

**JOÃO LUIS VILAÇA TORRES PINTO**

**CROSSLINKING DO COLÁGENO CORNEANO EM PACIENTES  
COM CERATOCONE: RESULTADOS PRELIMINARES**

**RECIFE**

**2010**

**JOÃO LUIS VILAÇA TORRES PINTO**

**CROSSLINKING DO COLÁGENO CORNEANO EM PACIENTES  
COM CERATOCONE: RESULTADOS PRELIMINARES**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Programa de Pós-Graduação em Patologia do  
Centro de Ciências da Saúde da Universidade  
Federal de Pernambuco, para obtenção do título  
de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Nicodemos T. Pontes Filho

**RECIFE  
2010**

Pinto, João Luis Vilaça Torres

Crosslinking do colágeno corneano em pacientes com ceratocone: resultados preliminares / João Luis Vilaça Torres Pinto. – Recife: O Autor, 2010.

95 folhas: il., fig. e tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2010.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Patologia dos olhos. 2. Ceratocone. 3. Crosslinking.  
4. Colágeno. 5. Córnea. I. Título.

617.7  
617.71

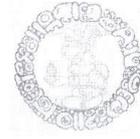
CDU (2.ed.)  
CDD (20.ed.)

UFPE  
CCS2010-093



**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Patologia**

Av. Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE  
Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo  
Fone/Fax: (81) 2126.8529  
<http://www.pgmap@ufpe.br> <http://www.pospat.ufpe.br>



**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM  
PATOLOGIA.**

AUTOR: **JOÃO LUIS VILAÇA TORRES PINTO**  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **PATOLOGIA**

NOME DA DISSERTAÇÃO: **“CROSSLINKING DO COLÁGENO CORNEANO EM  
PACIENTES COM CERATOCONE: RESULTADOS PRELIMINARES”.**

ORIENTADOR: **PROF. DR. NICODEMOS TELES DE PONTES FILHO**  
CO-ORIENTADOR: **PROF. DR. JOÃO PESSOA DE SOUZA FILHO**

DATA: **02 DE MARÇO DE 2010.**

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dr. **João Pessoa de Souza Filho**

Prof. Dr. **Roberto José Vieira de Mello**

Prof. Dr. **Hilton Justino da Silva**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIA DA SAÚDE

Prof. José Thadeu Pinheiro

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

Prof. Adriana Maria da Silva Telles

COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Hilton Justino da Silva

RECIFE

2010

---

A Deus ,  
Por me mostrar que com fé e perseverança  
tudo é possível ;

Aos meus pais,  
Pela seu amor incondicional aos seus filhos e pelo  
grande apoio e confiança no meu trabalho;

Aos meus irmãos,  
Pela amizade e pela presença deles na minha vida  
que alimenta minha alma ;

Aos meus filhos Gabriel e Raphael,  
que me revelam o quão é importante a vida e a  
vida com eles ;

Aos meus amigos e às minhas funcionarias  
Gilvania, Sandra, Luana, Elaine e Samanta que me  
ajudaram neste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao **Professor Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho**, meu orientador, exemplo de ética e espírito científico. Minha profunda gratidão por ter acreditado no meu trabalho. Pela amizade, e orientação desta Tese meu muito obrigado.

Ao **Prof. Dr. João Pessoa de Souza Filho**, por aceitar a indicação de co-orientador do trabalho, por suas idéias e orientações que muito contribuiu ao enriquecimento desta pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello**, minha gratidão e admiração pelo seu trabalho na Universidade e seu interesse pelo meu trabalho.

Ao **Prof. Dr. Hilton Justino da Silva**, meu professor de mestrado admiro pelo seu espírito científico e dedicação aos alunos do curso de pós-graduação e seu apoio indispensável para a conclusão deste trabalho.

"Mantenha seus **PENSAMENTOS POSITIVOS**, porque seus pensamentos tornam-se suas PALAVRAS.

Mantenha suas **PALAVRAS POSITIVAS**, porque suas palavras tornam-se suas ATITUDES.

Mantenha suas **ATITUDES POSITIVAS**, porque suas atitudes tornam-se seus HÁBITOS.

Mantenha seus **HÁBITOS POSITIVOS**, porque seus hábitos tornam-se seus VALORES.

Mantenha seus **VALORES POSITIVOS**, porque seus valores tornam seu DESTINO."

Mahatma Ghandi

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS .....</b>	<b>15</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Ceratocone .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Epidemiologia do ceratocone .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3 Etiologia do ceratocone .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Sintomas do ceratocone .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Diagnóstico e evolução do ceratocone .....</b>	<b>24</b>
<b>2.6 Exames complementares (ORBSCAN II Baush &amp; Lomb) .....</b>	<b>25</b>
<b>2.7 Tratamento do Ceratocone .....</b>	<b>30</b>
<b>2.8 Cross-linking do Colágeno Corneano .....</b>	<b>35</b>
<b>2.8.1 Riboflavina-Ultra-violeta (UVA) .....</b>	<b>35</b>
<b>2.9 Mecanismo do crosslinking .....</b>	<b>35</b>
<b>2.10 Resultados com o tratamento .....</b>	<b>36</b>
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1 Seleção dos pacientes .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Consulta do paciente .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Tratamento do crosslinking (materiais) .....</b>	<b>42</b>
<b>3.4 Tratamento do crosslinking (técnica) .....</b>	<b>43</b>
<b>3.5 Acompanhamento dos pacientes .....</b>	<b>45</b>
<b>3.6 Processamento e análise de dados .....</b>	<b>46</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Artigo Original .....</b>	<b>49</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>73</b>
<b>6. APÊNDICE .....</b>	<b>76</b>

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar os resultados obtidos de pacientes portadores de ceratocone na forma inicial ou moderado, em fase de evolução, submetidos ao tratamento com a técnica do cross-linking do colágeno utilizando parâmetros reprodutíveis de concentração de riboflavina em gotas e exposição corneana aos raios ultra-violeta .

**Métodos:** Em um estudo prospectivo, foram submetidos ao tratamento com crosslinking do colágeno 24 olhos de 24 pacientes, 13 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade média das mulheres foi 24,08 anos e dos homens de 21,27 anos. Quanto ao grau de ceratocone, 16 pacientes apresentavam ceratocone grau I e os outros 8 pacientes com ceratocone grau II. Foram tratados no período de dezembro de 2008 a abril de 2009 e acompanhados por um período de 6 meses com avaliações mensais da ceratometria , paquimetria pelo exame do ORBSCAN e AVCC ( acuidade visual com correção ) e refração ( avaliação do grau ).

**Resultados:** Ao final do tratamento observou uma melhora estatisticamente significativa (  $p < 0,05$  ) nas médias da ceratometria máxima ( $K_{\text{máx}}$ ), ceratometria média ( $K_{\text{médio}}$ ), AVCC ( acuidade visual com correção), paquimetria ( espessura da córnea ) e equivalente esférico. A média da acuidade visual corrigida com óculos (AVCC) antes do tratamento foi de 0.38 logMAR (20/50) com desvio padrão de  $\pm 0,172$  e no final do tratamento foi de 0.22 logMAR ( 20/30 ) com DP(desvio padrão) de  $\pm 0,153$  . Observamos também que a média do  $K_{\text{médio}}$  antes do tratamento era 47.30 D com DP 2,723 e 6 meses após o tratamento diminuiu para 46.00 D com DP 2,595 o que confirma o aplanamento corneano com diminuição média de 1,30 D(dioptrias).

**Conclusão:** O tratamento do crosslinking mostrou resultados significativamente positivos nos pacientes tratados principalmente nos pacientes portadores de ceratocone grau I . Concluimos que houve diferença significativa entre a acuidade visual antes e pós-tratamento com melhora da visão.

**Descritores:** ceratocone, crosslinking, colágeno, córnea.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the results obtained from keratoconus patients as initial or moderate in a state of evolution, undergoing treatment with the technique of cross-linking of collagen using parameters reproducible concentration of riboflavin as drops and corneal exposure to UV rays.

**Methods:** In a prospective study, were treated with collagen crosslinking . We selected 24 eyes of 24 patients, 13 female and 11 male. The average age was 24.08 years old for women and 21.27 years old for men. Regarding to keratoconus degree, 16 patients had grade I keratoconus and the other 8 patients had keratoconus grade II. The patients were treated from December 2008 to April 2009 and followed for 6 months with monthly evaluations of keratometry, pachymetry by Orbscan examination and CVA (corrected visual acuity).

**Results:** At the end of the treatment we observed a statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) in average keratometry maximum (Kmax), corneal curvature (Kmedium), BCVA (best corrected visual acuity), pachymetry (thickness) and spherical equivalent. The mean visual acuity with glasses (BCVA) before treatment was 0.38 logMAR (20/50) with a standard deviation (SD) of  $\pm 0.172$  and at the end of treatment was 0.22 logMAR (20/30) with a standard deviation of  $\pm 0.153$ . We also observed that the average Kmedium before treatment was 47.30 with SD 2.723 and 6 months after treatment, decreased to 46.00 SD 2.595 ( 1,30 D ), confirming the corneal flattening.

**Conclusion:** The treatment of crosslinking showed significantly positive results in patients treated specially in patients with grade I keratoconus. We conclude that there was significant difference between the visual acuity before and after treatment with improvement in vision.

**Descriptors:** keratoconus, crosslinking, collagen, cornea

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>FIGURA 01.</b> Aparelho ORBSCAN II da Baush & Lomb .....	25
<b>FIGURA 02.</b> Mapas de elevação anterior (acima à esquerda), mapa de elevação posterior (acima a direita), mapa ceratométrico (abaixo à esquerda) e mapa paquimétrico (abaixo à direita).....	26
<b>FIGURA 03.</b> Mapas do ORBSCAN de um paciente com ceratocone.....	27
<b>FIGURA 04.</b> Córnea antes (inferior) e pós-tratamento do crosslinking (superior).....	28
<b>FIGURA 05.</b> Produção de radicais livres a partir da associação com liberação de oxigênio induzindo ligação entre duas fibrilas.....	36
<b>FIGURA 06</b> Haze corneano pós-tratamento com crosslinking.....	37
<b>FIGURA 07.</b> Imagens do aparelho da OPTO X Link.....	42
<b>FIGURA 08.</b> Posicionamento do paciente na maca cirúrgica.....	43
<b>FIGURA 09.</b> Desepitelização corneana com uso de microscópio cirúrgico.....	43
<b>FIGURA 10.</b> Instilação de solução de Riboflavina a 0.1%.....	44
<b>FIGURA 11.</b> Irradiação da córnea com o canhão do aparelho X Link.....	44
<b>FIGURA 12.</b> Parâmetros finais do aparelho X Link.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Comparação das ceratometrias mínima, máxima e média antes e durante o tratamento do crosslinking.....	68
<b>TABELA 2.</b> Comparação da acuidade visual com correção antes e durante o tratamento do crosslinking (em logMAR).....	69
<b>TABELA 3.</b> Comparação das variações do equivalente esférico (E.ESF.) em dioptrias (D) antes e durante o tratamento do crosslinking.....	70
<b>TABELA 4.</b> Variações da paquimetria (espessura) corneana mínima (ponto mais fino da córnea) antes e durante o procedimento do crosslinking.....	71
<b>TABELA 5.</b> Comparação da curvatura média (Kmédia) e acuidade visual corrigida (AVCC) no início e final do tratamento entre os grupos de ceratocone grau I e grau II.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AVSC :** Acuidade visual sem correção.

**AVCC:** Acuidade visual com correção.

**AVCLC:** Acuidade visual com correção de lentes de contato.

**CLP:** Ceratoplastia lamelar profunda.

**CPP:** Ceratoplastia penetrante homologa.

**CB:** Curva base da lente de contato.

**D:** Dioptria (s).

**DP:** Desvio padrão.

**ECC:** Espessura corneana central.

**EE:** Equivalente esférico.

**F:** Feminino.

**Fig:** Figura.

**K1:** Meridiano mais plano da córnea.

**K2:** Meridiano mais curvo da córnea.

**Kmáx.:** Meridiano mais curvo da córnea.

**Kmin.:** Meridiano mais plano da córnea.

**Kmédia:** Ceratometria media.

**LASIK:** Laser in situ Keratomileusis.

**LogMAR:** Logaritmo do angulo mínimo de resolução.

**LC:** lente de contato.

**µm:** Micra.

**mm:** Milímetro (s).

**M:** masculino.

**MmHg:** Milímetro (s) de mercúrio.

**Nº:** Número.

**OD:** Olho direito.

**OE:** Olho esquerdo.

**PMMA:** Polimetilmetacrilato.

**PIO:** Pressão ocular.

**Pré-op:** Pré-operatório.

**Pós-op:** Pós-operatório.

**PRK:** ceratectomia fotorrefrativa.

**Prof.:** Professor.

**Profa.: Professora.**

**PTK: Ceratectomia terapêutica de superfície.**

**Raios UVA : raios ultra-violeta A**

**ZO: Zona óptica.**

## LISTA DE SÍMBOLOS

**Ø Diâmetro.**

**% Por cento.**

**® Marca registrada.**

**°C Grau centigrado.**

**& E.**



## 1. APRESENTAÇÃO

Doenças do colágeno corneano como o ceratocone ocorre entre 1 de cada 2.000 indivíduos e continua sendo a maior causa de transplante de córnea (ceratoplastia penetrante) no Brasil e no mundo. Caracterizada pelo afinamento e perda de rigidez da parte central da córnea, que fica mais abaulada (formato de cone), provocando distorção e embaçamento das imagens, similar à provocada por altos astigmatismos. Em 90% dos casos é bilateral (AMBRÓSIO *et al*, 2007)

Dado à relevância do problema, múltiplos estudos em todo o mundo vêm sendo realizados na tentativa de entender a biomecânica da córnea, mensurar sua elasticidade e alternativas de tratamento. Sabemos que diferentes fatores interferem na elasticidade da córnea e conseqüentemente na sua estabilidade mecânica ou capacidade de deformação. Este é devido em parte pela espessura corneana, mas, sobretudo pela disposição, densidade e entrecruzamentos das fibras colágenas do estroma que representa aproximadamente 90% da espessura corneal (LIESEGANG *et al*, 2008).

Pesquisas realizadas na Suíça por Dr. Theo Seiler (1996), usou a riboflavina (vitamina B2) e raios ultra-violeta com finalidade de enrijecimento do tecido corneano para tratamento do ceratocone. Foram tratados 23 olhos de 22 pacientes com ceratocone prospectivamente com um acompanhamento de quatro anos e a progressão do ceratocone foi interrompida em todos os pacientes tratados com Riboflavina-UVA(raios ultra-violeta). Além disso, ocorreu uma redução de 2 D(dioptrias) no valor K (ceratométrico) máximo em 70% dos pacientes, isto é, 16 olhos (WOLLENSACK *et al*, 2003).

Recentes achados dos resultados obtidos com acompanhamento de 3 a 5 anos de pacientes com ceratocone (DRESDEN CLINICAL STUDY) mostraram que todos os 60 olhos com ceratocone tratados com “cross-linking” do colágeno induzido pela riboflavina-UVA no mínimo pararam de evoluir “freezing” (WOLLENSACK *et al*, 2006).

Foram revelados que 65% a 70% da radiação UVA é absorvida nos 200 µm anteriores da córnea e somente 20% nos 200 µm posteriores da córnea após o tratamento do “cross-linking” induzido pela riboflavina-UVA, por isso as estruturas profundas e o endotélio não são afetados (KHOLHASS *et al*, 2005).

Estudo em 480 olhos de 273 pacientes com ceratocone progressivo foram incluídos no estudo retrospectivo com follow-up máximo de 6 anos em Dresden (Alemanha). Foram avaliadas a refração, a melhor acuidade visual com correção, topografia corneana, espessura

corneana e pressão ocular. Os resultados ceratométricos revelaram uma diminuição de 2.68 dioptrias(D) no primeiro ano, 2.21 dioptrias(D) no segundo olho e 4.84 dioptrias(D) no terceiro ano. A avaliação da melhor acuidade visual corrigida melhorou significativamente (melhor ou igual a 1 linha) em 53% de 142 olhos no primeiro ano, 57% de 66 olhos no segundo ano, e 58% de 33 olhos no primeiro ano(RAISKUP-WOLF *et al*, 2008).

O principal objetivo desta pesquisa é avaliar os resultados obtidos de pacientes portadores de ceratocone na forma inicial ou moderado, em fase de evolução, submetidos ao tratamento com a técnica do cross-linking do colágeno utilizando parâmetros reprodutíveis de concentração de riboflavina em gotas e exposição corneana aos raios UVA. Os objetivos específicos seriam relacionar a espessura corneana (paquimetria) e avaliar suas variações antes e após o tratamento com *cross-linking* utilizando o aparelho ORBSCAN que avalia 9.000 pontos diferentes da espessura corneana através de escaneamento a laser da córnea fornecendo o mapa paquimétrico da mesma. O exame é prejudicado na vigência de leucoma que aparece mais fina do que é na realidade. Outros objetivos seriam avaliar e comparar as mudanças ceratométricas nos seis primeiros meses pós-tratamento do crosslinking corneano, analisando a curvatura máxima, curvatura mínima e curvatura média, assim como realizar avaliações seriadas (mensais) da refração através do equivalente esférico e da avaliação da acuidade visual com e sem correção.

Esta dissertação originou um artigo científico intitulado “CROSSLINKING DO COLÁGENO CORNEANO EM PACIENTES COM CERATOCONE: RESULTADOS PRELIMINARES” seguindo as normas da revista Revista Brasileira de Oftalmologia ( anexo 6).



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A córnea é um tecido transparente, avascular que mede 11-12 mm horizontalmente e 10-11 mm verticalmente. O poder de refração da córnea é de 43 dioptrias (D) ou 70% do poder refringente total do olho. A córnea no centro é mais fina e mede em torno de 0,58 mm, enquanto que na periferia mede em torno de 1 mm de espessura. A córnea tem 5 camadas, epitélio, camada de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio (GRAYSON, 1985).

O estroma corneano corresponde a 90% da espessura corneana. Este é composto de uma matriz extracelular formada de colágeno e glicosaminoglicanos, queratócitos e fibras nervosas. Fibras do tipo I e tipo V de colágeno são intercalados com filamentos de colágeno do tipo VI (GRAYSON, 1991).

As lamelas do estroma anterior são curtas, com lâminas estreitas com entrelaçamento extenso entre as camadas, enquanto que o estroma posterior tem lamelas longas, largas e espessas se estendendo de limbo a limbo com mínimas conexões interlamelares. (LIESEGANG *et al*, 2008).

Aproximadamente 90% da espessura corneana é composta pelo estroma, predominantemente uma matriz consistindo de proteoglicanos (glicosaminoglicanos covalentemente aderidos a um “core” protéico) e um arranjo lamelar de fibrilas de colágeno (GRAYSON, 1991).

Segundo Grayson, existem dez tipos diferentes de colágeno são identificados no estroma em córneas fetais, adultas e com doenças, em diferentes espécies animais. Várias famílias de colágeno foram recentemente descobertas. A **primeira** consiste de colágenos presentes em uma forma fibrilar. (colágenos I, II, III, V e XI). A **segunda** família presente em uma forma não-fibrilar, forma estruturas filamentosas (colágeno IV, VI, VII e VIII). A **terceira** família são as FACIT (“fibril associated collagen with interrupted triple hélices”-colágenos com hélices interrompidas associado a fibrilas). Este grupo inclui colágenos IX, XII e XIV.

No estroma corneano, as fibrilas de colágeno contêm dois ou mais tipos de colágeno distintos. O estroma corneano contém uma grande quantidade de colágeno tipo V, comparado aos outros tecidos conectivos contendo tipo I. Mudanças na proporção de tipos de colágenos I e V foram observadas em tecidos cicatriciais e podem estar relacionadas às propriedades físicas da cicatriz (BELFORT JR., 1997).

Colágeno não-fibrilar, incluindo os tipos IV, VI e VII, também foi estudado na córnea. O colágeno tipo IV está presente na lâmina basal e tem propriedades estruturais importantes e a habilidade de mediar interações específicas célula-matriz. O colágeno tipo IV é um colágeno filamentososo que forma redes na maioria dos tecidos conectivos moles. Foi detectado em vários órgãos e é abundante no estroma corneano localizado entre as fibrilas de colágeno. Apesar da sua função ser desconhecida, estudos recentes sugerem que possa restringir movimentos de fibrilas de colágeno no tecido cicatricial, e suas interações com os proteoglicanos, sugerem uma função de manutenção da estrutura interfibrilar, importante para a transparência da córnea (BELFORT JR., 1997).

Segundo Belfort, as fibras de colágeno formam estruturas tridimensionais nas matrizes extracelulares de tecidos e órgãos. Pela variação da organização dos tipos de fibrila entre os tecidos, estes padrões podem ser dependentes de interações moleculares. Proteínas pertencendo à família FACIT seriam boas candidatas para estas interações geradoras de padrões. O colágeno tipo IX é uma fibrila associada ao colágeno contendo uma cadeia paralela de glicosaminoglicano. O tipo II foi recentemente identificado e detectado em mamíferos adultos e córneas de galinhas. O tipo XII parece estar associado à superfície das fibrilas do tipo I, contendo três prolongamentos de 60nm e uma cauda de 75nm. Foi sugerido que esta cauda seria aderida a superfície de folhas de colágeno enquanto os prolongamentos projetar-se-iam da matriz perifibrilar.

Grayson e colaboradores relatam que os proteoglicanos são macromoléculas ácidas que possuem pelo menos uma cadeia de glicosaminoglicano sulfonato (GAG) covalentemente ligado a um “core” protéico, estando presentes em praticamente todas as matrizes extracelulares. Os dois tipos principais de GAGs no estroma corneano são o sulfato de ceratina e o sulfato de condroitina-dermatan. Córneas fetais, adultas e patológicas contêm quatro tipos de proteoglicanos.

Os proteoglicanos sulfato de condroitina-dermatan isolados de córneas de galinhas foram clonados e identificados como decorina. Este proteoglicano contém uma cadeia acessória de sulfato de condroitina-dermatan e um a três oligossacarídeos ligados ao nitrogênio. Outras isoformas de sulfato de ceratina foram também clonadas e chamadas de lumican. O sulfato de heparan, recentemente denominado perlecan, está presente na lâmina densa do epitélio, na membrana de Descemet, e talvez associado aos nervos corneanos. Os principais proteoglicanos na córnea ficam no estroma e foram determinados como sendo a decorina e lumican.

## **2.1 Ceratocone**

Ceratocone (do Grego: kerato-chifre, córnea; e konos cone), é uma doença não inflamatória degenerativa do olho na qual as mudanças estruturais na córnea a tornam mais fina e a modificam para um formato mais cônico que a sua curvatura gradual normal. O ceratocone pode causar distorção substancial da visão, com múltiplas imagens, raios e sensibilidade à luz ( KAUFMAN, 1997).

O ceratocone é uma doença comum (prevalência em torno de 50 para 100.000), definido como uma ectasia localizada na face anterior e/ou posterior da córnea, na qual a córnea central ou paracentral sofre um afinamento e uma protuberância progressiva, portanto a córnea adquire uma forma de cone (LIESEGANG et al, 2008). O afinamento do estroma corneano, rupturas na membrana de Bowman e depósito de ferro na membrana basal do epitélio corneano compõem a tríade clássica dos fatores histopatológicos encontrados no ceratocone (LEIBOWITZ e MORELLO JR., 1998).

## **2.2 Epidemiologia do ceratocone**

Segundo Kennedy e colaboradores (1986), nos Estados Unidos o ceratocone é a distrofia corneana mais comum do país, afetando aproximadamente 1 em cada 2.000 norte-americanos , mas alguns relatos indicam números de até uma em cada 500 pessoas. A inconsistência pode ocorrer devido a variações nos critérios de diagnóstico, com alguns casos de astigmatismo severo sendo interpretados como ceratocone, e vice-versa. Sugere-se que homens e mulheres, e que todas as etnias aparentam estar igualmente suscetíveis, embora alguns estudos recentes tenham levantado dúvidas sobre este ponto, sugerindo uma maior prevalência entre as mulheres.

## **2.3 Etiologia do ceratocone**

Sempre houve especulação sobre a causa do Ceratocone. Durante os últimos dez anos nosso conhecimento científico sobre esta condição vem aumentando constantemente. Mas embora tenhamos hoje uma compreensão bem maior das mudanças celulares e moleculares que ocorrem, o Ceratocone continua a ser uma condição de etiologia desconhecida.

Wilson et al (1999) apresentou um recente estudo onde sugere que o ceratocone de alguma maneira acelera o processo de apoptose dos ceratócitos, que é a morte programada de

células corneanas que ocorre após lesões. Traumas externos pequenos, como o coçar os olhos, lentes de contato mal adaptadas e alergias oculares podem liberar citoquinas do epitélio que estimulam a apoptose dos ceratócitos (a primeira resposta estromal observável a um dano epitelial).

Embora a apoptose dos ceratócitos (fibroblastos da córnea) nunca seja virtualmente detectada na ausência de danos epiteliais em pacientes normais, uma alta percentagem de pacientes com ceratocone mostra evidência desta morte celular. Isto acontece tipicamente primeiro no estroma anterior e é manifestado por quebras na membrana de Bowman e posteriormente por afinamento estromal. Wilson também sugeriu que a genética pode ter um papel na etiologia do Ceratocone, e que alguns pacientes podem ter uma predisposição genética para apoptose crônica de ceratócitos ( S. WILSON et al, 1999 ).

#### **2.4 Sintomas do ceratocone**

Pessoas com ceratocone precoce tipicamente relatam uma pequena desfocagem de sua visão e procuram um oftalmologista em busca de lentes de contato para dirigir ou ler. Nos estágios precoces, os sintomas do ceratocone podem ser os mesmos de qualquer outro erro refrativo do olho. Com a progressão da doença, a visão deteriora, muitas vezes rapidamente. A acuidade visual se torna prejudicada em todas as distâncias e a visão noturna é frequentemente bastante fraca. Algumas pessoas possuem visão em um olho que é notavelmente pior que no outro olho. Alguns desenvolvem fotofobia ( sensibilidade ao brilho da luz), astenopia por forçar os olhos durante a leitura ou coceira no olho. Entretanto, normalmente há pouca ou nenhuma sensação de dor ( SUGAR *et al*, 1993).

Kaufman et al (1998) cita que o sintoma clássico do ceratocone é a percepção de múltiplas imagens fantasmas, conhecidas como poliopia monocular. Este efeito é mais claramente observado em um campo de visão com alto contraste, como um ponto de luz em um ambiente escuro. A invés de ver somente um ponto, a pessoa com ceratocone enxerga muitas imagens daquele ponto, espalhadas em padrão muito irregular . Em alguns casos o paciente pode apresentar diplopia monocular. Alguns pacientes também relatam rastros de luz e distorção de reflexos em volta das fontes de luz ( glare ).

## 2.5 Diagnóstico e evolução do ceratocone

Em sua fase inicial o ceratocone apresenta-se como um astigmatismo irregular levando o paciente a trocar o grau de astigmatismo com muita frequência, podendo haver aumento ou redução. Na grande maioria dos casos o problema surge na adolescência, podendo evoluir, em geral, até aos 40 anos. Em cerca de 95% dos casos, a estabilização do ceratocone ocorre entre os 30 e 40 anos. A evolução do ceratocone é geralmente progressiva, mas não existe um padrão que possa ser adotado (LIESEGANG et al, 2008).

Bechara et al (1997), relata que com o uso da lâmpada de fenda( biomicroscópio ), o oftalmologista poderá avaliar a córnea e investigar a presença de sinais de ectasia corneana. No ceratocone, a presença de sinais como um anel de pigmentação marrom-amarelado ou verde-oliva, encontrado em torno da metade dos olhos com ceratocone., chamado de Fleischer ring, é causado pelo depósito de óxido de ferro no epitélio corneano, nem sempre detectável, mas possível de ver sob a luz de cobalto. Similarmente, em torno de 50% dos casos há a presença de estrias de Vogt's, finas linhas de estrias ao longo da córnea devido ao seu afinamento e esticamento. Um ceratocone altamente pronunciado, pode criar uma indentação da pálpebra inferior em forma de V quando o paciente olha para baixo, conhecido com sinal de Munson.

O diagnóstico definitivo de ceratocone é feito com base nas características clínicas e com exames objetivos como a topografia corneana (exame que mostra em imagem o formato preciso da córnea).

Uma das primeiras classificações e a mais conhecida é a de Amsler (1938). Já a classificação de Krumeich *et al* ( 1998) e a classificação proposta por Cunha (2002) alinham a importância dos dados clínicos, a acuidade visual e a curvatura média da córnea.

A classificação de Cunha divide o ceratocone em quatro graus segundo as queixas, acuidade visual e curvatura média. O ceratocone grau I o desconforto visual é leve, AVCC (acuidade visual com correção)  $\leq 20/30$  e a curvatura corneana média  $<48,0$  D com distorção das miras ceratométricas. No ceratocone grau II o desconforto visual é moderado, AVCC  $\leq 20$  e a curvatura corneana média de  $48,0$  D a  $52,0$  D com distorção maior das miras ceratométricas. No ceratocone grau III a AVCC  $\leq 20/60$ , curvatura corneana média de  $54,0$  D a  $58,0$  D com estrias de Vogt e afinamento dos ápices. No grau IV a AVCC  $\leq 20/200$ , curvatura corneana média  $> 58,0$  D com opacidades, cicatrizes, rupturas da membrana de Descemet.( CUNHA, 2002).

## 2.6 Exames complementares (ORBSCAN IIz- Baush & Lomb®)

O sistema ORBSCAN IIz- Baush & Lomb® foi desenvolvido para dar informações sobre elevação da superfície anterior e posterior da córnea, espessura corneana (paquimetria) e profundidade da câmara anterior. Dos resultados da elevação são produzidos inúmeros mapas de curvatura e elevação.

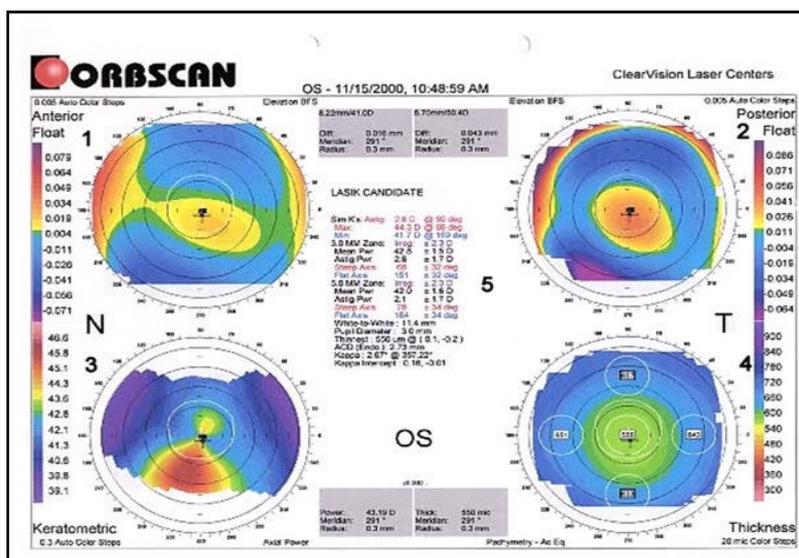


**FIGURA 01.** Aparelho ORBSCAN II da Baush & Lomb ®

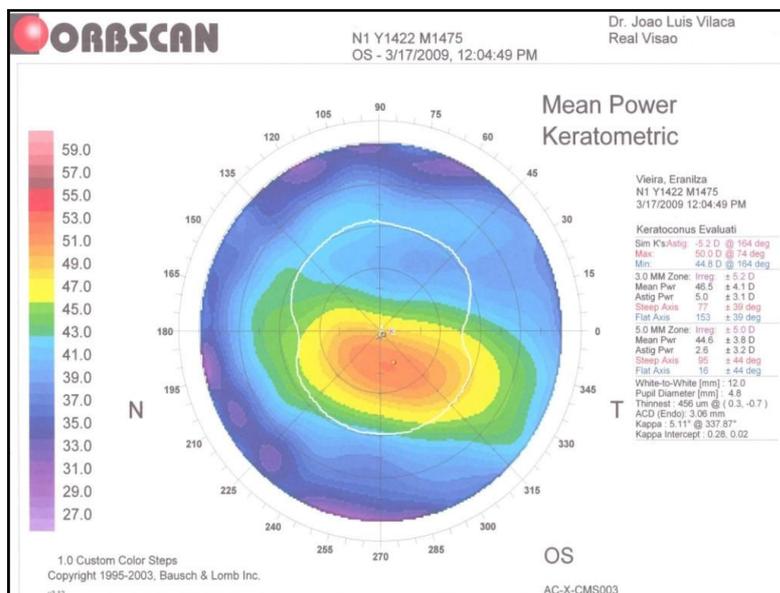
Schor et al (2003), relatou que o aparelho Orbscan II rastreia o olho usando um sistema de fendas de luz, do tipo Scheimpflug, que são projetadas em um ângulo de 45°. Este sistema é conhecido com triangulação. Vinte fendas são projetadas seqüencialmente no olho da direita para a esquerda e 20 fendas da esquerda para a direita, com um total de 40 fendas. O computador processa as imagens e calcula a superfície anterior e posterior da córnea produzindo os mapas de elevação.

Já o disco de Plácido mede a inclinação da superfície diretamente usando reflexão especular, suplementada com elevação triangulada. Desta maneira, o sistema Orbscan unifica os dados de triangulação e reflexão para obter superfícies acuradas de elevação, inclinação e curvatura( NETTO et al, 2006).

O computador utiliza as fendas rastreadas e as informações do Plácido, processando-as e assim produzindo os mapas de elevação e curvatura.



**FIGURA 2.** Mapas de elevação anterior (acima à esquerda), mapa de elevação posterior (acima à direita), mapa ceratométrico (abaixo à esquerda) e mapa paquimétrico (abaixo à direita), em paciente portador de ceratocone grau II.



**FIGURA 3.** Mapa ceratométrico com aumento acentuado da curvatura para-central inferior compatível com ceratocone grau II.

Segundo Arce *et al* (2006), para os mapas de elevação, os pontos são medidos independentemente em cada ponto da superfície corneana. Estes pontos são então comparados com uma esfera de referência que melhor se adapte a este olho. Esta esfera de referência é denominada *best fit sphere* ou BFS.

A córnea normal é prolada, significando que a curvatura meridional diminui do centro para a periferia. Isto causa uma elevação central, “montanha”, acima da superfície de referência. Circundando esta elevação, existe um “mar anelar” onde a córnea está abaixo da superfície de referência. Na periferia, a córnea prolada novamente levanta acima da superfície de referência, produzindo “terras altas” periféricas.

A córnea com astigmatismo é considerada tórica, significando que a curvatura meridional tem valores máximos e mínimos em direções diferentes, com 90° de separação entre elas. O perfil mais curvo está mais baixo da superfície de referência. O perfil mais plano está acima da superfície de referência. A topologia de elevação resultante é uma “sela central”.

Segundo Schor e Arce (2003), a paquimetria óptica do orbscan, Pacscan, como a paquimetria ultra-sônica manual, mede a espessura corneana perpendicularmente à superfície anterior.

E é determinada pela diferença de elevação entre as superfícies anterior e posterior da córnea. Apesar de medidas ligeiramente mais espessa que a paquimetria ultra-sônica, a paquimetria do orbscan é mais reprodutível, simples de realizar, não-invasiva e fornece um mapa de espessura corneana, em vez de medidas em um só ponto. A paquimetria óptica do orbscan dá resultados mais elevados, pois mede também o componente mucoso do filme lacrimal.

### **Indicações do exame ORBSCAN II :**

1. Avaliação corneana no pré e pós-operatórios de cirurgia refrativa, inclusive tratamentos.
2. Avaliação da superfície posterior da córnea, por exemplo, para diagnóstico de ceratocone posterior, ectasia corneana pós-cirúrgica ou pós-trauma.
3. Avaliação da espessura corneana, principalmente na vigência de afinamentos corneanos clinicamente visíveis ou não.
4. Avaliação da profundidade da câmara anterior, em pré-operatório de lentes intra-oculares fálicas.

5. Acompanhamento de paciente que apresentem doenças ectásia da córnea, como por exemplo, ceratocone, pelúcida e ectasia induzida.
6. Auxílio na adaptação de lentes de contato.
7. Método de *screening* de cirurgia refrativa para avaliação de córnea de banco de olhos.
8. Determinação de córnea multifocal pela avaliação do poder refrativo corneano dentro da área pupilar.

Obs: O exame é prejudicado na vigência de leucoma devido à dificuldade de propagação da luz. Nestes casos, a córnea no local do leucoma aparece mais fina do que é na realidade.

#### **Avaliação Qualitativa do exame ORBSCAN II :**

1. Elevação em faixa centralizada, inferiorizada ou superiorizada, sugere presença de astigmatismo.
2. Elevação em “ilha”, centralizada, inferiorizada ou superiorizada, Pode sugerir córnea normal, isto é, prolada ou ceratocone, dependendo dos outros índices.
3. O padrão normal de paquimetria tem uma variação suave e o ponto mais fino com localização temporal e ligeiramente inferior ao eixo visual.

#### **Avaliação Quantitativa do exame ORBSCAN II :**

Valores de uma córnea considerada normal:

1. Índice de Roush é a diferença entre as áreas mais e menos elevadas da córnea. Considerado normal quando for abaixo de 0,100mm. Este índice é mais importante para a avaliação do mapa de elevação posterior.  
Obs: O índice de Roush pode apresentar-se acima do normal na presença de astigmatismo maior que 2,5 mesmo na vigência de uma córnea normal.
2. *Best sphere* posterior é considerado normal quando estiver abaixo de 55D em olhos de tamanho normal (branco a branco próximo a 12 mm).
3. A área mais elevada da superfície posterior da córnea deve ter valor inferior a 0,50 mm.
4. Índice paquimétrico é considerado normal quando a diferença entre a área mais espessa e o ponto mais fino for menor que 250 micra.

Obs: Lembrar que um índice ou valor alterado não significa córnea patológica. O exame tem que ser avaliado como um todo, levando em considerações principalmente os achados clínicos.

## 2.7 Tratamento do Ceratocone

O ceratocone é uma doença progressiva, de evolução lenta, e seu tratamento depende da gravidade da doença. No ceratocone grau I / II, as queixas visuais podem ser contornadas com óculos ou lentes de contato gás-permeáveis. No ceratocone mais avançado grau III/IV, o tratamento conservador (óculos, lentes de contato) não é eficaz na melhora da acuidade visual, sendo indicado o implante de anel intraestromal (anel de Ferrara) ou a ceratoplastia penetrante (transplante de córnea) que são tratamentos cirúrgico invasivos (WOLLENSAK *et al*, 2006).

O tratamento do ceratocone visa sempre proporcionar uma boa visão ao paciente, bem como garantir seu conforto na utilização dos recursos que serão empregados e principalmente preservar a saúde da córnea. As alternativas de tratamento sempre são avaliadas nesta ordem: óculos, lentes de contato, lentes de contato especiais e cirurgias (BELFORT JR., 1997).

### Óculos

Maguire et al ( 1998), refere que a primeira opção que o paciente recebe é a prescrição de óculos, na maior parte das vezes em casos especiais da doença, quando a miopia e o astigmatismo irregular ainda é baixo e é possível obter uma acuidade visual aceitável. Na maior parte das vezes, a acuidade visual satisfatória não corresponde a qualidade visual, ou seja, o paciente pode ler as letras na tabela de Snellen mas a qualidade da imagem não é precisa. Nos casos de ceratocone onde há episódios de progressão do caso seguidas, o paciente precisa rever a sua refração com seu médico e trocar as lentes de seus óculos com maior frequência. Em um estágio iniciais e moderados, os óculos podem não mais corrigirem satisfatoriamente a visão e deste ponto há a indicação clara de lentes de contato especiais para o ceratocone.

## Lentes de Contato

Segundo Leite Neto *et al* (2001), a adaptação de lentes de contato no ceratocone deve ser feita em uma clínica oftalmológica, com oftalmologistas especializados e com técnicos experientes que possam dar o devido acompanhamento e orientação ao paciente. Uma lente mal adaptada ou de má qualidade pode causar erosão da córnea, ceratite, hidropsia, seguida de leucoma, edema de córnea e infecções oculares.

Campos e colaboradores (1991) cita que as lentes de contato no ceratocone podem ser inicialmente de curvas básicas mais simples nos casos iniciais de ceratocone frusto ou subclínico e especiais, de geometria mais complexa nos casos de moderados a avançados. Existem lentes gelatinosas especiais para ceratocone, mas são limitadas a casos iniciais e geralmente a qualidade de visão é bem inferior a obtida com lentes rígidas. As lentes de contato melhor indicadas para o ceratocone são as lentes rígidas gás permeáveis (RPGs), pois estas melhor corrigem as irregularidades da córnea preenchendo estas com o fluido lacrimal, criando o efeito de uma córnea com superfície regular, e assim proporcionando uma maior acuidade visual e permitindo a córnea receber oxigênio e os nutrientes da lágrima com maior eficiência.

Tradicionalmente, as lentes de contato para ceratocone tem sido “duras” ou variações de rígidas gás-permeáveis, embora alguns fabricantes tenham produzido lentes gelatinosas ou hidrofílicas). A lente gelatinosa tem a tendência de contornar e assumir as irregularidades da córnea, diminuindo assim seu efeito e não proporcionando uma visão adequada, além de serem mais susceptíveis de contaminação e do paciente desenvolver intolerância com o tempo. Para contornar esta questão, foram desenvolvidas lentes híbridas que são rígidas no centro e gelatinosas mais próxima a borda. Tanto as lentes gelatinosas como as híbridas não provaram serem eficazes para todos os pacientes de ceratocone, sendo bastante limitadas.

## **Lentes de Contato RPGs de alta performance**

Muitos tipos de lentes especiais tem sido desenvolvidas para o ceratocone, e os pacientes podem procurar clínicas especializadas em adaptação de lentes em córneas irregulares, e os adaptadores que tem experiência em casos complexos.

A córnea irregular do ceratocone apresenta um desafio e o adaptador terá que empenhar-se para produzir uma lente com o desenho ideal, que tenha estabilidade (não desloque ou caia dos olhos) e com a curvatura necessária para preservar a integridade fisiológica da córnea. Geralmente várias tentativas são necessárias para se encontrar a lente ideal, isso dependerá muito da habilidade e experiência do adaptador.

A melhor lente sempre será aquela que proporcionar a melhor acuidade visual, conforto para utilizar as lentes ao longo do dia e principalmente assegurar a saúde fisiológica da córnea. Estes três requisitos podem ser obtidos se o paciente for adaptado por um profissional especialista no assunto que disponha de lentes especiais de alta qualidade e tecnologia.

Ghanem e colaboradores (2002) revela que hoje em dia, as lentes de contato RPGs de alta performance permitem a adaptação em casos de ceratocone extremos, que pensava-se serem impossíveis de resolver, e o paciente era indicado para transplante de córnea. Com estas novas lentes de desenhos geométricos mais complexos, mesmo pacientes com indicação de transplante podem ter uma qualidade de visão moderadas e extendidas, podendo ter uma melhor qualidade de vida até quando chegar a sua vez na fila de transplantes de córnea.

Mesmo após procedimentos cirúrgicos o paciente poderá necessitar, passado o tempo de cicatrização da cirurgia, da adaptação de lentes de contato especiais de alta performance. São casos onde o paciente não conseguiu obter uma acuidade visual satisfatória com óculos. Hoje em dia é possível encontrar lentes especiais para casos pós-cirúrgicos, como: pós-implante de anéis intra-estromais e pós-ceratoplastia (transplante de córnea) .

## **Opções Cirúrgicas**

### **Transplantes de Córnea**

Nos casos de ceratocone que progridem ao ponto onde a correção visual não pode ser mais atingida, afinamento da córnea se torna excessivo, cicatrizes corneanas resultantes do uso de lentes de contato, o transplante de córnea ou ceratoplastia penetrante se torna necessário. O ceratocone é a causa mais comum de indicação de transplante de córnea por ceratoplastia penetrante, contando aproximadamente por um quarto destes procedimentos. O cirurgião irá retirar uma porção central da córnea doente, em forma lenticular, e a córnea doada (enxerto) de mesmo tamanho, será colocado no tecido ocular do órgão receptor do paciente, sendo posteriormente saturado a este. Os bancos de olhos verificam as córneas doadas para prevenir que elas não possuam nenhuma doença ou irregularidades celulares (BELFORT JR., 1997).

A recuperação aguda pode levar entre quatro e seis semanas e para uma total estabilização visual pós-operativa freqüentemente leva em torno de doze a dezoito meses, porém a maior parte permanece estável a longo prazo. A Fundação Nacional do Ceratocone (EUA) diz que a ceratoplastia penetrante tem o maior resultado de todos os procedimentos de transplantes, e quando realizado para ceratocone em um olho saudável em outros aspectos, seus índice de sucesso pode ser de até 95% ou maior. As suturas geralmente dissolvem-se entre três a cinco anos, porém alguns pontos podem ser retirados durante o processo de cicatrização, se eles estiverem causando irritação no paciente. Os transplantes de córnea para o ceratocone são geralmente realizados sob sedação com internação ambulatoria. ( MAENO et al, 2000).

## **Ceratoplastia Lamelar**

Uma maneira de reduzir o risco de rejeição é utilizar a nova técnica chamada de Ceratoplastia Lamelar Anterior Profunda (DALK – “Deep Anterior Lamelar Keratoplasty”), Em um enxerto na ceratoplastia lamelar, somente a porção externa (anterior) e principal da córnea, o estroma é repostado; a porção interna (posterior da córnea) do paciente é mantida, proporcionando uma integridade estrutural adicional para a córnea pós-enxerto. Devido as rejeições dos enxertos geralmente iniciarem no endotélio, as chances de uma rejeição são bastante reduzidas. É também possível a conservação do tecido de córnea em meio congelado a seco, o que faz com que as células da córnea doadora estejam mortas, diminuindo as chances de rejeição ( GEERLING, 2005 ).

## **Implante de segmentos de anéis corneanos**

Uma alternativa cirúrgica recente para o transplante de córnea é o implante de segmentos de anéis corneanos (anéis intra-estromais). Uma pequena incisão é feita na periferia da córnea e dois arcos de polimetilmetacrilato são introduzidos deslizando os segmentos entre as camadas do estroma em cada lado da pupila antes que a incisão seja fechada. Os segmentos empurram a curvatura da córnea para fora, aplanando o ápice do ceratocone e retornando-o a um formato mais natural. O procedimento, realizado em uma base ambulatorial anestesia local, oferece o benefício de ser reversível e potencialmente substituível, uma vez que não envolve a remoção de tecido ocular ( MIRANDA *et al* ,2004).

Estudos clínicos sobre a eficácia dos anéis intra-estromais no ceratocone estão em seus primeiros estágios ainda, e os resultados até agora tem sido geralmente encorajadores, principalmente nos casos iniciais. Em comum com a ceratoplastia penetrante, a necessidade de alguma forma de correção visual com uso de óculos ou de lentes de contato podem ser necessárias após a cirurgia.

## 2.8 Cross-linking do Colágeno Corneano

### 2.8.1 Riboflavina-Ultra-violeta (UVA)

O “cross-linking” (C3) do colágeno corneano com a riboflavina (vitamina B2) “C3-Riboflavina” é uma técnica inovadora no tratamento de pacientes com ceratocone. A idéia original foi pesquisada pelo Dr. Theo Seiler, MD, PhD (Zurique - Suíça), que popularizou o uso de riboflavina e UVA para o enrijecimento do tecido corneano.

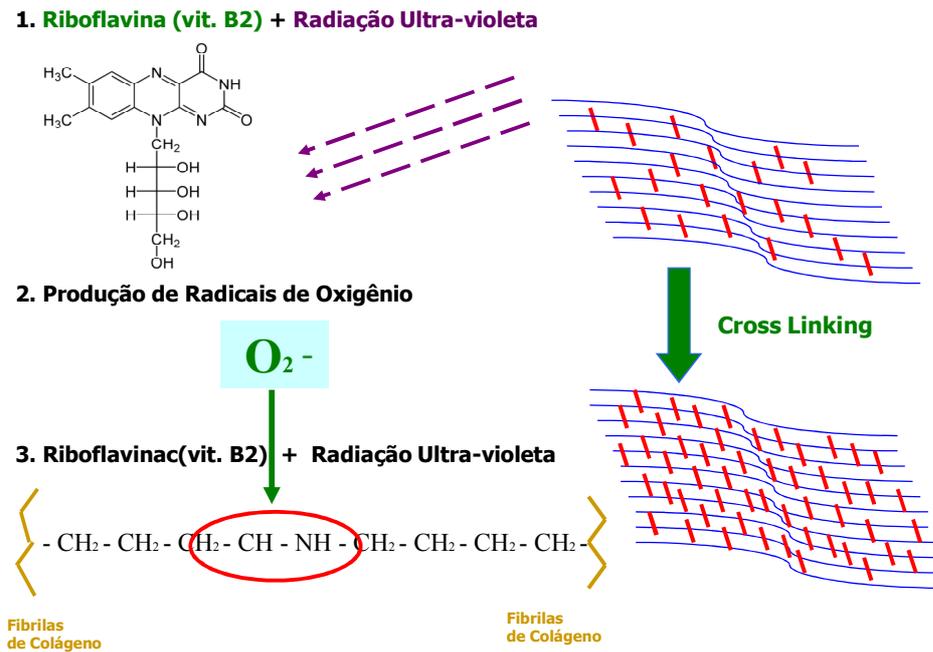
O mecanismo do “cross-linking” não é novo na área de saúde, pois o princípio biomecânico já tem sido usado nas cirurgias ortopédicas. Os principais objetivos do Dr. Seiler no início do estudo foram: obter parâmetros reprodutíveis e eficazes n concentração da riboflavina), assim com dosar a potência de UVA para atingir profundidade com segurança.

A técnica utilizando a luz UVA (370nm) e a riboflavina cria novas ligações entre as moléculas de colágenos adjacentes capaz de produzir um aumento da espessura da córnea 1,5X ao inicial, bem como, deixá-la menos maleável ( SPOERL *et al*, 2004)..

## 2.9 Mecanismo do crosslinking

A aplicação de riboflavina na córnea com penetração de aproximada 200µm e a irradiação das moléculas de riboflavina por meio da UVA, fazem com que ocorra uma perda do equilíbrio interno das moléculas de riboflavina, produzindo a liberação de radicais livres de oxigênio. Portanto a molécula de riboflavina torna-se instável e somente estabilizará novamente quando ocorrer uma ligação entre duas fibrilas de colágeno (WOLLENSAK *et al*, 2008)..

Uma “crossed bridged” é criada entre as fibrilas de colágeno (por isso o termo: “cross-linking”) produzindo uma maior rigidez do tecido da córnea.



**FIGURA 5.** Produção de radicais livres a partir da associação com liberação de oxigênio induzindo ligação entre duas fibrilas (modificado do esquema de Yaron S. Rabinowit )

## 2.10 Resultados com o tratamento

Vinte e dois pacientes com ceratocone foram tratados prospectivamente com um acompanhamento de quatro anos e a progressão do CC foi interrompida em todos os pacientes tratados com Riboflavina-UVA. Além disso, ocorreu uma redução de 2 D (dioptrias) no valor K (ceratométrico) máximo em 70% dos pacientes (WOLLENSACK *et al*, 2003).

A transparência da córnea e do cristalino bem como a densidade das células endoteliais permaneceram inalteradas. Outro estudo europeu mostrou uma redução média de 2,5 D no equivalente esférico, confirmada topograficamente pela redução do K (ceratometria) médio. Os resultados da análise da superfície de aberrometria mostraram uma melhora na simetria morfológica com significativa redução das aberrações em coma (RAISPUK-WOLF *et al*, 2008).

Recentes achados dos resultados obtidos com acompanhamento de 3 a 5 anos (“Dresden Clinical Study”) mostraram que todos os 60 olhos com ceratocone tratados com “cross-linking” do colágeno induzido pela riboflavina-UVA no mínimo pararam de evoluir (“freezing”). Em 31 olhos ocorreu um aplanamento discreto do cone com valor igual a 2,87 D.

A melhor acuidade visual (AV) corrigida aumentou em 1,4 linhas (RAISPUK-WOLF *et al*, 2008).

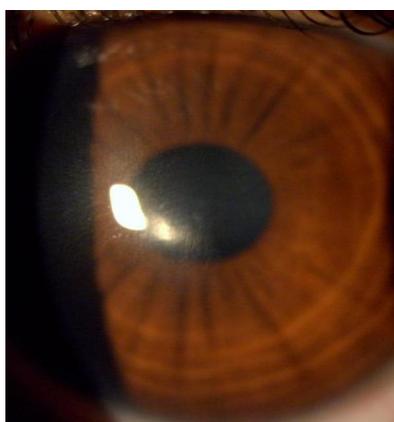
Mais de 150 pacientes com ceratocone foram submetidos ao tratamento com o “cross-linking” em Dresden, sendo que os estudos laboratoriais revelaram um efeito máximo do tratamento nos 300  $\mu\text{m}$  anteriores da córnea. Portanto o nível citotóxico foi quando a potência/comprimento atingiu 0,36 mW/cm no endotélio corneano, o qual só será alcançado em córneas humanas com espessura estroma inferior a 400  $\mu\text{m}$  (WOLLENSACK *et al*, 2006).

Córneas expostas a colagenases, que tem um papel importante no ceratocone, mostraram um significativo atraso da digestão enzimática do tecido quando submetidas ao “cross-linking”, indicando um aumento da resistência contra a ação de enzimas. Assim como aumentaram significativamente a rigidez biomecânica nas córneas de suínos e humanos (SPOERL *et al*, 2004).

A microscopia confocal mostrou regeneração e re-inervação do epitélio da córnea após o “cross-linking” do colágeno induzido pela riboflavina-UVA (WOLLENSACK, 2004).

Pelos achados encontrados na literatura atual a respeito do “cross-linking” induzido pela riboflavina-UVA, conclui-se que o tratamento é promissor, podendo ainda ser utilizado em ectasias após procedimentos refrativos e em casos de ceratólise, no entanto, ainda não é a cura definitiva do ceratocone (WOLLENSACK *et al*, 2008).

Segundo Wollensak *et al* ( 2003), na porção anterior da córnea, a apoptose dos ceratócitos é seguida pela repopulação ocorrendo dentro de 1 mês aproximadamente. O patamar da irradiação citotóxica para o endotélio após o tratamento é de 0.36 mW/cm<sup>2</sup> de irradiação na superfície corneana.



**FIGURA 6.** Paciente submetido ao crosslinking com haze pós-tratamento que regrediu com 1 mês.

**MÉTODOS**

### 3 MÉTODOS

Inicialmente este trabalho foi apresentado à comissão de ética da Universidade Federal de Pernambuco sendo aprovado para estudos em córneas humanas de pacientes vivos – Registro do SISNEP FR – 204709, CAAE-0198.0.172.000-08 (anexo 2). Foram avaliados os critérios de exclusão e inclusão dos voluntários da pesquisa, assim como o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 4).

#### ETAPAS DO ESTUDO

**Etapa 1.** Seleção dos pacientes incluindo ou excluindo de acordo com o protocolo estabelecido.

**Etapa 2.** Consulta dos pacientes selecionados: anamnese, acuidade visual com e sem correção, tonometria, biomicroscopia, fundoscopia e ORBSCAN.

**Etapa 3.** Tratamento do Crosslinking do colágeno.

**Etapa 4.** Acompanhamento dos pacientes com avaliação da acuidade visual com e sem correção, biomicroscopia e ORBSCAN.

#### 3.1 Seleção dos pacientes

Foram avaliados 62 pacientes no consultório da clínica RealVisão localizado nas instalações do Real Hospital Português de Pernambuco. Destes foram selecionados para o estudo 24 olhos de 24 pacientes com ceratocone Grau I e II (classificação de Cunha/Krumeich) em fase de progressão, entre 15 e 40 anos de idade, os pacientes foram encaminhados por colegas oftalmologistas do ambulatório de oftalmologia da UFPE e da clínica RealVisão do Real Hospital Português.

Foram selecionados 24 olhos de 24 pacientes, sendo 13 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade média das mulheres foi 24,08 anos e a dos homens de 21,27 anos. A média geral de idade foi de 22,79 anos. O critério de escolha do olho submetido ao tratamento foi aquele que apresentava pior visão. Quanto ao grau de ceratocone, 16 pacientes apresentavam ceratocone grau I e os outros 8 pacientes eram portadores de ceratocone grau II.

Os pacientes encaminhados à clínica Real Visão, localizada no Real Hospital Português foram avaliados inicialmente, para confirmação de sua patologia (ceratocone) e se estavam incluídos nos graus I ou II de ceratocone segundo classificação de Cunha.

Foram excluídos os pacientes portadores de ceratocone graus 3 e 4 (CUNHA, 2002) e os que não estejam progredindo independente do grau de ceratocone. Na avaliação corneana também foram excluídos os pacientes com contagem endotelial abaixo de  $2000/\text{mm}^2$  e com opacidade corneana, Os pacientes com espessura corneana abaixo de 400 micra também foram excluídos pelo patamar de irradiação citotóxica para o endotélio após o tratamento combinado de riboflavina/UVA é de  $0,36 \text{ mW}/\text{cm}^2$  ( $\sim 0,65 \text{ J}/\text{cm}^2$ ), o que ocorre nas córneas com as espessuras inferiores a  $400 \mu\text{m}$ .

Pacientes portadores de patologias oculares como: catarata, glaucoma, doenças da retina, ou portadores de cirurgia ocular prévia, assim como portadores de doença crônica sistêmica também foram excluídos do programa de seleção dos pacientes. Pacientes fora da faixa etária abaixo de 18 e acima de 40 anos de idade, também não participaram do programa.

Foram incluídos os pacientes portadores de ceratocone graus 1 e 2 (CUNHA, 2002) e que estejam em fase de progressão confirmado pelos exames de topografia corneana (ceratoscopia computadorizada e/ou ORBSCAN®). Contagem normal do endotélio corneano, transparência central da córnea, assim como, câmara anterior anatômicamente normal são determinantes. A espessura corneana mínima de 400 micra foi considerada.

Outros pontos avaliados para inclusão dos pacientes no tratamento incluem a pressão intra-ocular inferior ou igual a 20 mmHg, cristalino transparente, ausência de maculopatia (doenças na retina). A faixa etária deverá se encontrar entre 18 e 40 anos de idade, visto que antes dos 18 anos de idade é difícil avaliar a sua evolução e depois de 40 anos estatisticamente não encontramos evolução do ceratocone.

Entendimento e concordância com o objetivo do estudo e com seu caráter experimental e ter disponibilidade para o retorno nas etapas previstas do acompanhamento foi fator determinante na escolha dos pacientes a serem tratados.

### 3.2 Consulta do paciente

Os pacientes encaminhados a clínica RealVisão foram orientados pelas atendedoras a assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido, sendo excluídos aqueles que não atenderam ao critério de idade.

Foram submetidos inicialmente a uma consulta oftalmológica e exames complementares.

- a. Acuidade visual com e sem correção.
- b. Exame biomicroscópico (exame na lâmpada de fenda) do segmento anterior do globo ocular a fim de avaliar a transparência da córnea, análise do cristalino e íris. Os pacientes que apresentaram opacidades da córnea ou catarata foram excluídos.
- c. Tonometria (medida da pressão ocular) excluindo pacientes com hipertensão ocular e glaucoma (usuários de colírio de glaucoma).
- d. Fundoscopia com avaliação da mácula e nervo óptico excluindo os pacientes com maculopatias ou alterações patológicas do nervo óptico.
- e. Realização do exame Orbscan II -Baush & Lomb®, onde foram analisados os mapas ceratométrico, paquimétrico e mapas de elevação anterior e posterior da córnea. Foram excluídos os pacientes com paquimetria central mínima de 400um e córneas com mapas ceratométricos com curvatura média acima de 52,0D (dioptrias), excluindo olhos com ceratocone com graus III/ IV segundo a classificação de Cunha (2002).
- f. Microscopia especular (contagem do número de células endoteliais) e OCT (Tomografia de Coerência Ótica) da retina e do nervo óptico.

Estes exames foram realizados a fim de confirmar a ausência de patologias corneanas e da retina ou nervo óptico antes de realizarmos o tratamento do Cross-linking. Os pacientes que nestes exames apresentaram algum tipo de patologia foram excluídos do grupo de pesquisa.

### 3.3 Tratamento do Cross-linking (materiais)

Os 24 pacientes foram tratados do ceratocone com a técnica de Cross-linking do colágeno em regime ambulatorial nas instalações da OFTALMOLASER, localizado na Avenida Rui Barbosa, no bairro das Graças. Foram tratados 3 pacientes por semana, no período de 2 meses.

#### O Aparelho

O aparelho usado no tratamento do Cross-linking é da marca OPTO (fabricação nacional) o Xlink Corneal Crosslinking System, aprovado pela ANVISA, registro número 25352.338380/2008-59( figura 7).

#### Especificações Técnicas do aparelho

No aparelho utilizado há duas fontes de luz, uma com a luz de fixação e focalização com Led vermelho 670 nm e a outra com fonte de luz emissora de UV "Cluster" de Led's UV de 365 nm responsável pela emissão dos raios ultra-violeta. A faixa de densidade de potência disponível no aparelho é de  $0,5 \text{ mW/cm}^2$  a  $5 \text{ mW/cm}^2$  em qualquer dos spots selecionado dos quais podem ser selecionáveis com diâmetro de 6mm, 8mm ou 10 mm. A duração do pulso Ajustável é de 10 segundos a 30 minutos.



FIGURA 7. Imagens do aparelho da OPTO X Link

#### Colírio de Riboflavina

O colírio de riboflavina a 0.1% ( vitamina B2) da OPHTALMOS®

### 3.4 Tratamento do Cross-linking (técnica utilizada)

### Procedimento do cross-linking no bloco cirúrgico da OFTALMOLASER

- Assepsia da região periocular com Povidine® e instilação de gotas de colírio anestésico de Proximetacaína 0.5%;
- Posicionamento do paciente na maca cirúrgica e confirmação da paquimetria central (mínimo de 450 um) através de paquímetro ultrassônico portátil (figura 8);



**Fig. 8** Paciente posicionado na maca após assepsia da região peri-ocular e confirmação da paquimetria.

- Desepitelização manual (com material de PRK ) até 8mm utilizando microscópio cirúrgico para realização do procedimento (fig.9);



**Fig.9** Desepitelização manual com material de PRK com 8 mm de diâmetro

- Paquimetria central (para confirmar espessura corneana mínima de 400 um).

- Instilação de solução de Riboflavina a 0.1 %, repetidamente (a cada 5 minutos) durante 30 minutos (fig.10);



**Fig. 10 Instilação do colírio de riboflavina após a desepitelização corneana**

- Irradiação de toda a córnea com luz de 365 nm, na potência de 3mW/cm<sup>2</sup> por 30 minutos. Instilação de solução de Riboflavina a 0.1 % com intervalo de 5 minutos durante 30 minutos (fig.11);



**Fig. 11 Irradiação corneana com aparelho OPTO XLink**

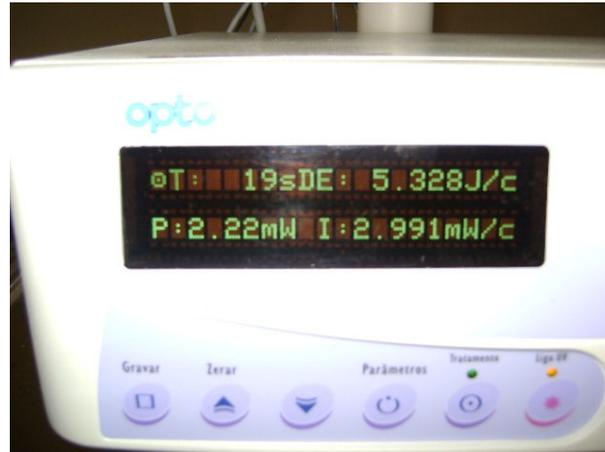


Fig. 12 Parâmetros finais do tratamento: T(tempo)/DE (densidade de energia)/ P(potência)/ I (irradiância)

#### - Pós-operatório:

- a) Lente de contato terapêutica até a reepitelização completa (4-5 dias);
- b) Colírio antibiótico, quinolona de quarta geração, Vigamox® (moxifloxacino) 6/6 hs por 7 dias;
- c) Colírio de corticóide, Loteprol® (etabonato de loteprednol) 6/6hs, por 30 dias;
- d) Colírio antiinflamatório não-hormonal, Acular® (cetorolaco de trometamina) 6/6hs por 5 dias;
- e) Analgésico via oral, paracetamol 500mg 6/6 horas por 3 dias (em caso de dor).

### 3.5 Acompanhamento dos pacientes tratados com Cross-linking do colágeno

Ao final do tratamento, os pacientes foram avaliados com 1 mês, 2, 3, 4, 5 e 6 meses. Nestas avaliações mensais foram examinados a acuidade visual sem e com correção, biomicroscopia da córnea, e ORBSCAN II a fim de detectar se houve ou não regressão ou *freezing* do ceratocone.

### 3.6 Processamento e Análise de Dados

Os dados foram digitados com dupla entrada no software EPI-INFO versão 6.04d.

Para verificar possíveis diferenças entre os momentos do tratamento utilizou-se o teste de Wilcoxon. O teste foi aplicado com 95% de confiança. Todas as análises foram realizadas no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows, versão 13.0.

## **RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Artigo Original

#### CROSSLINKING DO COLÁGENO CORNEANO EM PACIENTES COM CERATOCONE: RESULTADOS PRELIMINARES

#### CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING IN PATIENTS WITH KERATOCONUS: PRELIMINARY RESULTS

JOÃO LUIS VILAÇA TORRES PINTO

Pós-graduando do mestrado em Patologia/CCS/UFPE

Médico diretor da clinica REAL VISÃO no Real Hospital Português de Português

JOÃO PESSOA DE SOUZA FILHO

Professor adjunto de Oftalmologia do departamento de cirurgia da Universidade Federal da Paraíba ,Paraíba , Brasil

NICODEMOS TELES PONTES FILHO

Professor titular do departamento de Patologia CCS/UFPE, Pernambuco (PE), Brasil

ROBERTO JOSÉ VIEIRA DE MELLO

Doutor, Professor associado do departamento de Patologia CCS/UFPE, Pernambuco, Brasil

HILTON JUSTINO DA SILVA

Doutor, Professor do programa de Pós-graduação em Patologia do CCS/UFPE, Pernambuco, Brasil

EMIDIO CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE

Estatístico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira –IMIP , Pernambuco , Brasil

**Instituição onde o trabalho foi realizado:** Real Hospital Português de Pernambuco e Universidade Federal de Pernambuco

**Autor correspondente :** João Luis Vilaça Torres Pinto

Endereço: Av. Boa Viagem , 178 apto 502 CEP 51011-000 Recife-PE

Endereço profissional: REAL VISÃO- Real Hospital Português de Pernambuco

Fones: (81) 34161630 / 96864500 Fax (81) 34167430

e.mail : [jluisvilaca@hotmail.com](mailto:jluisvilaca@hotmail.com)

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar os resultados obtidos de pacientes com ceratocone submetidos ao tratamento do crosslinking do colágeno corneano.

**Métodos:** Vinte e quatro olhos de 24 pacientes (13 mulheres e 11 homens) com ceratocone em evolução foram submetidos à técnica do crosslinking do colágeno corneano utilizando parâmetros reprodutíveis de concentração de riboflavina a 0,1% em gotas e exposição de luz ultravioleta (370 nm). Os pacientes foram acompanhados mensalmente durante seis meses e avaliados as variações ceratométricas, paquimétricas, equivalente esférico e melhor acuidade visual.

**Resultados:** Observa-se uma melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nas médias da ceratometria máxima e média, acuidade visual corrigida e equivalente esférico. Houve confirmação do aplanamento corneano a ceratometria média reduziu em média 1,3 dioptrias ( $p < 0,01$ ). A média da acuidade visual corrigida melhorou de 0,38 logMAR (20/50) para 0,22 logMAR (20/30) no final dos 6 meses. A média do equivalente esférico -4,05 dioptrias antes do tratamento evoluiu com melhora para -2,39 dioptrias após 6 meses.

**Conclusão:** O tratamento do crosslinking mostrou resultados significativamente positivos nos pacientes tratados principalmente nos pacientes portadores de ceratocone grau I dos quais foram a maioria.

**Descritores:** Colágeno/efeitos de radiação; Raios ultravioleta; Ceratocone/metabolismo; Colágeno/efeitos de radiação; Agentes fotossensibilizantes/uso terapêutico.

## Abstract

**Purpose:** To evaluate the results of keratoconus patients undergoing treatment of corneal collagen crosslinking.

**Methods:** Twenty-four ollhos of 24 patients (13 women and 11 men) with keratoconus underwent evolution technique corneal collagen crosslinking parameters using reproducible concentration of 0.1% riboflavin drops and exposure to ultraviolet light (370 nm). Patients were followed monthly for six months and assessed changes keratometric, pachymetry, spherical equivalent and best corrected visual acuity.

**Results:** We observed a statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) in the mean maximum and mean keratometry, visual acuity and equivalent esférico. Houve confirmation of corneal flattening the corneal curvature decreased from an average of 1.3 diopters ( $P < 0.01$ ). The mean visual acuity improved from 0.38 logMAR (20/50) to 0.22 logMAR (20/30) at the end of 6 months.). The mean spherical equivalent of -4.05 diopters before treatment improvement was to -2.39 diopters after 6 months.

**Conclusion:** The treatment of crosslinking results showed significantly positive tracks in patients treated primarily in patients with keratoconus grade of which were the majority.

**Keywords:** Collagen / radiation effects, Ultraviolet rays; Keratoconus/metabolism; Collagen / radiation effects; Photosensitizing Agents / therapeutic use.

## Introdução

O ceratocone é uma doença comum (prevalência em torno de 50 para 100.000), definido como uma ectasia localizada na face anterior e/ou posterior da córnea, na qual a córnea central ou paracentral sofre um afinamento e uma protuberância progressiva, portanto a córnea adquire uma forma de cone, segundo Maguire e Bourne (1989).

O ceratocone é uma doença progressiva, de evolução lenta, e seu tratamento depende da gravidade da doença. No ceratocone grau I / II, as queixas visuais podem ser contornadas com óculos ou lentes de contato gás-permeáveis. No ceratocone mais avançado grau III/IV, o tratamento conservador (óculos, lentes de contato) não é eficaz na melhora da acuidade visual, sendo indicado o implante de anel intraestromal (anel de Ferrara) ou a ceratoplastia penetrante (transplante de córnea) que são tratamentos cirúrgico invasivos.

O “cross-linking” (C3) do colágeno corneano com a riboflavina (vitamina B2) “C3-Riboflavina” é uma técnica inovadora no tratamento de pacientes com ceratocone. A idéia original foi pesquisada pelo Dr. Theo Seiler, MD, PhD (Zurique - Suíça), que popularizou o uso de riboflavina e UVA para o enrijecimento do tecido corneano. O novo tratamento aumentou em 328,9% a rigidez em córneas humanas.

A aplicação de riboflavina na córnea com penetração de aproximada 200µm e a irradiação das moléculas de riboflavina por meio da UVA, fazem com que ocorra uma perda do equilíbrio interno das moléculas de riboflavina, produzindo a liberação de radicais livres de oxigênio (WOLLENSAK *et al*, 2003).

Segundo Spoerl, a molécula de riboflavina torna-se instável e somente estabilizará novamente quando ocorrer uma ligação entre duas fibrilas de colágeno. Um “crossed bridged” é criada entre as fibrilas de colágeno (por isso o termo: “cross-linking”) produzindo uma maior rigidez do tecido da córnea.

## Métodos

Inicialmente este trabalho foi apresentado à comissão de ética da Universidade Federal de Pernambuco sendo aprovado para estudos em córneas humanas de pacientes vivos. Foram avaliados os critérios de exclusão e inclusão dos voluntários da pesquisa assim como o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram avaliados 62 pacientes no Real Hospital Português de Pernambuco. Destes foram selecionados para o estudo 24 olhos de 24 pacientes com ceratocone Grau I e II (classificação de Cunha/Krumeich) em fase de progressão confirmados pelos exames dos últimos 3 anos trazidos pelos pacientes. Destes pacientes foram selecionados o olho de pior visão. A faixa etária encontrava-se entre 15 e 40 anos de idade, 13 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade média das mulheres foi 24,08 anos e dos homens de 21,27 anos. A média geral foi de 22,79 anos. Quanto ao grau de ceratocone, 16 pacientes apresentavam ceratocone grau I e os outros 8 pacientes eram portadores de ceratocone grau II.

Foram submetidos inicialmente a uma consulta oftalmológica e exames complementares como acuidade visual com e sem correção., exame biomicroscópico (exame na lâmpada de fenda), tonometria, fundoscopia e realização do exame Orbscan II (Baush & Lomb), onde foram analisados os mapas ceratométrico, paquimétrico e mapas de elevação anterior e posterior da córnea. Foram excluídos os pacientes com paquimetria central mínima de 400um e córneas com mapas ceratométricos com curvatura média acima de 52,0D (dioptrias), excluindo olhos com ceratocone com graus III/ IV. Os pacientes eram reavaliados mensalmente durante 6 meses.

O tratamento consistiu na assepsia da região periocular com Povidine® e instilação de gotas de colírios anestésicos com Proximetacaína 0.5%.

Desepitelização manual com material de PRK até 8mm utilizando microscópio cirúrgico para realização do procedimento. Instilação de solução de Riboflavina a 0.1 % da Ophthalmos<sup>®</sup>, repetidamente (a cada 5 minutos) durante 30 minutos. Em seguida foi realizado irradiação de toda a córnea com luz de 365 nm, na potência de 3mW/cm<sup>2</sup> por 30 minutos (fig. 1). O aparelho usado no tratamento do Cross-linking foi da marca OPTO (fabricação nacional) o Xlink Corneal Crosslinking System. Ao final do tratamento, foi adaptada uma lente de contato terapêutica após instilação de 1 gota de ceterolaco de trometamina 0,4% (Acular<sup>®</sup>) e 1 gota de colírio antibiótico, moxifloxacino (Vigamox<sup>®</sup>). Foi prescrito analgésico via oral: paracetamol 750 mg 8/8 horas por 3 dias, e colírios: etabonato de loteprednol (Lotepronol<sup>®</sup>), ceterolaco de trometamina 0,4% (Acular<sup>®</sup>) - 1gt 6/6h por 10 dias; moxifloxacino(Vigamox<sup>®</sup>) 1gt 6/6h por 5 dias, Carboximetilcelulose 0,5% (Fresh Tears<sup>®</sup>) uso com frequência liberada.

Ao final do tratamento, os pacientes foram avaliados nos primeiros dias até total repitelização corneana e retirada da lente de contato. Foram realizadas revisões mensais até o sexto mês. Nestas avaliações mensais foram examinados: acuidade visual sem e com correção, biomicroscopia da córnea, e ORBSCAN, a fim de detectar se houve ou não regressão ou *freezing* do ceratocone.

Houve presença de “haze” (opacidade corneana) central em grande parte dos pacientes, todos tendo clareado nos dois primeiros meses (fig.2).

## Resultados

Para verificar possíveis diferenças entre os momentos do tratamento, utilizou-se o teste de Wilcoxon. O teste foi aplicado com 95% de confiança. Todas as análises foram realizadas no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows, versão 13.0. Observamos que a ceratometria máxima não apresentou variações significantes nos 3 primeiros meses, o que não aconteceu nos últimos 3 meses do estudo com regressão progressiva até o sexto mês (Tabela 1). A média da acuidade visual corrigida com óculos (AVCC) antes do tratamento foi de 0.38 logMAR ou 20/50 (escala de Snellen) com desvio padrão de  $\pm 0,172$ . A média da acuidade visual corrigida com óculos (AVCC) no final do tratamento foi de 0.22 logMAR (20/30) com desvio padrão de  $\pm 0,153$  (Tabela 2). A média do equivalente esférico antes do tratamento era de -4.05 dioptrias com desvio padrão de  $\pm 2,030$ . No final do trabalho (após 6 meses) houve uma regressão média do equivalente esférico para -2,39 dioptrias com desvio padrão de  $\pm 1,75$  (Tabela 3). As alterações paquimétricas (espessura) também foram significantes na avaliação com média de espessura antes do tratamento de 419,29 micras (DP  $\pm 63,542$ ) e 308,75 micras 6 meses após o tratamento (DP  $\pm 93,577$ ). Todos os valores subsequentes de curvatura média e acuidade visual apresentaram diferença significativa nos casos de ceratocone grau I, onde os resultados foram mais expressivos. É necessário levar em conta que neste trabalho o número de pacientes com ceratocone grau I foi o dobro (16) em relação aos pacientes com ceratocone grau II (8).

## **Discussão**

Esta pesquisa expressa o interesse de entender melhor as alterações biomecânicas e histológicas da córnea tratadas com o cross-linking do colágeno corneano em pacientes portadores de ceratocone grau 1 e 2 (classificação de CUNHA, 2002) e em fase de evolução.

O tratamento do ceratocone realizado através da técnica do cross-linking do colágeno induziu o entrecruzamento das fibras de colágeno criando novas ligações resultando numa maior rigidez da córnea e redução de sua curvatura . Estas alterações histológicas da córnea, especificamente no tecido colágeno puderam ser confirmadas pelos resultados obtidos na pesquisa onde na avaliação dos pacientes tratados observamos, através do exame ORBSCAN, uma diminuição da paquimetria corneana pela compactação do tecido colágeno e uma diminuição da ceratometria (maior aplanamento da córnea). Os resultados esperados na pesquisa foram satisfatórios onde, na maioria dos casos, houve uma redução do ceratocone e melhora da acuidade visual corrigida (AVCC), além da redução do equivalente esférico, isto é, diminuição do grau do paciente.

Obervamos neste trabalho que da amostra constituída de 24 olhos com ceratocone Grau I e II (classificação de Cunha/Krumeich), 13 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade média das mulheres era de 24,08 anos e dos homens de 21,27 anos. A média geral de idade foi de 22,79 anos. Quanto ao grau de ceratocone, 16 pacientes apresentavam ceratocone grau I e os outros 8 pacientes eram portadores de ceratocone grau II. A média de acuidade visual dos pacientes submetidos ao tratamento foi de 20/50 na escala de Snellen ou 0.38 LogMAR, o que era de se esperar uma vez que a amostra escolhida para o tratamento apresentava ceratocone não avançado com grau I ou II cuja acuidade visual seria igual ou melhor que 20/50 segundo a classificação de CUNHA,2002.

Estudos realizados por Wollensak e colaboradores (2003) foi observado uma interrupção da progressão da doença em todos os pacientes tratados, além disso, ocorreu uma redução de duas dioptrias ceratométricas máxima em 70% dos casos. . A acuidade visual medida após a melhor correção apresentou ganho médio de 1,26 linhas, com redução de  $1,14 \pm 2.18$  dioptrias de equivalente esférico.

Estudo retrospectivo feito em Desdren, na Alemanha, com follow-up máximo de 6 anos, avaliou a refração, a melhor acuidade visual com correção, topografia corneana e espessura corneana. Os resultados ceratométricos revelaram uma diminuição de 2.68 dioptrias(D) no primeiro ano, 2.21 dioptrias(D) no segundo ano e 4.84 dioptrias(D) no terceiro ano. A avaliação da melhor acuidade visual corrigida melhorou significativamente (melhor ou igual a 1 linha) em 53% de 142 olhos no primeiro ano (RAISKUP-WOLF *et al*, 2008).

No nosso estudo, foram avaliados refração, melhor acuidade visual corrigida com óculos, topografia corneana, equivalente esférico e espessura corneana. Quanto à ceratometria  $K_{máx}$  (curvatura corneana máxima), a média era de 50,01 D e após 6 meses a ceratometria  $K_{máx}$  reduziu para 48,53 D, uma redução de 1,48 dioptrias (D) em 6 meses de tratamento. A avaliação da acuidade visual corrigida avaliada em logMAR antes do tratamento era de 0.38 ou 20/50 na escala de Snellen e após 6 meses do tratamento reduziu para uma média de 0.22 logMAR ou 20/30 (escala de Snellen), com melhora de 2 linhas de visão na maioria dos casos tratados. Quanto ao equivalente esférico, também observamos resultados satisfatórios com redução média do equivalente esférico de 1.66 dioptrias (D).

Vale salientar, portanto, que os resultados positivos obtidos neste trabalho não divergem dos trabalhos realizados inicialmente pelo grupo de Dresden, ressaltando que no nosso trabalho a amostra era pequena (24 olhos) e o acompanhamento de menor tempo (6 meses).

## **Conclusões**

A técnica do crosslinking revelou ser um método bastante eficiente, seguro e reprodutível como opção para o tratamento do ceratocone grau I e II em fase de evolução.

O procedimento não apresentou nenhuma intercorrência durante o tratamento ou no acompanhamento por 6 meses, exceto por alguns casos de discreto “haze” (opacidade no estroma corneano) transitório. Observamos uma redução estatisticamente significativa no equivalente esférico e melhora da acuidade visual com correção. Ocorreu também uma redução da ceratometria máxima e média confirmando o aplanamento corneano, salientando que os resultados melhores ocorreram nos pacientes com ceratocone grau I.

**Agradecimentos:**

Os autores são gratos a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, e em especial:

- Ao grupo médico da OFTALMOLASER pela aquisição do aparelho do crosslinking e permitir realizar o tratamento nesta instituição sem ônus para os pacientes.
  
- À diretoria do REAL VISÃO no Hospital Português de Pernambuco pela permissão de realizar as consultas , revisões e realização gratuita dos exames no aparelho ORBSCAN® e as funcionarias Gilvânia, Sandra, Luana e Elaine que colaboraram no agendamento e atendimento dos pacientes durante os 6 meses de acompanhamento.

## Referências

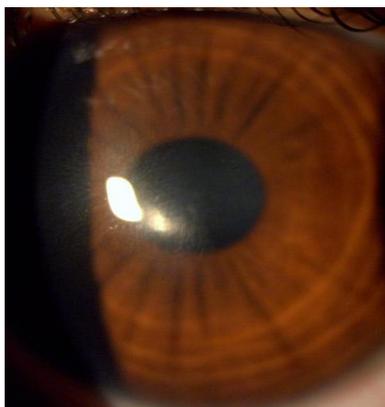
1. Wollensak, G.; Redl, B. Gel Electrophoretic Analysis of Corneal Collagen After Photodynamic Cross-linking Treatment. *Basic Investigation, Cornea*, 2008 April; 27(3):353-356.
2. Wollensak, G.; Iomdina, E.; Dittert, D.; Salamatina, O.; Stoltenburg, G. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA, *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2005 August; 83(4):477-482.
3. Wollensak, G.; Iomdina, E.; Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glyceraldehydes. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Apr; 34(4):651-6.
4. Ahearne M., Yang Y., Then KY., Liu KK.; Non-destructive mechanical characterisation of UVA/riboflavin crosslinked collagen hydrogels. *Br J Ophthalmol*. 2008 Feb; 92(2):268-71.
5. Hafezi F., Kanellopoulos J., Wiltfang R., Seiler T.; Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Dec; 33(12):2035-40. Institute for Refractive and Ophthalmic Surgery, Zurich, Switzerland
6. Kymionis G., Portaliou D.; Corneal crosslinking with riboflavin and UVA for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jul; 33(7):1143-4; author reply 1144. Comment on: *J Cataract Refract Surg*. 2006 May; 32(5):837-45.
7. Wollensak G., Aurich H, Pham DT, Wierbelauer C.; Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Mar; 33(3):516-21. Comment in: *J Cataract Refract Surg*. 2007 Sep; 33(9):1503.
8. Wollensak G., Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug; 17(4):356-60. Department of Ophthalmology, Universitätsklinikum CGC, Dresden, Germany.

9. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T.; Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004 Jul;29(1):35-40.
10. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T.; Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004 Jul;23(5):503-7. Comment in: *Cornea.* 2004 Jul;23(5):432.
11. Wollensak G., Spoerl E., Reber F., Seiler T.; Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye.* 2004 Jul; 18(7):718-22.
12. Doillon CJ, Watsky MA, Hakim M, Wang J, Munger R, Laycick N, Osborne R, Griffith M.; A collagen-based scaffold for a tissue engineered human cornea: physical and physiological properties. *Int J Artif Organs.* 2003 Aug;26(8):764-73.
13. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T.; Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003 May; 135 (5):620-7.
14. Hadley J, Malik N, Meek K.; Collagen as a model system to investigate the use of aspirin as an inhibitor of protein glycation and crosslinking. *Micron.* 2001 Apr; 32 (3):307-15.
15. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R.; Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Sep 25; 214 (3):793-7.
16. Raispuk-Wolf, F.; Hoyer, A.; Spoerl E.; Pillunat, L.; Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in Keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34: 796 - 801.
17. Belfort Jr. Rubens, Kara-José Newton. *Córnea clínica-cirúrgica.* 1a ed. São Paulo. Editora Roca; 1997. Ps 6-8.
18. Grayson M. *Grayson's Diseases of the cornea .* 2a ed. Mosby Year Book; 1991 ps. 14.
19. Kauffman H . *The cornea.* 2a ed. Ed. Butterworth; 1997 ps. 34.

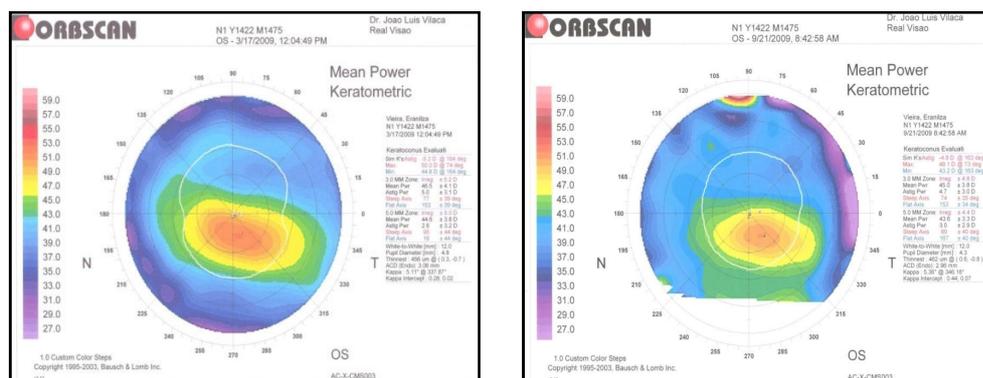
20. Geerling, G. R. ; Duncker, G.J., Krumeich, J.; Melles, G.R. Lamellar keratoplasty . Back to the future ? *Ophthalmologie*, 2005 v. 102 (12) p. 1140-1148.
21. Miranda, D.; Campos, M. Ceratocone. *Rev. Brasileira Oftalmologia*. V 63(9-10) p. 502-512, 2004.
22. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. *A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus*. *Am J Ophthalmol*. 1986 Mar 15;101(3):267-73.
23. Neto L., Quintino A., Tabosa A., Peres R. Avaliação do uso de lentes de contato no ceratocone : [Rev. bras. oftalmol](#);60(5):364-368, maio2001.
24. Campos, Godinho C.; Saly M.; Ghanem, C. Lentes de contacto: adaptação em ceratocone com lentes fluorocarbonadas de dupla curva Fonte: [An. oftalmol](#);10(1):63-6, 1991.
25. Ghanem V., Larinho C. Ceratocone correlação entre grau evolutivo e padrão topográfico com o tipo de lente de contato adaptada. *Arq. Brasil. Oftalmologia* , 2003 os 129-35.
26. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.



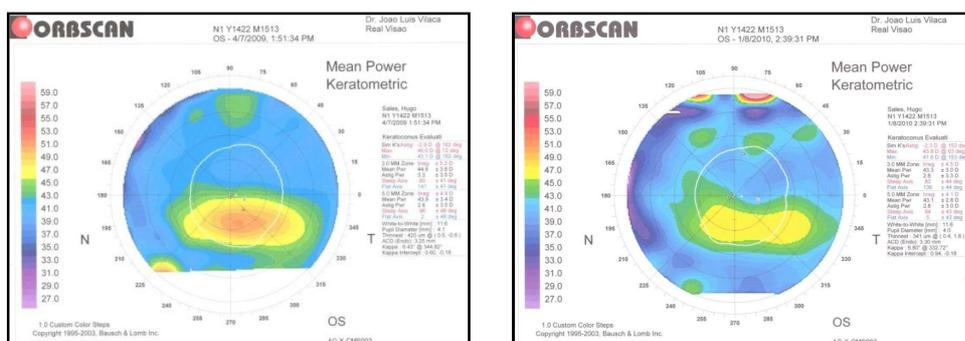
**Fig.1** Aplicação de radiação ultra-violeta com aparelho da OPTO X-Link, com intervalo de 5 minutos durante 30 minutos.



**Fig. 2** Paciente tratado com presença de haze( opacidade corneana) pós-tratamento.



**FIGURA 3.** Paciente com ceratometria máxima de 50,0 dioptrias antes do tratamento (esquerda) e com 48.1 dioptrias 6 meses após o tratamento (direita).



**FIGURA 4 :** Paciente com curvatura máxima de 46.0 dioptrias antes do tratamento (esquerda) e com curvatura máxima de 43.8 dioptrias após o tratamento (direita).

**Tabela 1:** Comparação das ceratometrias máxima, mínima e média antes e durante os 6 meses de acompanhamento

<b>Variáveis</b>	<b>Média ± Desvio Padrão</b>	<b>p-valor (*)</b>
K.MÁX 0	50,25 ± 3,134	-
K.MÁX 1	50,01 ± 3,291	0,530
K.MÁX 2	50,33 ± 3,299	0,819
K.MÁX 3	50,04 ± 3,395	0,432
K.MÁX 4	49,57 ± 3,324	0,047
K.MÁX 5	49,04 ± 3,255	0,023
K.MÁX 6	48,53 ± 3,223	0,007
K.MÍN 0	44,69 ± 2,627	-
K.MÍN 1	44,61 ± 2,611	0,675
K.MÍN 2	44,95 ± 2,840	0,338
K.MÍN 3	44,67 ± 2,764	0,589
K.MÍN 4	44,37 ± 2,708	0,577
K.MÍN 5	44,01 ± 2,743	0,171
K.MÍN 6	43,55 ± 2,518	0,009
K.MÉDIA 0	47,48 ± 2,643	-
K.MÉDIA 1	47,30 ± 2,723	0,554
K.MÉDIA 2	47,62 ± 2,841	0,833
K.MÉDIA 3	47,33 ± 2,826	0,543
K.MÉDIA 4	46,94 ± 2,784	0,097
K.MÉDIA 5	46,48 ± 2,771	0,013
K.MÉDIA 6	46,00 ± 2,595	0,002

(\*) Teste de Wilcoxon

KMÁX( curvatura máxima) KMÍN ( curvatura mínima ) KMÉDIA ( curvatura média )

**Tabela 2:** Comparação da acuidade visual com correção antes e nos 6 primeiros meses de acompanhamento

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>± Desvio Padrão</b>	<b>p-valor (*)</b>
AVCC 0	0,38	± 0,172	-
AVCC 1 mês	0,30	± 0,170	0,013
AVCC 2 meses	0,26	± 0,173	< 0,001
AVCC 3 meses	0,22	± 0,136	< 0,001
AVCC 4 meses	0,22	± 0,149	< 0,001
AVCC 5 meses	0,22	± 0,153	< 0,001
AVCC 6 meses	0,20	± 0,157	< 0,001

(\*) Teste de Wilcoxon

AVCC ( acuidade visual com correção ) em logMAR

**Tabela 3:** Comparação das variações do equivalente esférico em dioptrias antes e durante os 6 primeiros meses de acompanhamento

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>± Desvio Padrão</b>	<b>p-valor (*)</b>
E.ESF 0	-4,03	± 2,067	-
E.ESF 1	-4,05	± 2,030	0,317
E.ESF 2	-3,22	± 1,468	0,015
E.ESF 3	-3,09	± 1,718	0,002
E.ESF 4	-2,98	± 1,839	0,001
E.ESF 5	-2,79	± 2,321	0,001
E.ESF 6	-2,39	± 1,750	< 0,001

(\*) Teste de Wilcoxon

E. ESF ( equivalente esférico )

**Tabela 4.** Variações da paquimetria (espessura) corneana mínima (ponto mais fino da córnea) durante o acompanhamento nos 6 primeiros meses do procedimento.

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>±</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>p-valor (*)</b>
THINNEST 1 mês	419,29	±	63,542	-
THINNEST 2 meses	357,33	±	56,074	< 0,001
THINNEST 3 meses	363,88	±	55,867	< 0,001
THINNEST 4 meses	359,00	±	72,945	< 0,001
THINNEST 5 meses	343,17	±	59,875	< 0,001
THINNEST 6 meses	308,75	±	93,577	< 0,001

(\*) Teste de Wilcoxon

THINNEST ( ponto mais fino da córnea )

**Tabela 5:** Comparação da curvatura média (Kmédia) e acuidade visual corrigida ( AVCC ) antes e após 6 meses do tratamento entre os grupos de ceratocone grau I e grau II

Variáveis	Momento		p-valor (*)
	Inicial Média ± DP	Final Média ± DP	
<b>K.MÉDIA</b>			
Ceratocone grau I	46,65 ± 1,834	44,74 ± 1,775	0,004
Ceratocone grau II	49,47 ± 3,352	49,06 ± 1,402	0,237
<b>AVCC</b>			
Ceratocone grau I	0,36 ± 0,165	0,18 ± 0,111	< 0,001
Ceratocone grau II	0,42 ± 0,198	0,30 ± 0,211	0,026

(\*) Teste de Wilcoxon

KMÉDIA ( curvatura média ) AVCC ( acuidade visual com correção )

### Observações da Estatística

- Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2003;
- Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança;
- Teste de Pareado: Wilcoxon (Não Normal);

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa expressa o interesse de entender melhor as alterações biomecânicas e histológicas da córnea tratadas com o cross-linking do colágeno corneano em pacientes portadores de ceratocone grau 1 e 2 (classificação de CUNHA, 2002) e em fase de evolução.

O tratamento do ceratocone realizado através da técnica do cross-linking do colágeno induziu o entrecruzamento das fibras de colágeno criando novas ligações resultando numa maior rigidez da córnea e redução de sua curvatura. Estas alterações histológicas da córnea, especificamente no tecido colágeno puderam ser confirmadas pelos resultados obtidos na pesquisa onde na avaliação dos pacientes tratados observamos através do exame ORBSCAN uma diminuição da paquimetria corneana pela compactação do tecido colágeno e uma diminuição da ceratometria (maior aplanamento da córnea). Os resultados esperados na pesquisa foram satisfatórios onde na maioria dos casos houve uma redução do ceratocone e melhora da acuidade visual corrigida (AVCC) além da redução do equivalente esférico, isto é, diminuição do grau do paciente.

Observamos neste trabalho que a amostra constituída de 24 olhos com ceratocone Grau I e II (classificação de Cunha/Krumeich), 13 eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino. A idade média das mulheres foi 24,08 anos e dos homens de 21,27 anos. A média geral de idade foi de 22,79 anos. Quanto ao grau de ceratocone, 16 pacientes apresentavam ceratocone grau I e os outros 8 pacientes eram portadores de ceratocone grau II. A média de acuidade visual dos pacientes submetidos ao tratamento foi de 20/50 na escala de Snellen ou 0.38 LogMAR (anexo 5) o que era de se esperar uma vez que a amostra escolhida para o tratamento apresentavam ceratocone não avançado com grau I ou II cuja acuidade visual seria igual ou melhor que 20/50 segundo a classificação de CUNHA, 2002).

Comparando os estudos de Desdren na Alemanha onde um estudo retrospectivo com follow-up máximo de 6 anos, sendo avaliadas a refração, a melhor acuidade visual com correção, topografia corneana, espessura corneana. Os resultados ceratométricos revelaram uma diminuição de 2.68 dioptrias(D) no primeiro ano, 2.21 dioptrias(D) no segundo ano e 4.84 dioptrias(D) no terceiro ano. A avaliação da melhor acuidade visual corrigida melhorou significativamente (melhor ou igual a 1 linha) em 53% de 142 olhos no primeiro ano (RAISKUP-WOLF *et al*, 2008). No nosso estudo, foram avaliados a refração (grau do paciente), a melhor acuidade visual corrigida com óculos, a topografia corneana, o equivalente esférico e a espessura corneana.

Quanto a ceratometria  $K_{\text{máx}}$  ( curvatura corneana máxima ) a média era de 50,01 D e após 6 meses a ceratometria  $K_{\text{máx}}$  reduziu para 48,53 D, uma redução de 1,48 dioptrias (D) em 6 meses de tratamento comparados com os estudos de Dresden na Alemanha que houve uma redução de 2,68 com 12 meses. A avaliação da acuidade visual corrigida avaliadas em logMAR antes do tratamento era de 0.38 ou 20/50 na escala de Snellen e após 6 meses do tratamento reduziu para uma média de 0.22 logMAR ou 20/30 (escala de Snellen ),com melhora de 2 linhas de visão na maioria dos casos tratados. Quanto ao equivalente esférico também observamos resultados satisfatórios com redução média do equivalente esférico de 1.66 dioptrias (D).

Vale salientar portanto que os resultados positivos obtidos neste trabalho não divergem dos trabalhos realizados inicialmente pelo grupo de Dresden ( Alemanha ), ressaltando que no nosso trabalho a amostra era pequena ( 24 olhos ) e o acompanhamento de 6 meses.



## 8 APÊNDICE

### Considerações éticas

O último trabalho publicado pelo *Jornal of Cataract and Refractive Surgery*, 2008 ratifica as vantagens e resultados a longo tempo com o tratamento com cross-linking para o ceratocone, *Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in Keratoconus: Long-term results* (RAISPUK-WOLF, F *et al*).

O mesmo trabalho afirma que a radiação ultravioleta emitida pelo aparelho não provoca dano no cristalino ou na retina pois 95% da radiação é absorvida pela córnea impregnada de riboflavina, funcionando assim como uma barreira à penetração dos raios UV por trás da córnea.

A desepitelização da córnea (retirada do epitélio com espátula) realizada antes da aplicação do crosslinking trata-se de um procedimento usual realizado pelo pesquisador uma vez que o pesquisador é cirurgião refrativo (cirurgia para correção de grau) e a desepitelização da córnea é realizada no procedimento refrativo chamado PRK.

Os pacientes submetidos ao tratamento do crosslinking foram selecionados avaliando rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão.

O aparelho utilizado na pesquisa é da marca OPTO, de fabricação nacional, Xlink Corneal Crosslinking System, aprovado pela ANVISA, registro número 25352.338380/2008-59.

ANEXO 1 : TERMO DE ORIENTAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Mestrado em Patologia

**TERMO DE ORIENTAÇÃO**

Eu NICODEMOS TELES DE PONTES FILHO membro do corpo docente do Colegiado do Mestrado em Patologia, concordo em orientar o aluno JOÃO LUIS VILÇA TORRES PINTO no desenvolvimento do seu trabalho de dissertação, comprometendo-me a supervisionar o trabalho do mesmo em todas as fases de elaboração da dissertação, definir o momento adequado para o aluno submeter a dissertação à pré-banca e assessorá-lo nas modificações sugeridas; assessorando-o nas correções finais sugeridas pela banca examinadora e fazendo-o cumprir o prazo pré-determinado para entrega da versão final da dissertação, garantindo também o envio para publicação de pelo menos um artigo em periódico indexado em banco de dados nacional ou internacional e apresentação em congresso.

Comprometo-me ainda a comunicar através de justificativa por escrito ao Colegiado do Curso, em qualquer época, a solicitação de substituição, caso seja do meu interesse ou do aluno.

Recife 30/06/2008

Data

N. Teles de P. Filho  
Assinatura  
NICODEMOS TELES DE PONTES FILHO  
PROF. TITULAR  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
LIKA  
UPPE

**ANEXO 2 : CERTIFICADO DE APROVAÇÃO COMITE ETICA**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 234/2008 - CEP/CCS

Recife, 08 de agosto de 2008

Registro do SISNEP FR – 204709

CAAE – 0198.0.172.000-08

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 204/08

**Título: "Avaliação do índice de progressão paquimétrica no tratamento com cross-linking do colágeno corneano"**

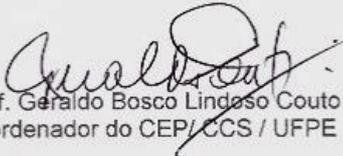
Pesquisador Responsável: João Luis Vilaça Torres Pinto

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 06 de agosto de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (30/05/2009)

Atenciosamente

  
Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao  
Mestrando João Luis Vilaça Torres Pinto  
Programa de Pós-Graduação em Patologia – CCS/UFPE

**ANEXO 3 :FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO  
SERES HUMANOS**



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 204709	
Projeto de Pesquisa AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE PROGRESSÃO PAQUIMÉTRICA NO TRATAMENTO COM CROSS-LINKING DO COLÁGENO CORNEANO					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Terap.			Grupo Grupo III	Nível Terapêutico	
Área(s) Temática(s) Especial(es)			Fase Não se Aplica		
Unitermos Ceratocone, cross-linking, colágeno, Índice de progressão paquimétrico					
<b>Sujeitos na Pesquisa</b>					
Nº de Sujeitos no Centro 10	Total Brasil 10	Nº de Sujeitos Total 10	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NAO	Wash-out NAO	Sem Tratamento Específico NAO	Banco de Materiais Biológicos NAO	
<b>Pesquisador Responsável</b>					
Pesquisador Responsável João Luis Vilaça Torres Pinto		CPF 432.151.814-87	Identidade 2292848-SSP-PE		
Área de Especialização OPTALMOLOGISTA		Maior Titulação MÉDICO	Nacionalidade BRASILEIRO		
Endereço AV. BOA VIAGEM, 178 APTO 502		Bairro BOA VIAGEM	Cidade RECIFE - PE		
Código Postal 51011-000	Telefone (81)34161630 / (81)99273009	Fax (81)34161630	Email juisvilaça@hotmail.com		
<b>Termo de Compromisso</b>					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 03/09/2009			Assinatura		
<b>Instituição Onde Será Realizado</b>					
Nome Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE		CNPJ 24.134.488/0001-08	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Mestrado em Patologia		Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO		
Endereço Av. Prof. Moraes Rego, s/n		Bairro Cidade Universitária	Cidade Recife - PE		
Código Postal 50670-901	Telefone 81 21268588	Fax 81 21268588	Email cepccs@ufpe.br		
<b>Termo de Compromisso</b>					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: SILVIA REGINA A. DE MORAES			Assinatura		
Data: 03/09/2009					

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 03/09/2009. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

⏪ Voltar

IMPRIMIR

**ANEXO 4 : TERMO DE ANUÊNCIA**



## TERMO DE ANUÊNCIA

Declaro que para fins da pesquisa "AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE PROGRESSÃO PAQUIMÉTRICA NO TRATAMENTO COM *CROSS-LINKING* DO COLÁGENO CORNEANO" para o mestrado de Patologia da UFPE, cujo responsável pelo mesmo é o pesquisador doutor João Luis Vilaça Torres Pinto, a autorização para realizar todos os exames complementares como o ORBSCAN, Paquimetria, Ceratoscopia Computadorizada, Microscopia Especular. Os exames complementares e as consultas com avaliações periódicas no consultório, assim como também o tratamento do crosslinking com uso de riboflavina( vitamina B2) e raio ultravioleta, serão autorizados para serem realizados nas instalações do Real Visão no Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco no endereço Avenida Agamenon Magalhães No 4760. Derby, Recife PE CEP 52010-902, 7º Andar Edifício Garagem.

Recife, 03 de Julho de 2008.

*Fernando Cunha*

**Fernando Jose Melo da Cunha**  
Diretor Médico Real Visão

**Fernando Cunha**  
Oftalmologista  
CRM 9085  
CPF 351.998.364-72

*Ana Cristina Lopes Amaral*

**Ana Cristina Lopes Amaral**  
Diretora Médica do Real Visão

**Ana Cristina Amaral**  
Oftalmologista  
CRM 9148  
CPF 624.227.154-20



**ANEXO 5 : TERMO DE CONSENTIMENTO DE LIVRE E  
ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO DE LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DA PESQUISA :** AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE PROGRESSÃO PAQUIMÉTRICA NO TRATAMENTO COM *CROSS-LINKING* DO COLÁGENO CORNEANO  
**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** DR. JOÃO LUIS VILAÇA TORRES PINTO

**TELEFONE PARA CONTATO:** (81)34161630 (81)99273009

**PESQUISADORES PARTICIPANTES:**

**ORIENTADOR:** PROF. DR. NICODEMOS TELES PONTES FILHO, Prof. Titular do Departamento de Patologia – Centro de Ciências da Saúde - UFPE

**CO-ORIENTADOR:** PROF. DR. JOÃO PESSOA DE S. FILHO, Prof. Do Departamento de Patologia Ocular – UFPE

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, estado civil \_\_\_\_\_, idade \_\_\_\_\_ anos, residente na \_\_\_\_\_, n° \_\_\_\_\_, bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_, telefone \_\_\_\_\_.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. Estou sendo convidado espontaneamente para participar desta pesquisa científica que tem por finalidade experimentar uma nova forma de tratamento da doença que sou portador, e que já é aceito em outros países;
2. Estou devidamente informado que minha doença é chamada CERATOCONE EM FASE DE EVOLUÇÃO que compromete a região do(s) meu(s) olho (s) chamada córnea deixando-a mais curvada, sendo este o motivo do embaçamento progressivo da minha visão;
3. O tratamento, chamado "cross-linking" do colágeno corneano, tem como benefício e finalidade tentar o endurecimento da córnea para que a mesma reduza sua curvatura e desta forma melhore a minha visão;
4. O tratamento proposto não é para curar a doença, tendo como finalidade impedir que a mesma avance prejudicando mais a visão, ou, ainda a necessidade de fazer um transplante de córnea no futuro;
5. O tratamento é feito em etapas, primeiro será colocado no(s) meu(s) olho(s) 01 gota(s) de um colírio contendo uma substância chamada roboflavina (VITAMINA B2) por 30 minutos a cada 2 minutos, e depois, em uma sala de cirurgia, terei meu(s) olho(s) anestesiado(s) e após a raspagem do epitélio, uma "peleziha" que cobre a córnea, serei submetido(a) a uma exposição de radiação ultravioleta durante 30 minutos;
6. Os raros, porém possíveis riscos e desconfortos transitórios provocados pelo tratamento são: dor no(s) olhos(s), dificuldade de ver em local muito iluminado (fotofobia), vista embaçada, ressecamento da córnea com ardor e/ou queimor;

7. Os procedimentos aos quais serei submetido não provocarão danos morais, físicos, não atentem contra minha religião e que não terei nenhuma despesa, isto é, será gratuito;
8. Poderei deixar de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo da continuidade do meu tratamento atual;
9. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser obrigatoriamente informado dos resultados dessa pesquisa;
10. Qualquer dúvida ou solicitação de outros esclarecimentos, poderei entrar em contato com a equipe científica pelos telefones: (81).34161630 , (81)99273009, ou ainda no endereço Real Visão, no Real Hospital Português.

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar da pesquisa científica do tratamento do “cross-linking” do colágeno corneano , na qualidade de voluntário.

Recife,.....de.....de 20.....

.....  
Assinatura do voluntário

.....  
Assinatura do Pesquisador

TESTEMUNHAS :

NOME:.....ASSINATURA:.....

NOME:.....ASSINATURA:.....

**ANEXO 5 : ESCALA DE SNELLEN E LOGMAR**

<b>20 feet (Snellen)</b>	<b>6 meters Snellen)</b>	<b>Decimal</b>	<b>4 meters</b>	<b>logMAR</b>
20/200	6/60	0.1	4/40	+1.0
20/160	6/48	0.125	4/32	+0.9
20/125	6/38	0.16	4/25	+0.8
20/100	6/30	0.2	4/20	+0.7
20/80	6/24	0.25	4/16	+0.6
20/63	6/19	0.32	4/12.5	+0.5
20/50	6/15	0.4	4/10	+0.4
20/40	6/12	0.5	4/8	+0.3
20/32	6/9.5	0.63	4/6.3	+0.2
20/25	6/7.5	0.8	4/5	+0.1
20/20	6/6	1.0	4/4	+0.0
20/16	6/4.8	1.25	4/3.2	-0.1
20/12.5	6/3.8	1.60	4/2.5	-0.2
20/10	6/3	2.0	4/2	-0.3

### **LogMAR (TABELA DE CONVERSÃO DA ACUIDADE VISUAL )**

Tabela de conversão da escala de Snellen (utilizada no consultório para avaliação da medida da acuidade visual ) para escala de logMAR

**ANEXO 6 : INSTRUÇÕES AOS AUTORES**



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)
- [Envio de manuscritos](#)

ISSN 0034-7280 *versão impressa*

ISSN 1982-8551 *versão online*

### Escopo e política

A **Revista Brasileira de Oftalmologia** (Rev Bras Oftalmol.) - ISSN 0034-7280, publicação científica da Sociedade Brasileira de Oftalmologia, se propõe a divulgar artigos que contribuam para o aperfeiçoamento e o desenvolvimento da prática, da pesquisa e do ensino da Oftalmologia e de especialidades afins. Todos os manuscritos, após aprovação pelos Editores serão avaliados por dois ou três revisores qualificados (peer review), sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários dos revisores serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativa de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores, os manuscritos serão encaminhados para publicação. O manuscrito aceito para publicação passará a ser propriedade da Revista e não poderá ser editado, total ou parcialmente, por qualquer outro meio de divulgação, sem a prévia autorização por escrito emitida pelo Editor Chefe. Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados não cabendo recurso.

Os artigos publicados na **Revista Brasileira de Oftalmologia** seguem os requisitos uniformes proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualizado fevereiro de 2006 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>

### Forma e preparação de manuscritos

A **Revista Brasileira de Oftalmologia** recebe para publicação: Artigos Originais de pesquisa básica, experimentação clínica ou cirúrgica; Divulgação e condutas em casos clínicos de relevante importância; Revisões de temas específicos, Atualizações; Cartas ao editor. O Editoriais serão escritos a convite, apresentando comentários de trabalhos relevantes da própria revista, pesquisas importantes publicadas ou comunicações dos editores de interesse para a especialidade.

Artigos com objetivos comerciais ou propagandísticos serão recusados. Os manuscritos deverão obedecer as seguintes estruturas:

**Artigo Original:** descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Deve ter: **Título, Título em inglês, Resumo**

**estruturado, Descritores; Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.**

**Artigo de Revisão:** Tem como finalidade examinar a bibliografia publicada sobre um determinado assunto fazendo uma avaliação crítica e sistematizada da literatura sobre um determinado tema e apresentar as conclusões importantes, baseadas nessa literatura. Somente serão aceitos para publicação quando solicitado pelos Editores. Deve ter: **Texto, Resumo, Descritores, Título, Título em inglês, Abstract, Keywords e Referências.**

**Artigo de Atualização:** Revisões do estado-da-arte sobre determinado tema, escrito por especialista a convite dos Editores. Deve ter: **Texto, Resumo, Descritores, Título, Título em inglês, Abstract, Keywords e Referências.**

**Relato de Caso:** Deve ser informativo e não deve conter detalhes irrelevantes. Só serão aceitos os relatos de casos clínicos de relevada importância, quer pela raridade como entidade nosológica, quer pela não usual forma de apresentação. Deve ter **Introdução, Descrição objetiva do caso, Discussão, Resumo, Descritores, Título, Título em inglês, Abstract e Keywords e Referências.**

**Cartas ao Editor:** têm por objetivo comentar ou discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Serão publicadas a critério dos Editores, com a respectiva réplica quando pertinente.

#### **Preparo do Manuscrito:**

##### **A) Folha de Rosto deverá conter:**

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre dez e doze palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- Nome completo de cada autor, sem abreviaturas, porém, se o autor já possui um formato utilizado em suas publicações, deve informar à secretaria da revista;
- Indicação do grau acadêmico e/ou função acadêmica e a afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante. Cargos e/ou funções administrativas não deve ser indicadas.
- Indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- Nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- Declaração de inexistência de conflitos de interesse.

##### **B) Segunda folha**

**Resumo e Descritores:** Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusões), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DECS - Descritores em ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> Abaixo do Resumo, indicar, para os Ensaio Clínicos, o número de registro na base de Ensaio Clínicos (<http://clinicaltrials.gov>)\*

**C) Texto**

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito.

Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deverá ser numérica e seqüencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos. As citações no texto deverão ser numeradas seqüencialmente em números arábicos sobrepostos, devendo evitar a citação nominal dos autores.

**Introdução** deve ser breve e conter e explicar os objetivos e o motivo do trabalho.

**Métodos:** deve conter informação suficiente para saber-se o que foi feito e como foi feito. A descrição deve ser clara e suficiente para que outro pesquisador possa reproduzir ou dar continuidade ao estudo. Descrever a metodologia estatística empregada com detalhes suficientes para permitir que qualquer leitor com razoável conhecimento sobre o tema e o acesso aos dados originais possa verificar os resultados apresentados. Evitar o uso de termos imprecisos tais como: aleatório, normal, significativo, importante, aceitável, sem defini-los. Os resultados da pesquisa devem ser relatados neste capítulo em seqüência lógica e de maneira concisa.

Informação sobre o manejo da dor pós-operatório, tanto em humanos como em animais, deve ser relatada no texto (Resolução nº 196/96, do Ministério da Saúde e Normas Internacionais de Proteção aos Animais).

**Resultados:** Sempre que possível devem ser apresentados em Tabelas, Gráficos ou Figuras.

**Discussão:** todos os resultados do trabalho devem ser discutidos e comparados com a literatura pertinente.

**Conclusões:** devem ser baseadas nos resultados obtidos.

**Agradecimentos:** devem ser incluídos colaborações de pessoas, instituições ou agradecimento por apoio financeiro, auxílios técnicos, que mereçam reconhecimento, mas não justificam a inclusão como autor.

**Referências:** devem ser atualizadas contendo, preferencialmente, os trabalhos mais relevantes publicados nos últimos cinco anos, sobre o tema. Não deve conter trabalhos não referidos no texto. Quando pertinente, é recomendável incluir trabalhos publicados na RBO. As referências deverão ser numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá seguir o formato denominado "Vancouver Style", conforme modelos abaixo. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela National Library of Medicine, disponível na "List of Journal Indexed in Index medicus" no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals> Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

**Artigos de Periódicos:**

Dahle N, Werner L, Fry L, Mamalis N. Localized, central optic snowflake degeneration of a polymethyl methacrylate intraocular lens: clinical report with pathological correlation. Arch Ophthalmol. 2006;124(9):1350-3.

Arnarsson A, Sverrisson T, Stefansson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. Am J Ophthalmol. 2006;142(3):419-28.

**Livros:**

Yamane R. Semiologia ocular. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.

**Capítulos de Livro:**

Oréface F, Boratto LM. Biomicroscopia. In: Yamane R. Semiologia ocular. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.

**Dissertações e Teses:**

Cronemberger S. Contribuição para o estudo de alguns aspectos da aniridia [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1990.

**Publicações eletrônicas**

Herzog Neto G, Curi RLN. Características anatômicas das vias lacrimais excretoras nos bloqueios funcionais ou síndrome de Milder. Rev Bras Oftalmol [periódico na Internet]. 2003 [citado 2006 Jul 22];62(1):[cerca de 5p.]. Disponível em: [www.sboportal.org.br](http://www.sboportal.org.br)

**Tabelas e Figuras:** A apresentação desse material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as demais em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais, serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

**Legendas:** Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto.

**Abreviaturas e Siglas:** Devem ser precedidas do nome completo quando citada pela primeira vez no texto. Nas tabelas, figuras devem ser conter seu significado abaixo da tabela.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto deve ser impresso em computador, em espaço duplo, papel branco, no formato 210mm x 297mm ou A4, em páginas separadas e numeradas, com margens de 3cm e com letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). O original deve ser encaminhado em uma via, acompanhado de CD ou disquete 3,5", com versão do manuscrito, com respectivas ilustrações, digitado no programa "Word for Windows 6.0.

A Revista Brasileira de Oftalmologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

\* **Nota importante:** A "**Revista Brasileira de Oftalmologia**" em apôio às políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso somente aceitará para publicação, a partir de 2009, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, disponível no endereço: <http://clinicaltrials.gov> ou no site do Pubmed, no item <ClinicalTrials.gov>. O número de identificação deverá ser registrado abaixo do resumo.