positiva de KC e DM.

Outros dos estudos mais recentes de 2019 a 2021 apoiam a informação dada por *Kuo et al* que defendem que não há qualquer associação entre a DM e o KC. *Bak-Nielsen et al*, 2019 e *Lee et al*, 2020 realizaram um estudo de coorte retrospectivo, e não encontraram diferenças significativas na prevalência de DM em pacientes com CK. Nos esforços para consolidar os achados, *Hashemi et al*, 2020 realizaram uma meta-análise e relataram que, embora as chances de desenvolver KC fossem 23% menores, essa relação não era significativa. O estudo mais recente de *Claessens et al* (2021) também apoia esta falta de associação entre DM e KC.

Capítulo 2 - Metodologia

Neste capítulo serão expostos os métodos de exame e os materiais utilizados para a determinação dos parâmetros medidos para este trabalho. Será também feita uma caracterização da amostra escolhida e serão apresentadas as considerações estatísticas necessárias para realizar a análise dos resultados.

Esta dissertação está inserida no estudo global da Retinopatia Diabética que está submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC) (ANEXO I).

Para a realização deste estudo foi utilizada como amostra os indivíduos que realizaram rastreio à retinopatia diabética na UBimedical, dado que estes tinham sido encaminhados a partir da consulta de seguimento de diabetologia do ACES da Cova da Beira.

Foi também constituído e analisado um grupo de controlo composto por indivíduos sem DM, da mesma faixa etária, com a finalidade de obter uma base de referência para posterior comparação com os pacientes diabéticos.

A todos os sujeitos que se voluntariaram a participar (com e sem DM) era-lhes apresentado um consentimento informado escrito, onde o procedimento clínico era descrito e os seus direitos explicados, inclusive a sua confidencialidade.

2.1. Fatores de inclusão e exclusão

A escolha dos participantes realizou-se tendo em conta os requisitos do estudo. Pacientes diabéticos tipo 2 encaminhados a partir da consulta de diabetologia do ACES Cova da Beira, sinalizados para o rastreio. Assim sendo, estipularam-se os critérios de exclusão a fim de evitar viés nos resultados obtidos e garantir a fiabilidade dos dados.

Os sujeitos eram excluídos se tivessem DM1 devido ao reduzido número de indivíduos, uma vez que não permitia efetuar um estudo com resultados fiáveis. Os sujeitos com estrabismo constante ou nistagmos também foram retirados do estudo. Relativamente aos sujeitos com AV pior que 0,5 logMAR (0,3 no sistema decimal) ou baixa visão, era excluído o olho em questão. Caso fosse reportado episódios de trauma ocular (exemplo: limalha que entrou no olho e feriu) e/ou cirurgia corneana e estes tenham sido observados através da biomicroscopia recorreu-se à exclusão do olho onde tal se observa. Também foram excluídos olhos submetidos a cirurgia corneana ou com pterígio. A ptose, pestanas que obstruem a área de medição ou pontos secos (anéis descontínuos) impedem

que a córnea seja analisada devidamente uma vez que causa assimetrias nos mapas topográficos e induz distorções (alterações artificiais dos índices) o que resulta em patologias que na verdade não existem. (127) Um aspeto negativo deste método é que ao retirar a ptose podemos estar a tirar patologias verdadeiras, mas camufladas. Caso o paciente não tivesse dados da topografia ou do tipo de diabetes, também foi excluído do estudo.

2.2. População

No presente estudo participaram 1063 pessoas. Destas, foram selecionados de forma aleatória um dos olhos e aplicados os fatores de exclusão definidos, sendo feito o tratamento dos dados obtidos. Assim sendo, a amostra final englobou 869 indivíduos, sendo que destes, 810 são diabéticos e 59 não diabéticos.

A idade (tabela 12) dos sujeitos variou entre os 32 e os 93 anos de idade ($67,8 \pm 10,1$ anos) nos pacientes diabéticos e entre 37 e 92 anos de idade ($70,3 \pm 9,5$ anos) nos pacientes não diabéticos, não existindo diferenças estatisticamente significativas ao nível da idade ($p=0,07$). Relativamente à distribuição amostral segundo a variável sexo (tabela 10), no grupo dos indivíduos diabéticos existem 346 indivíduos do sexo feminino (43,2%) e 455 indivíduos do sexo masculino (56,8%). No grupo dos indivíduos não diabéticos 32 indivíduos do sexo feminino (54,2%) e 27 indivíduos do sexo masculino (45,7%), não existindo diferenças estatisticamente significativas ao nível do sexo entre as duas populações no grupo de estudo ($p=0,1$).

Tabela 12. Teste *t* para comparação das diferentes variáveis entre grupos.

	Pacientes sem diabetes (grupo de controlo)	Pacientes com diabetes (grupo de estudo)	Valor <i>p</i>
n	59	810	-
Idade (Média±DP)	70,3 ± 9,5	67,8 ± 10,0	0,07 (teste <i>t</i> de Student)
Sexo masculino n (%)	27 (46)	455 (57)	0,10 (qui-quadrado de Pearson)
Sexo feminino n (%)	32 (54)	346 (43)	

2.3. Material e procedimento

A investigação presente trata-se de um estudo experimental de caráter transversal e comparativo onde vai ser feita a associação da presença de alterações corneanas verificadas na topografia e da frequência de KC em indivíduos com DM2 tendo em conta os índices topográficos.

Considerando os critérios de exclusão deste estudo foi necessário recorrer a equipamentos e aos dados clínicos dos pacientes para selecionar os potenciais participantes. O rastreio à população diabética realizado no Ubimedical iniciava com a realização do exame no OPD Scan III (Nidek Inc., Tokyo, Japan). O OPD Scan III (Nidek Inc., Tokyo, Japan) é um dispositivo que projeta 33 anéis de Plácido azuis que fornecem um mínimo de 11880 pontos de dados para medições topográficas. A imagem refletida é capturada com uma câmara e analisada para determinar o formato da córnea. Trata-se de um dispositivo multifuncional capaz de nos dar para além de dados topográficos, aberrometria usando polinómios de Zernike, avaliação da acuidade visual e da qualidade da visão que é possível atingir com a melhor compensação, a refração tradicional e queratometria. (128) As condições oculares e as probabilidades de ser essa condição dado pelo equipamento são geradas pelo Corneal Navigator com base na relação entre a condição real e as doenças e os valores de corte daí originados

A topografia semelhante ao KC foi determinada tendo em conta o diagnóstico automático dado pelo sistema de classificação especialista “corneal navigator” e pela função discriminante KPI. No KPI a distinção entre KC, SKC e topografia não semelhante a KC é o valor de corte.

Inicialmente os pacientes foram sentados em frente ao dispositivo que era ajustado a cada indivíduo. Após apagar as luzes da sala e pedir ao paciente para pestanejar algumas vezes foi adquirida a imagem. O exame foi repetido para casos com mapas incompletos ou na aquisição da imagem durante o pestanejo.

De seguida, os pacientes eram encaminhados para fazer, entre outras coisas, a anamnese, o registo das análises clínicas e biomicroscopia com lâmpada de fenda, onde se verificou a integridade das estruturas do segmento anterior do olho.

A população controlo não participava no rastreio, no entanto todos os exames necessários (topografia e biomicroscopia) eram obtidos igualmente na Ubimedical, a fim de haver concordância entre os dados. A estes pacientes foi apresentado um consentimento informado (ANEXO II).

Os dados obtidos dos índices SimK, MinK, ACP, CYL, CVP, SDP, AA, CEI, DSI, SRI, SRC, SAI, IAI, OSI, CSI, KPI, EDP, EDD foram extraídos da base de dados de todos os pacientes desde 2015 até 2019, registados na folha de Excel e posteriormente tratados, tal como no grupo controlo. (ANEXO III) No grupo de estudo, os dados clínicos de cada paciente como o tipo de diabetes, duração da diabetes, o agente hipoglicemiante, o nível de glicémia e a hemoglobina glicada foram retirados da ficha de paciente cedidas e posteriormente transcritas para Microsoft Excel. No grupo controlo a presença ou ausência de DM foi registada com base na história auto relatada. O sexo, a idade e o historial ocular de todos os pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade também foram registados.

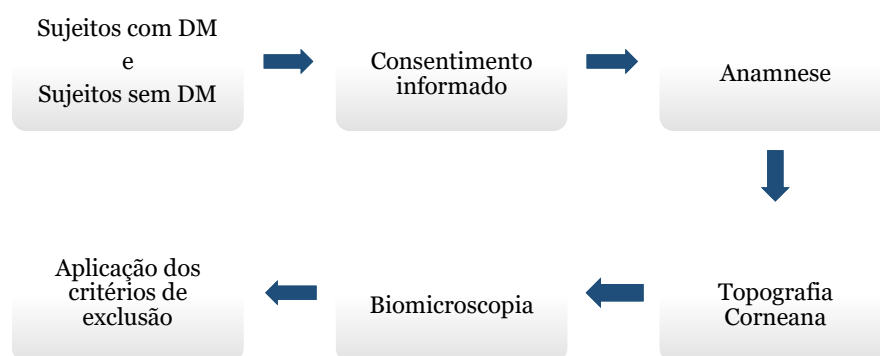


Figura 15. Síntese da metodologia da população diabética e não diabética.

2.4. Métodos Estatísticos

O primeiro tratamento dos dados foi feito tendo por base o Microsoft Excel. A análise estatística foi realizada utilizando o IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 27 para Microsoft Windows. Inicialmente, realizou-se uma análise descritiva com o objetivo de caracterizar e sumarizar os dados em análise. Todos os resultados dos testes de inferência estatística foram interpretados para um grau de confiança de 95%, ou seja, usou-se o nível de significância de 0,05.

Como o tamanho da amostra ($N=801$ e $N=59$) de ambas as populações (diabéticos e não diabéticos, respetivamente) pode ser considerado grande, está em conformidade com o teorema do limite central, (129) por conseguinte a distribuição amostral da média é aproximadamente normal, independentemente de como os valores estão distribuídos na população, e assim os resultados dos testes não são afetados mesmo por violações severas da normalidade. Por isso, se os tamanhos das amostras são razoáveis, os testes de normalidade perdem a sua importância. No entanto, esta suposição de normalidade é

necessária para amostras pequenas, digamos para $N < 30$. Para confirmar tal fenômeno, foram comparados os resultados do teste t e do teste de Mann-Whitney (teste não paramétrico equivalente) para amostras independentes não normais e os resultados obtidos foram bastante semelhantes.

Tendo isto em conta, decidiu-se utilizar o teste t (não emparelhado para duas amostras independentes) de forma a verificar a diferença entre os índices topográficos de pacientes com diabetes e sem diabetes e o Teste do Qui-quadrado de forma a verificar a diferença entre o número de índices alterados entre as duas populações, para comparação da prevalência de KC e SKC entre as populações calculada através da função discriminante KPI e para comparação da prevalência de KC e SKC entre as populações tendo em conta os resultados dados pela rede neuronal.

Capítulo 3 - Resultados

Verificou-se que apenas os índices CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI e EDD com um valor p inferior a 0,05, apresentavam diferenças estatisticamente significantes entre as duas populações (tabela 13). Estes resultados levam-nos a crer que a presença ou não de diabetes influencia o comportamento destes índices. Dito isto, pode-se afirmar que no grupos dos pacientes diabéticos verifica-se um aumento significativo no valor dos índices SRI (22,1%), SRC (21,3%), SAI (10,6%) e EDD (185,4%), e uma diminuição significativa no valor dos índices CVP (14,7%), SDP (13,4%), AA (3,3%), CEI (15,1%) e EDD (185,40%), relativamente a pacientes não diabéticos.

Tabela 13. Teste t para comparação dos índices topográficos entre as populações.

Índice topográfico	Pacientes sem diabetes (Média±DP)	Pacientes com diabetes (Média±DP)	Diferença (diabetes- sem diabetes)	Valor p (teste t de Student)
SimK1 (D)	43,8 ± 1,3	44,0 ± 1,3	-0,2	0,25
SimK2 (D)	43,0 ± 1,5	43,3 ± 1,3	-0,3	0,13
MinK (D)	42,7 ± 1,6	42,9 ± 1,3	-0,2	0,30
ACP (D)	43,5 ± 1,4	43,7 ± 1,3	-0,2	0,27
CYL (D)	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,6	0,1	0,44
CVP	18,9 ± 7,8	16,1 ± 5,9	2,8	0,01*
SDP (D)	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,1	0,01*
AA (%)	81,5 ± 6,6	78,8 ± 6,2	2,7	0,01*
CEI	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,1	0,01*
DSI	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0	0,84
SRI	0,3 ± 0,3	0,4 ± 0,3	-0,1	0,05*
SRC	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,2	-0,1	0,01*
SAI	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0	0,03*
IAI	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0	0,61
OSI	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,5	-0,1	0,43
CSI	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,1	0,32
KPI	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0	0,97
EDP (D)	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,5	-0,1	0,50
EDD (mm)	0,0 ± 0,2	0,1 ± 0,8	-0,1	0,01*

* Variáveis estatisticamente significativas segundo o teste t são ($p \leq 0,05$).

- Aumento do valor do índice em pacientes com diabetes.

Relativamente à existência de índices alterados (tabela 14), verificou-se que apenas 37,3% dos pacientes não diabéticos apresentam índices alterados ($1,4 \pm 2,4$), assim como 40,4% dos pacientes diabéticos ($1,2 \pm 2,2$). Pelo teste qui-quadrado às proporções de cada um dos grupos, obteve-se um p -value de 0,63, superior a 0,05, podendo-se por isso

afirmar que não existe diferença significativa entre o número de índices alterados entre as duas populações, ou seja, a existência de diabetes não implica a existência de índices alterados na córnea.

Tabela 14. Teste Qui-quadrado entre número de índices alterados por indivíduo entre as duas populações.

	Pacientes sem diabetes (grupo de controle)		Pacientes com diabetes (grupo de estudo)		Valor <i>p</i> (qui-quadrado de pearson)
	Média±DP	%	Média±DP	%	
Apresenta índices alterados	1,4 ± 2,4	37,3	1,2 ± 2,2	40,4	0,63

Em relação a patologias existentes na córnea, foi prioridade analisar a prevalência ou não de KC nos pacientes, pois de todas as patologias, é aquela que mais controversa gera nos diferentes estudos existentes, quando relacionada à diabetes. Uma das formas de observar a prevalência de KC é através do índice KPI. Valores deste índice iguais ou superiores a 0,23 (tabela 8) são considerados como valores anormais e indicam a presença de KC. Isto acontece em um único paciente não diabético (0,23) e em treze pacientes diabéticos (0,25 ± 0,02). Valores do índice entre 0,21 (inclusive) e 0,23 indicam SKC. Isto ocorre em 7 pacientes não diabéticos (0,212 ± 0,004) e em 100 pacientes diabéticos (0,213 ± 0,005). Utilizando mais uma vez o teste qui-quadrado (tabela 14), para comparar as proporções de pacientes diabéticos e não diabéticos com KC, verificou-se uma diferença não significativa entre as duas populações ($p=0,9$). O mesmo aconteceu ao comparar as proporções de pacientes com SKC de cada uma das populações ($p=0,9$).

Tabela 15. Teste qui-quadrado para comparação da prevalência de KC e SKC entre as populações calculada através da função discriminante KPI.

	Pacientes sem diabetes (grupo de controle)	Pacientes com diabetes (grupo de estudo)	Valor <i>p</i> (qui-quadrado de pearson)
KC n (%)	1 (1,7)	12 (1,5)	0,91
SKC n (%)	7 (12)	100 (12)	0,89

Outra das formas de observar a existência de KC é através da utilização da rede neuronal do topógrafo (tabela 16), que através da combinação entre os diferentes índices topográficos, indica a probabilidade de o paciente ser portador de uma determinada patologia, onde o KC está inserido. Assim, e considerando que para probabilidades acima de 80% (130) um determinado paciente possui a patologia indicada pelo “corneal

navigator”, observou-se que não existem casos de topografia tipo KC no grupo controle e existem 4 com SK. Já no grupo de estudo existem 4 pacientes com KC e 61 com SKC.

Tabela 16. Teste qui-quadrado para comparação da prevalência de KC e SKC entre as populações tendo em conta os resultados dados pela rede neuronal.

	Pacientes sem diabetes (grupo de controlo)	Pacientes com diabetes (grupo de estudo)	Valor <i>p</i> (qui-quadrado de pearson)
KC n (%)	0	4 (0,47)	0,59
SKC n (%)	4 (7)	61 (8)	0,81

Capítulo 4 - Discussão dos resultados

Com o objetivo de avaliar se existe uma associação entre DM e alterações na topografia corneana, foram comparados dois grupos distintos: pacientes sem diabetes (grupo de controlo) e pacientes com diabetes (grupo de estudo), utilizando o topógrafo OPD Scan III (Nidek Inc., Tokyo, Japan). Não havendo diferença significativa entre as idades e o sexo dos dois grupos, procedeu-se à realização dos restantes testes estatísticos.

Após obtidos e comparados os resultados, verificou-se a não existência de uma diferença significativa no número de índices alterados por paciente no grupo de controlo relativamente ao grupo de estudo. No entanto, observou-se que alguns valores, nomeadamente de alguns índices topográficos variam entre os grupos. O índice SimK1, SimK2 e MinK não estão associados exclusivamente ao KC e não apresentam diferença entre as populações. O DSI e OSI são sensíveis a um aumento de curvatura anormal localizada na periferia e o CSI é sensível a um aumento de curvatura mais centralizada. O SAI é sensível à assimetria topográfica de cones descentrados. O IAI é a soma compensada por área da variação do poder de refração em toda a córnea. A AA representa a razão da área de dados obtidos e a área definida pelo videoqueratoscópio. Os valores SRI predizem o resultado ótico que pode ser esperado com base nas flutuações locais. Estes descrevem as características da irregularidade da distribuição do poder da córnea, muitas vezes associada ao KC moderado a grave. Os valores de AA e SRI foram significativamente diferentes entre pacientes diabéticos e controlo, $p=0,01$ e $p=0,05$, respetivamente. O CVP, CEI, SDP, EDP e ACP foram os descritores da potência da córnea utilizados. Destes índices os valores de CVP, SDP é que são significativamente diferentes entre as duas populações ($p=0,01$). O CEI mostra a excentricidade que representa a asfericidade da córnea mostrando ser também significativamente diferente entre as duas populações ($p=0,01$). Os índices EDP e EDD são usados para avaliar o tamanho e potência de uma elevação seguida de uma depressão dentro da pupila. O valor de EDD apresenta uma diferença estatisticamente significativa entre as duas populações ($p=0,01$). Posto isto, os índices CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI e EDD provaram ser os melhores marcadores de assimetria na topografia da córnea entre as duas populações diabéticos e não diabéticos neste estudo, ou seja, a presença de alterações nestes índices alertam para a presença de diabetes. Verificou-se também que em pacientes diabéticos, a média da maioria dos índices é superior, com exceção do CYL, CVP, SDP, AA, CEI, CSI e DSI. Apenas a média do índice KPI se manteve exatamente igual entre os grupos (com uma precisão de quatro casas decimais) e no limite do intervalo dos valores normais para este índice. Contudo, o valor das médias de todos os índices em ambas as populações se encontram dentro do intervalo normal correspondente a cada índice. Apenas o índice

KPI se aproxima mais do limite superior do intervalo de valor normais ($KPI=0,19$; $KPI<0,21$). O valor de KPI é um cálculo composto e pode-se esperar que seja um indicador mais sensível da assimetria da córnea. No entanto, este facto não se verificou neste estudo e vários índices individuais mostraram maior diferença entre os grupos. Uma explicação pode estar no objetivo principal do índice que é dar uma medida de certeza de deteção de KC. Os pacientes com KC ou SKC foram identificados com base no índice KPI e também com base no diagnóstico da rede neuronal. Nas duas situações, observou-se que a diferença existente entre os grupos também não era estatisticamente significativa. No entanto, a prevalência de KC e SKC nos pacientes diabéticos detetados pelo topógrafo era menor ou igual enquanto pela rede neuronal era maior.

À semelhança do presente trabalho, a maioria dos estudos publicados referentes a este tema procura estudar a associação entre a diabetes e o KC. No entanto, todos os estudos de carácter hospitalar publicados até hoje têm por base uma amostra constituída por pacientes com queratocone que procuraram uma clínica de oftalmologia para solucionar algum problema a nível ocular. (115,116,119,121) Este tipo de amostra pode ser uma grande barreira na obtenção de resultados fiáveis uma vez que os pacientes selecionados para estes estudos possuíam uma série de problemas oculares adicionais e não foi tido em consideração de que forma estes poderiam estar a enviesar os resultados obtidos. Tais factos fazem com que o presente estudo seja pioneiro e inovador uma vez que a amostra é constituída por pacientes encaminhados da consulta de diabetologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira para o Rastreio à diabetes da UBImedical sujeitos a exames para verificar a presença de alterações na topografia corneana, mais propriamente nos índices topográficos, incluindo KC.

Em relação à associação entre KC e DM, existem vários estudos que relataram grupos de pacientes com DM apresentando menor chance de ter KC, quando comparados a grupos sem diabéticos, com redução de chance variando de 20% a 78% (115–117). O estudo de *Seiler et al* só se baseou num número reduzido de pacientes com KC no grupo de estudo e controlo (2 e 9, respetivamente) que pode ser um fator determinante para esta associação inversa. Estudos que relatam uma baixa incidência de KC em diabéticos sugeriram que os resultados se deviam a córneas mais espessas em pacientes diabéticos. Sugeriram também que estes resultados podem dever-se aos altos níveis de glicose que estimulam a glicosilação não enzimática, o que leva à reticulação do colagénio, fortalecimento do estroma e prevenção do adelgaçamento relacionado à idade. Relativamente a estes estudos pode supor-se que os resultados podem ser um pouco questionáveis uma vez que o desenvolvimento do KC geralmente ocorre entre os 20-30 anos que corresponde à faixa etária em que a DM1 é a mais prevalente e geralmente

quando a DM2 aparece é quando a KC tende a estabilizar. Posto isto, se a DM tivesse um efeito protetor sobre o KC, a DM1 deveria ser mais protetor do que a DM2, o que não se verifica. No entanto, existem estudos que relataram resultados contraditórios mostrando que pacientes com DM eram mais propensos a sofrer de KC em comparação com controlos normais. (119,120) No estudo de *Kosker et al* era de esperar que o risco de desenvolver DM fosse maior em pacientes com KC dado que em clínicas oftalmológicas de um centro terciário o risco de ter DM é possivelmente maior comparativamente à população em geral, porque num centro terciário o número de pacientes com cataratas e glaucoma é maior e estas patologias estão diretamente relacionados ao DM. No estudo de *Moon et al* os resultados obtidos incluem apenas dados relativos à população coreana que podem ser diferentes relativamente a outros grupos étnicos.

Em contraste, *Kuo et al* e um conjunto de estudos recentes (2019-2021) relataram que não existe associação entre a DM e o KC. (121–125) Os resultados do presente estudo são consistentes com os estudos demonstrando que não existe associação significativa entre KC e DM. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados.

De entre vários fatores, os dados discrepantes entre os diversos estudos podem dever-se aos diferentes tipos de estudos (coorte /caso-controlo) feitos que podem influenciar os resultados entre os estudos, bem como os tamanhos variados da amostra, critérios de inclusão/exclusão e populações analisadas.

Nos estudos presentes na literatura o máximo da média das idades das amostras compreende os 40 anos, no nosso estudo a idade média compreende os 70 anos. Este fator pode estar a influenciar a prevalência de KC de ambos os grupos, uma vez que a idade é inversamente correlacionada com o risco e progressão de KC, sugerindo que a reticulação relacionado à idade é protetor contra KC e outras ectasias. No entanto, não influencia o resultado do estudo uma vez que ambas as populações apresentam as mesmas características. (131)

Um fator que pode também ter influenciado a prevalência de KC e SKC no presente estudo é a exclusão dos olhos com ptose dado que esta condição pode ter camuflado verdadeiras condições ectáticas que foram assim excluídas, mas mais uma vez não afeta o resultado do estudo uma vez que os critérios de exclusão foram aplicados a ambos os grupos de igual forma.

Esta diferença na prevalência de KC e SK entre o índice KPI e a rede neuronal também pode estar associada ao valor de corte (>80%) atribuído à percentagem de KC. Dado que

contactamos a Nidek e não conseguimos esclarecer acerca dos critérios utilizados para atribuir a percentagem a uma determinada patologia e assim, não podemos aceitar com certeza o diagnóstico dado, baseamo-nos nos 80% como valor de corte, seguindo a metodologia de um artigo publicado numa revista científica do primeiro quartil há mais de 20 anos.

Capítulo 5 - Conclusão

Em 2019, Portugal era o segundo país com uma maior taxa de prevalência de diabetes na União Europeia, com cerca de 9,8% da população a ter a doença. Trata-se de uma doença crónica que se não for diagnosticada ou devidamente controlada pode resultar em complicações mais graves para o organismo. É responsável por imensos e complexos efeitos no olho, incluindo na córnea, como queratopatia, neuropatia, inflamação, alterações nas fibrilas de colagénio e perda de células endoteliais que podem levar à perda da visão.

A córnea é um dos tecidos do olho que quando exposta à hiperglicemia por tempo prolongado fica sujeita à CXL endógena no estroma que se trata de um processo natural agravado com a idade por meio de uma cascata de mecanismos moleculares. Estes fenómenos podem causar aumento da espessura corneana, diminuição da histerese e consequente valor enganoso da PIO.

Considerando isto, e dado que os poucos estudos realizados neste tema permanecem conflitantes, o objetivo do nosso estudo passou por analisar a topografia corneana de pacientes diabéticos e verificar a possível existência de associação entre o KC e a DM.

Após feita a devida análise através de métodos estatísticos, não se observaram diferenças entre o número de índices alterados na população diabética e não diabética. O diabetes não tem influência na presença de índices alterados por indivíduo, o que significa que ser diabético não implica ter índices alterados comparativamente a um indivíduo sem diabetes, no entanto a presença de diabetes influencia o comportamento dos índices CVP, SDP, AA, CEI, SRI, SRC, SAI e EDD. Analisando o número de ocorrências de KC e SKC em cada grupo, concluiu-se que ter diabetes não influencia a prevalência da condição, estando também de acordo com os últimos estudos publicados.

Por fim, e após a realização deste trabalho verificámos também que a rede neuronal do OPD Scan III aparenta ser mais sensível que a função discriminante KPI na deteção de KC, o que é interessante pois poderá conduzir-nos a uma ideia mais objetiva relativamente ao método que pretendemos usar e que mais se adequa a cada estudo, não só neste como em estudos futuros, no entanto não podem ser tiradas conclusões, dado que o diagnóstico clínico do KC não foi confirmado.

Relativamente a processos e análises que poderiam ter sido efetuados de uma outra forma, uma das variáveis que podia ter sido incluída no nosso estudo, e para a possível obtenção de resultados mais concretos seria a duração e a gravidade da diabetes em cada

paciente, assim como a sua influência no desenvolvimento de algumas patologias associadas à córnea. A avaliação da presença de KC carece de critérios clínicos e devia ter sido confirmada em clínica através da análise da espessura da córnea e biomicroscopia para tornar mais sólido o diagnóstico de KC dado pelo topógrafo. Também se devia ter tido em consideração a gravidade e duração da diabetes bem como do KC. Um fator que poderia ter sido melhorado é o tamanho da amostra bem como a diferença no número de pacientes entre as duas amostras, no entanto não foi considerado um problema para o presente estudo. O ideal também seria analisar diversas faixas etárias das populações dado que nas idades predominantes no estudo várias outras patologias podem estar a influenciar os resultados e a topografia corneana sofre alterações ao longo da idade. Contudo, o nosso estudo é de caráter retrospectivo e consistiu no estudo desta população presente na base de dados do rastreio da diabetes.

Feita esta reflexão, para trabalhos futuros no âmbito deste tema seria aconselhável:

- A realização de um estudo coorte prospetivo que poderá fornecer evidências mais fortes de uma relação causal entre diabetes;
- Incluir um maior número de variáveis no estudo (hemoglobina glicada, glicémia, PIO) e também na população (etnia, país onde foi elaborado, entre outras) que possam facilitar um determinado diagnóstico e correlacionar os valores obtidos com essas variáveis;
- A utilização de uma população de diferentes faixas etárias tendo em conta a duração da DM e do KC bem como a sua severidade;
- Estudar as semelhanças e diferenças metabólicas na córnea provocadas pela DM e KC.

Bibliografia

1. Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? *Medicine* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Feb 5];47(1):1–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303918302627>
2. OECD, Union E. Health at a Glance: Europe 2020. In: *Diabetes Prevalence* [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2020 [cited 2022 Mar 11]. p. 134–5. (Health at a Glance: Europe). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en
3. Federação Internacional de Diabetes. *IDF Diabetes Atlas 2021* [Internet]. 10th editi. Edward J Boyko DJM, Suvi Karuranga, Lorenzo Piemonte PR, Pouya Saeedi HS, editors. Bruxelas: IDF; 2021 [cited 2022 Mar 11]. 1–135 p. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
4. Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, Montoya PA, Abdul Basit DB, Besançon S, et al. *IDF Diabetes Atlas. 9th editio.* Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Salpea P, editors. 2019; 2019. 164 p.
5. Programa Nacional para a Diabetes, Vale S do, Martins AF, Cruz D, Freitas G. *Programa Nacional Para a Diabetes 2019.* Direção-Geral da Saúde, editor. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2019.
6. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Seminars in Immunopathology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Jul 1];41(4):427–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00750-7>
7. Shih KC, Lam KL, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutrition & Diabetes* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 17];7(3):e251. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380897/>
8. Jiang X, Meng W, Lanzhou L, Meng Z, Wang D, Li L, et al. Adjuvant Therapy With Mushroom Polysaccharides for Diabetic Complications. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2020 Jun 18];11(168). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059129/>
9. World Health Organization. *Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 27]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [Internet]. Vol. 43, *Diabetes care.* NLM (Medline); 2020 Jan [cited 2020 Jun 21]. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14
11. Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, Wu J, Willcox M. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *The Ocular Surface* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jun 29];16(1):45–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417300162>
12. Ginter E, Simko V. Type 2 Diabetes Mellitus, Pandemic in 21st Century. *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2022 Jan 2];771:42–50. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5441-0_6
13. Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Neonatologia Materno-Fetal, Sociedade Familiar Portuguesa, Associação Portuguesa de Medicina Geral, Programa Nacional da Direção Geral de Saúde da Diabetes, et al. Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017 [Internet]. Portal da Saúde. Lisboa; 2017 [cited 2019 Feb 5]. Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/documentos-e-comunicacoes/consenso-diabetes-gestacional-atualizacao-2017.aspx>
14. Cade WT. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physical Therapy* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2022

- Mar 2];88(11):1322–35. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/88/11/1322/2858152>
15. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *BioMed Research International* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 28];2016:14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811113/>
 16. Wiemer NGM, Dubbelman M, Kostense PJ, Ringens PJ, Polak BCP. The Influence of Diabetes Mellitus Type 1 and 2 on the Thickness, Shape, and Equivalent Refractive Index of the Human Crystalline Lens. *Ophthalmology* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2019 Jul 9];115(10):1679–86. Available from: <http://aojournal.org>
 17. Obrosova IG, Chung SSM, Kador PF. Diabetic cataracts: Mechanisms and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Jul 14];26(3):172–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.1075>
 18. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Waltman SR; The Cornea. 2nd ed. - Heinemann B, editor. Elsevier; 1988. 1109 p.
 19. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Oct 10];66(2):190–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380756>
 20. Kanski J, Bowling B. Cornea [Internet]. 8th editio. Koogan G, editor. Kanski's Clinical Ophthalmology. Sidney: Elsevier; 2015. 167–233 p. Available from: <http://journals.lww.com/00006324-201510000-00020>
 21. Issaho D, Ferenczy P. Descubra as principais partes do olho humano [Internet]. Portal da Visão. 2017 [cited 2019 Mar 5]. Available from: <https://portaldavisaocuritiba.com.br/descubra-as-principais-partes-do-olho-humano/>
 22. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Oct 17];120(9):1778–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714320>
 23. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea [Internet]. 4th ed. Krachmer JH, FACS MJMM, MD EJH, editors. Vol. 1. Filadélfia: Elsevier; 2017 [cited 2020 May 15]. 1–2240 p. Available from: https://books.google.pt/books?id=ywwlDQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true
 24. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2011;37(3):588–98.
 25. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Oct 8];49:1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26145225>
 26. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Oct 17];134:7–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117315000629?via%3Dihub>
 27. Remington LA. Cornea and Sclera. In: Elsevier Health Sciences, editor. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System* [Internet]. 3rd ed. Elsevier; 2012 [cited 2020 Oct 5]. p. 10–39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437719260100025>
 28. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated Keratoconus Screening With Corneal Topography Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 1994 May 1 [cited 2019 Apr 6];35(6):2749–57. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2179681>
 29. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocular Immunology and Inflammation* [Internet]. 2020

- Aug 13 [cited 2021 Dec 29];1–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09273948.2020.1780271>
30. Kreps EO, Claerhout I, Koppen C. Diagnostic patterns in keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye* [Internet]. 2021 Jun 21 [cited 2020 Oct 9];44(3):101333. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136704842030103X>
 31. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: A review. *Contact Lens and Anterior Eye* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2020 Sep 26];33(4):157–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537579>
 32. Barraquer-Somers E, Chan CC, Green WR. Corneal Epithelial Iron Deposition. *Ophthalmology* [Internet]. 1983 Jun 1 [cited 2020 Sep 26];90(6):729–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016164208334519X>
 33. Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 1989 Aug 15 [cited 2020 Sep 30];108(2):107–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002939489900019?via%3Dihub>
 34. Alió JL, Vega-Estrada A, Díez PS, García PP. Keratoconus Management Guidelines. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, [Internet]. 2015;4(1):39. Available from: https://www.researchgate.net/publication/282904057_Keratoconus_Management_Guidelines
 35. Rabinowitz YS. Keratoconus. Levin LA, Albert DM, editors. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 1^a. 1998 Jan 1 [cited 2020 Sep 25];42(4):42–8. Available from: [https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257\(97\)00119-7/abstract](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(97)00119-7/abstract)
 36. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004 Mar 1;111(3):440–6.
 37. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jan 6];36(4):270–9. Available from: <http://journals.healio.com/doi/10.3928/1081597X-20200212-03>
 38. Levin LA, Albert DM. Ocular Disease: Mechanisms and management. In: Saunders, editor. *Ocular Disease: Mechanisms and Management* [Internet]. 1st ed. Elsevier Inc.; 2010 [cited 2021 May 14]. p. 40–8. Available from: <https://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/ocular-disease-mechanisms-and-management>
 39. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Dec 23];233(6):701–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-100626>
 40. Abad JC, Rubinfeld RS, Valle M del, Belin MW, Kurstin JM. Vertical D: A Novel Topographic Pattern in Some Keratoconus Suspects. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2020 Oct 15];114(5):1020-1026.e4. Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S016164200601459X/fulltext>
 41. Sharif R, Bak-Nielsen S, Sejersen H, Ding K, Hjortdal J, Karamichos D. Prolactin-Induced Protein is a novel biomarker for Keratoconus. *Experimental Eye Research* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Feb 6];179:55–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483518306407>
 42. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 1984 Jan 1 [cited 2019 Apr 12];28(4):293–322. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0039625784900948?via%3Dihub>

43. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 Feb 10];62(6):770–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625717300462>
44. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, Altowairqi B, Basehi M, Mahfouz MS, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: A review. *International Journal of Ophthalmology*. 2019 Nov 18;12(11):1775–81.
45. Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2019 Apr 5];46(2):133–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ceo.13136>
46. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 1984 [cited 2020 Sep 30];25(12):1426–35. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2176858>
47. Oyeniran E, Tauqeer Z. Update in the Management of Keratoconus. *Advances in Ophthalmology and Optometry* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2019 Jul 25];6:307–24. Available from: <http://www.advancesinophthalmology.com/article/S2452176021000214/fulltext>
48. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* [Internet]. 2015 Mar 21 [cited 2021 Dec 26];34(4):359–69. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/2015/04000/Global_Consensus_on_Keratoconus_and_Ectatic.1.aspx
49. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Jan 19];29(9):1780–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0886335003004073>
50. Sharma IP, Bakshi R, Chaudhry M. Corneal collagen cross-linking with and without simultaneous intrastromal corneal ring segment implantation: One-year pilot study. *European Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Feb 25];31(1):61–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1120672119887874>
51. Dragnea DC, Birbal RS, Ham L, Dapena I, Oellerich S, van Dijk K, et al. Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus. *Eye and Vision* 2018 5:1 [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2022 Feb 25];5(1):1–6. Available from: <https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-018-0117-y>
52. Martínez-Abad A, Piñero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Contact Lens and Anterior Eye* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 Oct 20];42(4):341–9. Available from: <http://www.contactlensjournal.com/article/S1367048418309445/fulltext>
53. Puy P, Stoica BTL, Alexandre N, Toledano N. Temporal pellucid marginal degeneration displaying high “with-the-rule” astigmatism. *Canadian Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2020 Oct 20];48(6):141–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjco.2013.04.010>
54. Mérula RV, Trindade FC. Degeneração marginal pelúcida da córnea: Diagnóstico e tratamento. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2006 [cited 2020 Oct 21];69(3):447–53. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492006000300032&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
55. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Contact Lens and Anterior Eye* [Internet]. 2011 Apr 1

- [cited 2020 Apr 4];34(2):56–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1367048410001530>
56. Ambrósio R, Wilson SE. Early pellucid marginal corneal degeneration: Case reports of two refractive surgery candidates [Internet]. Vol. 21, *Cornea*. Cornea; 2002 [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805521/>
 57. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2020 Oct 20];111(6):1102–7. Available from: [https://www.aojournal.org/article/S0161-6420\(04\)00024-7/fulltext](https://www.aojournal.org/article/S0161-6420(04)00024-7/fulltext)
 58. Kayazawa F, Nishimura K, Kodama Y, Tsuji T, Itoi M. Keratoconus with Pellucid Marginal Corneal Degeneration. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1984 Jun 1 [cited 2020 Oct 31];102(6):895–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/635100>
 59. Alió JL, Shabayek MH, Artola A, el Saftawy H. Pellucid Marginal Corneal Degeneration. In: Press H, editor. *Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices* [Internet]. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cited 2020 Oct 31]. p. 211–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-449-0_14
 60. Maguire LJ, Klyce SD, McDonald MB, Kaufman HE. Corneal Topography of Pellucid Marginal Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 1987 May [cited 2020 Oct 21];94(5):519–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642087334165>
 61. Karabatsas CH, Cook SD. Topographic analysis in pellucid marginal corneal degeneration and keratoglobus. *Eye* [Internet]. 1996 [cited 2020 Oct 23];10(4):451–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944096/>
 62. Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Oct 31];43(9):1213–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991620/>
 63. Kantzou A. *Contact Lens Fitting: A Guide and Methodology of Contact Lens Fitting* [Internet]. Spain: Juniper publishers Inc.; 2018 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://juniperpublishers.com/ebooks/Contact Lens Fitting A Guide and Methodology of Contact Lens Fitting.pdf>
 64. Eréndira Güemez-Sandoval D, Cuauhtémoc Güemez-Sandoval J. Representaciones anatómicas del ojo a través de la historia. De Hipócrates a Mollinetti. *Revista Mexicana de Oftalmología* [Internet]. 2009 May [cited 2022 Jan 5];83(3):186–91. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=21146#>
 65. Gutmark R, Guyton DL. Origins of the keratometer and its evolving role in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2020 Mar 28];55(5):481–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625710000718>
 66. Efron N. Anterior Eye Examination. In: Efron N, editor. *Contact Lens Complications* [Internet]. 4th ed. Content Repository Only!; 2019 [cited 2020 May 3]. p. 3–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702076114000017#!>
 67. Corbett M, Maycock N, Rosen E, O’Brart D. *Corneal Topography* [Internet]. 2nd ed. Springer, editor. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2022 Jan 4]. 287 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-10696-6>
 68. DJ G, M G, RS K, V L, Gormley DJ, Gersten M, et al. Corneal modeling. *Cornea* [Internet]. 1988 Jan 1 [cited 2021 May 31];7(1):30–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3349789>
 69. Cavas-Martínez F, de la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Fernández-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art.

- Eye and Vision [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2019 Feb 6];3(1):5. Available from: <http://www.eandv.org/content/3/1/5>
70. Godefrooij DA, Galvis V, Tello A. Von Helmholtz's ophthalmometer: historical review and experience with one of the last surviving original devices. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Mar 2];96(3):314–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13493>
 71. Mandell RB. Jesse Ramsden: inventor of the ophthalmometer. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* [Internet]. 1960 [cited 2019 Jan 5];37(12):633–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13766076/>
 72. Levine JR. The true inventors of the keratoscope and photo-keratoscope. *Br J Hist Sci* [Internet]. 1965 [cited 2019 Jan 5];2(8):324–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11611242/>
 73. Nover A. [100 years of ophthalmology]. *Fortschr Med* [Internet]. 1982 Dec 1 [cited 2022 Jan 5];100(47–48):2222–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/6761255>
 74. Ehinger B, Grzybowski A. Allvar Gullstrand (1862-1930) - The Gentleman with the Lamp. *Acta Ophthalmologica*. 2011 Dec;89(8):701–8.
 75. Klyce SD, Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1984 Dec 1;25(12):1426–35.
 76. Maguire LJ, Singer DE, Klyce SD. Graphic Presentation of Computer-Analyzed Keratoscope Photographs. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1987 Feb 1 [cited 2021 May 28];105(2):223–30. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/636517>
 77. Seitz B, Behrens A, Langenbucher A. Corneal topography. *Current Opinion in Ophthalmology* [Internet]. 1997 Aug [cited 2020 May 5];8(4):8–24. Available from: <http://journals.lww.com/00055735-199708000-00003>
 78. HVN, Nema N. *Gems of Ophthalmology: Cornea & Sclera* [Internet]. 1st ed. Nema H, Nema N, editors. Nova Deli: Jaypee Brothers Medical; 2018 [cited 2020 May 5]. Available from: https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=Ia52DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=color+maps+corneal+topography&ots=zeJEMDBiRR&sig=B-1KjNrzoAezdkaqEdOVAAEVjvk&redir_esc=y#v=onepage&q=color+maps+corneal+topography&f=false
 79. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Distribution and Repeatability of Corneal Astigmatism Measurements (Magnitude and Axis) Evaluated With Color Light Emitting Diode Reflection Topography. *Cornea* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2022 Feb 22];34(8):937. Available from: </pmc/articles/PMC4500657/>
 80. Iskander DR, Davis BA, Collins MJ. The skew ray ambiguity in the analysis of videokeratographic data. *Optometry and Vision Science* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Feb 22];84(5):435–42. Available from: https://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/2007/05000/The_Skew_Ray_Ambiguity_in_the_Analysis_of.13.aspx
 81. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Comparison of Placido disc and Scheimpflug image-derived topography-guided excimer laser surface normalization combined with higher fluence CXL: the Athens Protocol, in progressive keratoconus. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* [Internet]. 2013 Jul 17 [cited 2022 Feb 22];7(7):1385. Available from: </pmc/articles/PMC3720663/>
 82. Piñero DP, Sánchez-Pérez PJ, Alió JL. Repeatability of measurements obtained with a ray tracing aberrometer. *Optometry and Vision Science* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Feb 22];88(9):1099–105. Available from: https://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/2011/09000/Repeatability_of_Measurements_Obtained_with_a_Ray.12.aspx
 83. Klijn S, Reus NJ, van der Sommen CM, Sicam VADP. Accuracy of Total Corneal Astigmatism Measurements with a Scheimpflug Imager and a Color Light-

- Emitting Diode Corneal Topographer. *American Journal of Ophthalmology*. 2016 Jul 1;167:72–8.
84. Ferreira TB, Ribeiro FJ. A novel color-LED corneal topographer to assess astigmatism in pseudophakic eyes. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* [Internet]. 2016 Aug 13 [cited 2022 Feb 22];10:1521. Available from: [/pmc/articles/PMC4990375/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2690375/)
 85. Winkler Von Mohrenfels C, Salgado JP, Khoramnia R. Keratektasie nach refraktiver Chirurgie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* [Internet]. 2011 Nov 24 [cited 2022 Feb 22];228(8):704–11. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1245754>
 86. Roberts C. The accuracy of “power” maps to display curvature data in corneal topography systems. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* [Internet]. 1994 [cited 2019 May 6];35(9):3525–32. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2179805>
 87. Carvalho LAV de. Techniques for facilitating in vivo corneal topography diagnosis. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2019 May 4];68(2):205–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905942/>
 88. Wilson SE, Klyce SD, Hussein ZM. Standardized color-coded maps for corneal topography. *Ophthalmology* [Internet]. 1993 Nov 1 [cited 2020 May 7];100(11):1723–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642093314107>
 89. Tanabe T, Oshika T, Tomidokoro A, Amano S, Tanaka S, Kuroda T, et al. Standardized color-coded scales for anterior and posterior elevation maps of scanning slit corneal topography. *Ophthalmology* [Internet]. 2002 [cited 2019 May 7];109(7):1298–302. Available from: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(02\)01030-8/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(02)01030-8/fulltext)
 90. Belin MW, Asota IM, Ambrosio R, Khachikian SS. What’s in a name: Keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2020 Oct 20];152(2):157–162.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939411002807#bib1>
 91. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-Assisted Corneal Topography in Family Members of Patients With Keratoconus. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1990 Mar 1 [cited 2022 Jan 7];108(3):365–71. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/638320>
 92. Ambrósio R, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: Tomographic indices to detect keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Jan 7];32(11):1851–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081868/>
 93. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2021 May 28];38(11):2290–9. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2180613>
 94. Dingeldein SA, Klyce SD, Wilson SE. Quantitative descriptors of corneal shape derived from computer-assisted analysis of photokeratographs. *Refractive and Corneal Surgery*. 1989;5(6):372–8.
 95. Schwiegerling J, Greivenkamp JE. Keratoconus detection based on videokeratographic height data. *Optom Vis Sci* [Internet]. 1996 Dec [cited 2022 Jan 7];73(12):721–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9002087/>
 96. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: A quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. 1999 Oct [cited 2021 May 28];25(10):1327–35. Available from: https://journals.lww.com/jcrs/Fulltext/1999/10000/KISA__index__a_quantitative_videokeratography.18.aspx

97. McMahan TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: The Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Jan 28];25(7):794–800. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/2006/08000/A_New_Method_for_Grading_the_Severity_of.7.aspx
98. Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, Twa MD, Herderick EE, McMahan TT. CLMI. *Cornea* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jan 7];27(4):480–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861357/>
99. Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberration. *Journal of Refractive Surgery*. 2007;23(5):505–14.
100. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2020 Sep 25];11(5):371–9. Available from: <https://www.healio.com/ophthalmology/journals/jrs/1995-9-11-5/%7B74d5d3ad-f6fb-4d79-a219-5bodad2e311d%7D/videokeratographic-indices-to-aid-in-screening-for-keratoconus>
101. NIKED CO. L. Refractive Power/ Corneal analyser OPD-Scan III. Japan; 2011. 324 p.
102. Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal Changes in Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews* [Internet]. 2012 Jun 12 [cited 2020 Dec 1];8(4):294–302. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdr/2012/00000008/00000004/art00007>
103. Ljubimov A v. Diabetic complications in the cornea. *Vision Research* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Nov 16];139:138–52. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/28404521>
104. Bao FJ, Deng ML, Zheng XB, Li LN, Zhao YP, Cao S, et al. Effects of diabetes mellitus on biomechanical properties of the rabbit cornea. *Experimental Eye Research* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Nov 16];161:82–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483516303876?via%3Dihub>
105. Lass JH, Riddlesworth TD, Gal RL, Kollman C, Benetz BA, Price FW, et al. The effect of donor diabetes history on graft failure and endothelial cell density 10 years after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015 Mar 1;122(3):448–56.
106. Wang X, Xu G, Wang W, Wang J, Chen L, He M, et al. Changes in corneal biomechanics in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2020 Nov 16];57(8):973–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01481-0>
107. Murphy PJ, Patel S, Kong N, Ryder REJ, Marshall J. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004 Jun 1;45(6):1737–42.
108. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2021 Jan 19];35(4):715–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088633500900011X>
109. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2010 Nov 1;36(11):1822–8.
110. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in Diabetes. *Eye* 2006 20:3 [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2022 Jan 20];20(3):315–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/6701868>
111. Suraida AR, Ibrahim M, Zunaina E. Correlation of the anterior ocular segment biometry with HbA1c level in type 2 diabetes mellitus patients. *PLOS ONE*

- [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jan 20];13(1):e0191134. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0191134>
112. Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2009 May 13 [cited 2022 Jan 20];247(10):1369–74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-009-1088-4>
 113. Priyadarsini S, Whelchel A, Nicholas S, Sharif R, Riaz K, Karamichos D. Diabetic keratopathy: Insights and challenges. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Feb 5];65(5):513–29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039625720300291#bib131>
 114. Modis Jr L, Szalai E, Kertész K, Kemény-Beke Á, Kettesy B, Berta A. Evaluation of the corneal endothelium in patients with diabetes mellitus type I and II [Internet] [info:eu-repo/semantics/article]. *Universidade de Murcia*; 2010 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/46374>
 115. Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. 2000 Oct 20 [cited 2019 Jan 5];238(10):822–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004179900111>
 116. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Pahlevani R, Rajabi MT. Association Between Diabetes and Keratoconus: A Case- Control Study. *Cornea* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Apr 12];33(12):1271–3. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003226-201412000-00006>
 117. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jan 19];123(3):457-465.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642015012579#bib7>
 118. Ates KM, Estes AJ, Liu Y. Potential underlying genetic associations between keratoconus and diabetes mellitus. *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. 2021 Nov 1;1(1):100005.
 119. Kosker M, Suri K, Hammersmith KM, Nassef AH, Nagra PK, Rapuano CJ, et al. Another Look at the Association Between Diabetes and Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2019 Jan 9];33(8):774–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003226-201408000-00002>
 120. Moon JY, Lee J, Park YH, Park EC, Lee SH. Incidence of Keratoconus and Its Association with Systemic Comorbid Conditions: A Nationwide Cohort Study from South Korea. *Journal of Ophthalmology*. 2020;2020.
 121. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2019 Jan 5];113(2):184–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642005011826>
 122. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. A nationwide population-based study of social demographic factors, associated diseases and mortality of keratoconus patients in Denmark from 1977 to 2015. *Acta Ophthalmologica* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Jan 15];97(5):497–504. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13961>
 123. Lee HK, Jung EH, Cho BJ. Epidemiological Association Between Systemic Diseases and Keratoconus in a Korean Population: A 10-Year Nationwide Cohort Study. *Cornea* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jan 16];39(3):348–53. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/2020/03000/Epidemiological_Association_Between_Systemic.13.aspx

124. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jan 16];39(2):263–70. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/2020/02000/The_Prevalence_and_Risk_Factors_for_Keratoconus__A.24.aspx
125. Claessens JLJ, Godefrooij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2022 Jan 16];0:1–5. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/early/2021/04/19/bjophthalmol-2021-318804>
126. Kosker M, Rapuano CJ, Mustafa Kosker CJR, Kosker M, Rapuano CJ. Association Between Diabetes and Keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2019 Jan 9];34(6):e17. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003226-201506000-00024>
127. Uğurbaş SH, Zilelioğlu G. Corneal topography in patients with congenital ptosis. *Eye (Lond)* [Internet]. 1999 [cited 2021 Dec 4];13(4):550–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692929/>
128. Nidek. Aberrômetro Refrator OPD-Scan III [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://nidek.com.br/produto/oftalmologia-e-optometria/diagnostico/cornea-catarata/aberrometro-refrator-opd-scan-iii/>
129. Soares DJM, Soares TEA, Emiliano PC. Uma aplicação do teorema central do limite / An application of the central limit theorem. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2022 Jan 14];5(12):32165–73. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/5620>
130. Schlegel Z, Lteif Y, Bains HS, Gatinel D. Total, Corneal, and Internal Ocular Optical Aberrations in Patients With Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jan 15];25(10):1081597X-20090915–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19848377>
131. Millodot M, Ortenberg I, Lahav-Yacouel K, Behrman S. Effect of ageing on keratoconic cornea. *Journal of Optometry* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 15];9:72–7. Available from: www.journalofoptometry.orghttp://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2015.05.0011888-4296/

ANEXOS

ANEXO I Parecer da comissão de ética da ARSC



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

PARECER FINAL: Parecer favorável. O investigador deverá, no entanto, juntar ao processo o protocolo celebrado entre a UBI e o ACES - CB.	DESPACHO: Homologação - de o parecer final da Comissão de Ética para a Saúde 19.11.2015 Conselho Diretivo da A.R.S. do Centro, L.P. Dr. José Manuel Anjo da Torres Presidente Dr.ª Alina Augusta Mata Vice-Presidente Dr. Luís Manuel Mota Mendes Cabral Vogal
--	---

ASSUNTO: 70/2015 - Análise da Influência de Parâmetros Visuais na Qualidade de Vida do Paciente Diabético na Região da Costa da Beira

A diabetes é uma patologia com uma enorme incidência mundial com tendência para aumentar. Infelizmente, não obstante as medidas preventivas e de educação o número de diabéticos aumenta também fruto de uma cada vez maior população envelhecida. Uma das consequências da diabetes é a retinopatia diabética. Com o avançar da doença há uma progressiva diminuição da acuidade visual que pode, inclusive, conduzir à cegueira. Urge, pois, estudar a retinopatia diabética, estudar causas, formas de controlo da doença e tratamentos. O estudo apresentado poderá revelar ser uma mais valia no desenvolvimento e aperfeiçoamento dos tratamentos da retinopatia diabética.

Coimbra, 18 de novembro de 2015

O Relator

(Dra. Eusébia Barbosa)

O Presidente da CES

(Prof. Doutor Fontes Ribeiro)

ANEXO II- Consentimento informado do grupo controlo.



CARTA EXPLICATIVA AO PARTICIPANTE DO ESTUDO – Grupo de Controlo

“Topografia Corneana em Pacientes Diabéticos do Tipo 2”

Exmo Sr(a), vimos por este meio solicitar a vossa participação num projeto de investigação, envolvendo a análise da Topografia Corneana em Pacientes Diabéticos do Tipo 2”. Este projeto é desenvolvido em colaboração com o Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) Cova da Beira. Para a realização do estudo é necessária a comparação dos dados dos pacientes diabéticos, com pessoas que não apresentem diabetes.

Para a realização do projeto serão necessários a análise da topografia corneana e avaliação dos meios oculares por biomicroscopia.

Informamos V.Exa, que os testes a efectuar são indolores, não invasivos e sem complicações. Todos os dados recolhidos serão armazenados de forma codificada, para garantia da sua confidencialidade, nos equipamentos do UBIMedical e nos arquivos do Centro Clínico e Experimental em Ciências da Visão da Universidade da Beira Interior (CCECV). Os dados poderão ser acedidos por investigadores do CCECV, profissionais de saúde do ACeS Cova da Beira, e eventuais revisores de revistas científicas e elementos da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Agradecemos a sua participação no estudo e informamos que poderá desistir do mesmo sempre que julgar estar desconfortável ou por qualquer outro motivo. Para esclarecimentos adicionais poderá contactar o responsável do estudo, Professor Pedro Monteiro, telefonicamente para a Universidade da Beira Interior ou por email para pmm@ubi.pt.

O Responsável do Projeto:

Entregar ao voluntário

Entregar ao examinador

CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Eu, _____, consinto em participar num estudo sobre a Topografia Corneana em Pacientes Diabéticos do Tipo 2. Foi-me explicado o objectivo experimental do protocolo. Fui informado que poderei interromper a participação na investigação sempre que for esta a minha decisão, sem que daí resulte alguma repercussão. Finalmente foi-me explicado o procedimento dos exames.

_____, ____ de _____ de 20__

Assinatura

ANEXO III- Ficha de registo de dados do grupo controlo



Topografia Corneana em Pacientes Diabéticos do Tipo 2
Grupo Controlo

Data: ___/___/___		TCPD <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Identificação	Data nascimento: ___/___/___ Feminino ___ Masculina ___	
Observações		
Biomicroscopia polo anterior	OD	
	OE	
Topografia	OD	
	OE	

Caracterização da Topografia Corneana em Pacientes Diabéticos do Tipo 2

Almeida, A. ¹; Almeida, R. ^{2,3,4}; Alves, A. ^{1,4}; Brandão, E. ^{1,4}; Figueira, E. ^{1,4}
¹Faculdade Ciências da Saúde (FCS); ²Medioclínica (CIOC); ³Departamento de Óptica; ⁴Universidade de Beira Interior, Rua Marquês de Pombal, 6201-900, Covilhã, Portugal

Introdução

- Diabetes é um importante problema de saúde pública que afeta cerca de 8.5% da população adulta mundial (1);
- Uma das principais causas de morte e cegueira a nível mundial (1);
- A nível ocular, a córnea é uma das estruturas que sofre complicações sistémicas específicas em diferentes componentes, bem como alterações na topografia devido à Diabetes (2);

Estudos anteriores (3), (4)

- Objetivo:** verificar a associação entre a diabetes e o ceratocone

Autor	Concluíram...
Kuo et Al; 2006	• Diabetes não está associada e diminui o desenvolvimento do ceratocone.
Kosker et Al; 2014	• Diabetes pode estar associado com a gravidade e o desenvolvimento do ceratocone.

Objetivos

- Verificar a existência de características específicas na topografia corneana de pacientes diabéticos, identificadas por estudos prévios.
- Caracterizar a topografia corneana dos pacientes diabéticos.


Metodologia

Amostra

- 333 pacientes diabéticos do tipo 2;
- Escolha aleatória de um dos olhos (exceto se tiver algum fator de exclusão).

Fatores de exclusão

- Pacientes diabéticos do tipo 1;
- Olhos com trauma ocular;
- Cirurgia corneana;



Resultados

- A classificação foi feita de acordo com os resultados do sistema classificador do instrumento e os índices de topografia corneana.
- Um total de 149 (44,7%) casos de alterações na córnea foram verificados, com 141 (42,3%) destes apresentando alterações na topografia corneana.

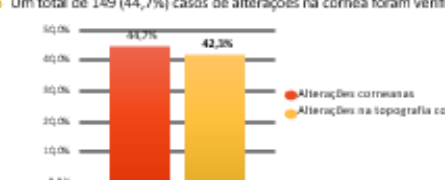


Gráfico 1. Percentagem total de alterações corneanas e percentagem de alterações na topografia corneana dentro das alterações totais




Gráfico 2. Tipos de alterações verificadas na topografia corneana

- Verificou-se que foi encontrada uma percentagem significativa (42,3%) de alterações na topografia corneana em indivíduos com diabetes tipo 2.
- A alteração topográfica da córnea mais frequente (23,4% do total e 55,3% das alterações) foi em formas não classificáveis.
- É notório que o ceratocone é a ectasia mais presente (2,1% ceratocone e 12,0% suspeita de ceratocone).

Conclusões

Bibliografia

- WHO. World Factbook of Diabetes. 2017:28.
- Wahid, S., Lian, H., Tang, L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface [Internet]. *Wahid, S., Lian, H., Tang, L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2019 Apr 17]; p. 10110107. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn201707>
- Yoo, H., Kim, H., Park, H., et al. The Association Between Diabetes and Corneal Topography [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2019 Feb 6]; 118(3):184-90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918136/>
- Wahid, S., Lian, H., Tang, L., et al. The Association Between Diabetes and Corneal Topography. *Cornea* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Apr 13]; 35(8):976-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001183>

Agradecimentos:
 Agradecemos ao grupo de investigação em Optometria e Ciências da Visão pelo estímulo à realização do projeto de investigação.