PAULO ELIAS CORREA DANTAS

**ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS DA CÓRNEA EM
PACIENTES COM CÉRATO-CONJUNTIVITE VERNAL**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Medicina

São Paulo

2001

PAULO ELIAS CORREA DANTAS

**ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS DA CÓRNEA EM PACIENTES
COM CÉRATO-CONJUNTIVITE VERNAL**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Medicina

Área de concentração: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

São Paulo

2001

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

© reprodução autorizada pelo autor

Dantas, Paulo Elias Correa

Alterações topográficas da córnea em pacientes com cérato-conjuntivite vernal /

Paulo Elias Correa Dantas – São Paulo, 2001.

Tese(doutorado)-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Área de concentração: Oftalmologia

Orientador: Milton Ruiz Alves

Descritores: 1. DOENÇAS DA CÓRNEA/diagnóstico 2.DOENÇAS DA CÓRNEA/epidemiologia 3. CONJUNTIVITE ALÉRGICA/diagnóstico 4.CONJUNTIVITE ALÉRGICA/epidemiologia 5. CERATOCONE/diagnóstico 6.CERATOCONE/epidemiologia 7.TOPOGRAFIA DA CÓRNEA/estatística e dados numéricos.

USP/FM/SBD-356/01

“A vida é uma viagem, o pensamento é o itinerário.”

(Victor Hugo)

DEDICATÓRIA

À minha esposa, companheira de todas as horas, **Cristina** e às minhas preciosas e amadas filhas **Cláudia** e **Carolina**, dádivas divinas.

Aos meus pais queridos **Einar** e **Elza Dantas** (*in memoriam*), pelo legado de simplicidade, harmonia e sabedoria do caboclo paraense.

Aos meus pais de coração **Lauro** e **Letícia Nishiwaki**, pelos exemplos de honestidade, perseverança e sabedoria oriental.

Às minhas famílias **Dantas** e **Nishiwaki**, laços de amor e convivência, graças a Deus, possíveis no nosso Brasil.

À querida e saudosa irmã **Elzinha Dantas** (*in memoriam*), fonte de saber e amor infintos, incentivadora e responsável pela insana vontade de aprender cada vez mais, apesar dos pesares.

“Só é um mestre completo aquele que tem conhecimento para legar, altruísmo para transmitir e energia para incentivar a dedicação para perseverarmos face à indiferença”

Antonio Ermírio de Moraes, Junho de 2001

Agradeço aos mestres por sua dedicação e exemplo, fonte de inspiração para gerações de oftalmologistas brasileiros

Ao Prof. Dr. Newton Kara-José, Prof. Titular do Departamento de Oftalmologia da Universidade de São Paulo e UNICAMP, ícone da oftalmologia brasileira, responsável pela pujança do Departamento de Oftalmologia da USP e por mostrar (e demonstrar), através dos Projetos Catarata e Olho no Olho, a importância social da oftalmologia brasileira.

Ao Prof. Dr. Milton Ruiz Alves, Prof. Livre Docente Doutor, Diretor do Setor de Córnea e Doenças Externas da Universidade de São Paulo, orientador e amigo, sempre com a colocação serena e adequada nos momentos críticos.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Rodrigues Alves, Prof. Livre Docente Doutor, Diretor da Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia da Universidade de

São Paulo, “motor” da pós-graduação, sempre disposto a ajudar seus pós-graduandos.

Ao Prof. Dr. Carlos Ramos Souza-Dias, Prof. Livre Docente Doutor, Diretor do Setor de Estrabismo do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, mente brilhante e afiada, orgulho e motivação para os que prezam a atividade científica.

Ao Prof. Dr. Geraldo Vicente de Almeida, Prof. Adjunto Doutor, Diretor do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, “mito” em carne e osso como mestre; crítico severo, construtivo e sensível como bom pai (padrinho), minha admiração, orgulho e apreço.

Ao Prof. Dr. Ralph Cohen, Prof. Adjunto Doutor, Diretor do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, professor e amigo, incentivador e parceiro de novas idéias e projetos.

Ao Prof. Dr. Carmo Mandia Jr, Prof. Assistente do Setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, voz de alegria e ânimo que ecoa em todos os lugares, graças a Deus!

Ao Prof. Dr. Nilo Holzchuh, Diretor do Setor de Córnea do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, amigo de todas as horas, carinhosamente conhecido como “Duracell”, aquela que não acaba nunca, por estar sempre disposto a ajudar.

Ao Dr. Carlos F. Uesugui, Prof. Assistente do Setor de Estrabismo do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, sem ser britânico (alemão, sim!!), exemplo de pontualidade e disciplina para todos.

Ao Prof. Dr. Harley Edson do Amaral Bicas, Prof. Titular do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, querido “Dr.”, amigo do “exílio” científico em San Francisco, minha admiração e reverência.

Ao Dr. Richard L. Abbott, Professor e co-Diretor do Setor de Córnea, Doenças Externas e Cirurgia Refrativa, Departamento de Oftalmologia da Universidade da Califórnia San Francisco, EUA e Pesquisador Associado, Francis I. Proctor Foundation, San Francisco, Califórnia, EUA, exemplo de correção, pragmatismo e dedicação ao ensino dos segredos do segmento anterior do olho e da vida.

Ao Dr. Robert G. Webster, Co- Diretor do Setor de Córnea e Doenças Externas do Califórnia Pacific Medical Center, San Francisco, Califórnia, EUA, pela hospitalidade com que nos recebeu em San Francisco, nossa segunda casa.

“Irmão é o amigo que a natureza impõe. Amigo é o irmão que o coração escolhe”

(Anônimo)

Aos companheiros da Equipe do Setor de Córnea e Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, Dra. **Luciana** Lucci Serracarbassa, Dra. **Sandra** Caíres Naufal, Dra. Érica (**Kika**) Silvino, Dr. **Jonathan** Clive Lake, Dr. **Sérgio** Felberg, Dra. **Fabiana** Amorim, Dra. **Eliane** Uesugui, Dra. **Denise** Atique, Dra. **Célia**, Dr. **Mirko** Yankov e Dra. **Simone** Finzi, pela fibra necessária à labuta insana, às vezes desleal, contra as doenças físicas e sociais de nossos pacientes

Aos amigos e companheiros de Pós-Graduação, Prof. Dr. José (**Zé**) Ricardo de Abreu Reggi, Dr. **Renato** Giovedi Filho, Dra. **Marta** Junqueira Henriques Borges e Dra. **Maria Auxiliadora** Sabinelli, parceiros nesta jornada.

Ao amigo Dr. **Wilmar** Roberto Silvino, pelas “dicas” e conselhos em estatística

Aos colegas médicos e professores do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa\SP, que dividem conosco os sonhos e pesadelos da vida médico-acadêmica dedicada aos desfavorecidos socialmente.

Ao Corpo Clínico, Diretivo, Administrativo e funcionários do Hospital Oftalmológico de Sorocaba e Banco de Olhos de Sorocaba, pela oportunidade de trabalhar com um verdadeiro “time” vencedor.

À Regina Ferreira de Almeida, secretária da Pós-graduação do Departamento de Oftalmologia da Universidade de São Paulo, por seu trabalho árduo, extremamente responsável e eficaz de ajudar a organizar a vida dos pós-graduandos do Departamento de Oftalmologia. Muito obrigado, Rê!

Ao Edson José Arantes, **Sandra** Simões Macedo, Maria **Cristina** Ribeiro Silva, José Walter **Dario**, **Ana** Maria Ferreira Carvalho e **Natália** dos Santos, exemplos de dedicação e competência na tarefa de assessorar o Departamento de Oftalmologia da Universidade de São Paulo.

À Flora Pagliara e **Rose** Jambwich, secretárias e “pau para toda obra”.

Ao Alberto **Massanobu** Honda, pela ajuda na apresentação gráfica e impressão. Valeu!

E finalmente, mas não menos importante,

aos pacientes. pais e responsáveis, que perceberam a necessidade constante de buscar o melhor entendimento de sua doença, participando ativamente da busca de respostas às questões inerentes a ela.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

RESUMO

SUMMARY

1.	INTRODUÇÃO	02
	Cérato-conjuntivite Vernal	07
	Associação entre cérato-conjuntivite vernal e ceratocone	19
	Breve histórico da associação entre CCV e ceratocone	24
	Métodos de análise quantitativa da curvatura da córnea	27
	Asfericidade da córnea e performance visual	32
	Objetivos	37
2.	MATERIAL E MÉTODOS	40
3.	RESULTADOS	54
4.	COMENTÁRIOS	64
5.	CONCLUSÃO	74
6.	ANEXO	77
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
8.	FONTES DE CONSULTA	102

APÊNDICE

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A	Índice de Assimetria Estatística
AK	Ceratometria Simulada Média
AV	Acuidade visual
Av Pupil Dia	Diâmetro Pupilar Médio
β-FGF	Fator de Crescimento de Fibroblasto tipo β
C	Curvatura ao vértice do sistema óptico
CA	Conjuntivite Alérgica
CAA	Conjuntivite Alérgica Aguda
CAC	Conjuntivite Alérgica Crônica
CCA	Cérato-conjuntivite Atópica
CCV	Cérato-conjuntivite Vernal
CPG	Conjuntivite Papilar Gigante

CUI	Índice de Uniformidade Corneal
D	Dioptria
ECF-a	Fator Quimiotático para Eosinófilo tipo α
ERP	Poder Refrativo Efetivo
EUA	Estados Unidos da América
Fem	Feminino
Flat RP	Poder refrativo mais plano
H Pupil Dec	Descentração Pupilar Horizontal
ICAM-1	Molécula de Adesão Celular tipo 1
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
LogMar	Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução
Mas	Masculino
MHC	Antígeno de Histocompatibilidade Maior
mm	Milímetros
Mo	Moda
n	Número de indivíduos
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
p	Probabilidade estatística
PCA	Acuidade Corneal Prevista
Porção Fc	Fragmento carboxil do complexo imunoglobulina
Q	Asfericidade

Reg Astig	Astigmatismo Regular
SD	Desvio-padrão
SDH	Sumário Diagnóstico de Holladay
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
Steep RP	Poder Refrativo mais curvo
Th2	Linfócito T (<i>helper</i>)
TNF-α	Fator de Necrose Tecidual do tipo α
V Pupil Dec	Descentração Pupilar Vertical
X	Média da amostra
x e y	Coordenadas do sistema óptico
χ^2	Teste do chi-quadrado
z	Eixo perpendicular à córnea
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual a

RESUMO

DANTAS, P.E.C. **Alterações topográficas da córnea em pacientes com cérato-conjuntivite vernal.** São Paulo, 2001. 103p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Doença alérgica ocular acomete cerca de $\frac{1}{4}$ da população mundial. Dentro do espectro da doença alérgica ocular, a cérato-conjuntivite vernal, que afeta principalmente crianças, pode apresentar-se sob forma severa e persistente, levando a dano do tecido corneal e comprometimento da função visual. Traumatismo epitelial crônico, induzido pelo ato de coçar os olhos, associado ao intenso prurido ocular tem sido apontado como fator de risco importante na patogênese do ceratocone. Pode estimular a apoptose prematura dos ceratócitos,

provocando mudanças estruturais do estroma da córnea. A associação de cérato-conjuntivite vernal e ceratocone tem sido apontada como freqüente na literatura oftalmológica através de estudos descritivos e qualitativos, que, entretanto, não auxiliam na detecção precoce da doença ectásica corneal, prejudicando sua análise epidemiológica, seu estudo genético e a definição de sua patogênese. Propôs-se estudo clínico caso-controle de pacientes com cérato-conjuntivite vernal do Ambulatório de Alergia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, com finalidade de obter-se, por meio da análise topográfica computadorizada de córnea utilizando-se de descritor quantitativo da superfície anterior da córnea (sumário diagnóstico de Holladay), informações sobre as alterações topográficas da superfície anterior da córnea, que pudessem determinar a freqüência da associação entre cérato-conjuntivite vernal e ceratocone, além de seus efeitos sobre o desempenho da visão destes pacientes. Os resultados obtidos neste estudo mostram alta freqüência de ceratocone em pacientes com cérato-conjuntivite vernal. A performance visual destes pacientes é influenciada pelas aberrações provocadas por alterações da asfericidade corneal e de outras variáveis topográficas.

SUMMARY

DANTAS, P.E.C. **Corneal topographic changes in patients with vernal keratoconjunctivitis.** São Paulo, 2001. 103p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Allergic ocular disease affects $\frac{1}{4}$ of the world population. Inside the spectrum of the allergic ocular disease, vernal keratoconjunctivitis, that affects mostly children, may present as severe and persistent form, leading to corneal tissue damage and disturbing visual function. Chronic epithelial trauma, provoked by eye rubbing due to intense ocular itching, has been postulated as an important risk factor in the pathogenesis of keratoconus. It may induce early keratocyte apoptosis that results in structural changes to the corneal stroma. The association

of keratoconus with vernal keratoconjunctivitis has been observed to be frequent in the ophthalmological literature by descriptive and qualitative studies, unable to detect earlier forms of this ectatic corneal disease, weakening epidemiological analysis, genetic studies and the definition of its pathogenesis. We proposed a case-control clinical study of patients with vernal keratoconjunctivitis from the Ambulatory of Ocular Allergy of the Department of Ophthalmology of Santa Casa of São Paulo, aiming for information on the anterior corneal curvature and visual performance, using a quantitative descriptor analyzer (Holladay Diagnostic Summary). The results suggest high frequency of the keratoconus in patients with vernal keratoconjunctivitis. The visual performance is affected by the induced aberration caused by changed corneal asphericity and other topographic variables.

INTRODUÇÃO

Processos alérgicos sistêmicos são causa freqüente de morbidade na população geral. Cerca de 90% de todas as desordens alérgicas encontradas pelo alergista clínico têm algum componente ocular associado (ABELSON *et al.*1993). Especificamente, os processos alérgicos oculares representam uma das causas mais freqüentes de doença ocular vistas na clínica diária, afetando de 15 a 20% da população mundial (BUCKLEY,1998; MCGILL *et al.*1998).

Em razão de representarem amplo espectro de doenças que se apresentam freqüentemente na clínica diária e também por seus mecanismos patogênicos ainda não serem completamente conhecidos, a classificação e a nomenclatura dos processos alérgicos oculares são temas controversos, não havendo consenso entre os diferentes especialistas neste assunto. As

consequências dessa falta de linguagem em comum são que a prevalência e a incidência dessas enfermidades não são bem conhecidas, os dados sobre elas existentes não são confiáveis, os procedimentos de diagnóstico não são universalmente padronizados e, portanto, a terapêutica tende a ser empírica.

O mecanismo de hipersensibilidade imediata do tipo 1 (GELL; COOMBS,1963) é considerado fundamental na patogênese dos vários distúrbios alérgicos oculares. Entretanto, outros mecanismos bioquímicos, tais como reações da fase tardia do tipo 1, ativação dos mastócitos não-mediada pela IgE, hipersensibilidade do tipo IV mediada por linfócitos T e a hipersensibilidade conjuntival não-específica, bem como fatores genéticos, hormonais, neuronais e climáticos estão implicados, dificultando ainda mais a classificação desse grupo de doenças (ABELSON; SCHAEFER,1993; FOSTER,1994; BUCKLEY; BACON,1996; MCGILL *et al.*1998).

CALONGE (1999), após extensa revisão da literatura, afirma que a terminologia comumente usada para caracterizar esse grupo de alterações é inconsistente, tornando confusa a classificação atual dos processos alérgicos oculares, em razão de vários fatores, tais como:

1. Uso do mesmo termo para diferentes distúrbios - muitos autores usam o termo conjuntivite alérgica ou atópica para determinar ou denominar a categoria geral dos distúrbios alérgicos oculares (WOODS,1937;FRIEDLANDER,1993).
2. Uso de diferentes termos para o mesmo distúrbio - a cérato-conjuntivite vernal (CCV) era, e continua sendo, conhecida como catarro primaveril ou conjuntivite primaveril ou vernal

(DUKE-ELDER,1965, DERNOUCHAMPS *et al.*1987; JONES,1971; MCGILL *et al.*1998). Isto pode criar confusão com a conjuntivite alérgica sazonal, que pode manifestar-se na primavera;

3. Confusão generalizada em relação às definições de alergia e atopia - Alergia é alteração inflamatória mediada, pelo menos parcialmente, por mecanismos de hipersensibilidade relacionados à IgE do tipo 1, inclusive respostas da fase precoce e da fase tardia. Atopia indicaria resposta exagerada a alérgenos (pólen, poeira, pêlo de animais, etc.) em indivíduos com predisposição hereditária às doenças alérgicas (COCA; COOKE,1923).

Baseando-se nessas considerações, CALONGE (1999) propõe que os seguintes distúrbios possam ser considerados de natureza alérgica e classificados, englobando assim amplo espectro de severidade da alergia ocular, desde quadros desconfortáveis e irritativos envolvendo a conjuntiva, mas não comprometedores da visão (conjuntivite alérgica e papilar gigante), até condições que envolvem a córnea, potencialmente comprometedoras da visão (cératoconjuntivite vernal e atópica):

1. Conjuntivite alérgica (CA)

1.1.Conjuntivite alérgica aguda (CAA)

1.1.1. Sazonal (induzida por alérgenos sazonais)

- 1.1.2. Induzida por tóxicos (contato agudo com irritantes, drogas, conservantes, etc)
- 1.2. Conjuntivite alérgica crônica (CAC)
 - 1.2.1. Perene (induzida por alérgenos não-sazonais)
 - 1.2.2. Induzida por tóxicos (forma duradoura de 1.1.2.)
- 2. Conjuntivite papilar gigante (CPG)
- 3. Cérato-conjuntivite vernal (CCV)
 - 3.1. Forma palpebral
 - 3.2. Forma límbica
 - 3.3. Forma mista
- 4. Cérato-conjuntivite atópica (CCA)

A conjuntivite alérgica (CA) é a forma de alergia ocular mais freqüentemente encontrada na América do Norte e Europa, provavelmente por questões climáticas (ABELSON *et al.* 1993). Por definição, nunca envolverá a córnea, sendo portanto benigna, tanto em sua forma aguda, quanto crônica.

A conjuntivite papilar gigante (CPG) está associada predominantemente ao uso de lente de contato (ALLANSMITH *et al.* 1977), porém não se limita a esta condição, podendo ocorrer na presença de qualquer material irritante à mucosa conjuntival, como fios de suturas e próteses oculares (SRINIVASAN *et al.* 1979; SUGAR; MEYER, 1981). Normalmente não envolve a córnea, sendo também de caráter transitório.

A cérato-conjuntivite vernal (CCV) e a atópica (CCA) têm o potencial de envolver a córnea e, conseqüentemente, comprometer a qualidade da visão do

paciente. O que as diferencia são as distintas faixas etárias de acometimento (crianças e jovens na CCV e adultos na CCA), além da presença do característico eczema da dermatite atópica, associado à CCA.

Por comprometer olhos de crianças em plena fase de desenvolvimento escolar, com potencial comprometimento da acuidade visual e por corresponder a 53,2% do volume das crianças atendidas no Ambulatório de Alergia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo nos últimos 3 anos (NISHIWAKI-DANTAS MC *et al.*2000)*, CCV tornou-se escopo deste estudo.

*Nishiwaki-Dantas, MC (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Oftalmologia, Setor de Córnea e Doenças Externas, Ambulatório de Alergia Ocular). Ceratocone e alergia ocular [Apresentado no XXX Congresso Brasileiro de Oftalmologia, Natal, RN,2000].

CÉRATO-CONJUNTIVITE VERNAL

Cérato-conjuntivite vernal é doença alérgica ocular crônica, que cursa com períodos de exacerbação sazonal, observada predominantemente em crianças e adultos jovens, habitantes de climas quentes e secos, como Oriente Médio, norte da África e América do Sul, sendo rara no norte europeu e América do Norte, onde parece ter característica clínica mais atenuada, diferente das demais regiões (COLBI; DOHLMAN, 1996).

Caracteriza-se clinicamente por prurido ocular intenso, fotofobia, secreção mucosa espessa, papilas gigantes na conjuntiva tarsal superior (maiores que 2mm) e/ou no limbo córneo-conjuntival, ceratopatia superficial *punctata* e nos casos severos, úlcera “em escudo”. Embora seja, na maioria das vezes, condição relativamente benigna e autolimitada, a CCV tem potencial para provocar sérias alterações visuais, não só como resultado da doença em si, mas também por complicações associadas a seu tratamento.

Clinicamente, a CCV pode apresentar-se sob três formas:

- Forma palpebral: Manifesta-se pela presença de papilas gigantes na conjuntiva tarsal superior. As papilas têm caráter pleomórfico e são tão grandes quanto 8 mm de diâmetro (**FIGURA 1**). O peso dessas papilas, ocasionalmente produz quadro de pseudoptose palpebral e estão diretamente implicadas na lesão traumática crônica das células do epitélio da córnea.

FIGURA 1 - PAPILAS GIGANTES NA CONJUNTIVA TARSAL SUPERIOR DE PACIENTE COM CCV SEVERA (ICONOTECA DA SECÇÃO DE Córnea e Doenças Externas, Santa Casa de São Paulo)

- Forma límbica: Ocorre mais comumente em pacientes da raça negra, habitantes de climas quentes e secos (NEUMANN *et al.* 1959 ; DAHAN; APPEL, 1983). Papilas límbicas hipertróficas são vistas ao longo do limbo, especialmente o superior, que podem coalescer. É comum a presença de pontos esbranquiçados no ápice dessas excrescências, provocados pelo acúmulo de células epiteliais degeneradas e eosinófilos, denominados pontos de Horner-Trantas (**FIGURA 2**).

FIGURA 2 - ASPECTO GELATINOSO DO LIMBO DE PACIENTE COM CCV FORMA LÍMBICA. PRESENÇA DE PONTOS DE HORNER-TRANTAS (SETA BRANCA) (ICONOTECA DA SECÇÃO DE Córnea e Doenças Externas, Santa Casa de São Paulo)

- Forma mista: menos comum que as anteriores, mescla lesões na conjuntiva tarsal e no limbo.

O envolvimento da córnea na CCV varia de acordo com o grau de severidade da doença e é considerado por alguns como medida da gravidade da doença (BUCKLEY, 1988; ABELSON *et al.* 1994). Comprometimento corneal leve a moderado pode manifestar-se por aumento da vascularização perilímbica,

ceratite superficial puntiforme (*punctata*), úlcera de córnea “em escudo” (**FIGURA 3**) e opacidade da membrana de Bowman. Lesões duradouras e incapacitantes como ectasias de córnea têm sido reportadas descritivamente como complicações de CCV grave e de longa duração (CAMERON *et al.* 1989) (**FIGURA 4**).

FIGURA 3 - ÚLCERA “EM ESCUDO” COM PLACA DE FIBRINA EM PACIENTE COM CCV (ICONOTECA DA SECÇÃO DE CÓRNEA E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA DE SÃO PAULO)

FIGURA 4 - ECTASIA DE CÓRNEA EM PACIENTE PORTADOR DE CCV (SETAS)
(ICONOTECA DA SECÇÃO DE CÓRNEA E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA DE
SÃO PAULO)

Embora seja doença ocular descrita há mais de 150 anos, os mecanismos patogênicos da CCV ainda não são completamente entendidos. Tradicionalmente, a CCV é considerada como reação de hipersensibilidade do tipo 1 (GELL; COOMBS, 1963). História clínica de atopia familiar, aumento dos níveis séricos de IgE total e específica na lágrima, alta concentração de eosinófilos na conjuntiva, relativamente alta eosinofilia sistêmica, presença de anticorpos específicos a alérgenos como grama e ácaros, além de resposta positiva ao tratamento com fármacos inibidores da degranulação dos mastócitos e anti-

histamínicos, são achados comuns à CCV e outras formas de doenças alérgicas (BONINI *et al.* 2000a).

A reação de hipersensibilidade do tipo 1 é mediada por imunoglobulinas do tipo IgE, produzidas em resposta à exposição ao alérgeno. A seqüência de eventos que levam à produção de IgE e as conseqüências dessa produção podem ser divididas em três fases distintas:

- Fase de sensibilização alérgica (**FIGURA 5**)
 - Após atravessar a mucosa, os alérgenos são introduzidos ao interior do tecido pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células de Langerhans) e degradados por enzimas proteolíticas em fagolissomos (❶). Os fragmentos resultantes associam-se às moléculas do antígeno de histocompatibilidade maior (MHC) dentro da célula. O complexo MHC+peptídeos do antígeno dirige-se à superfície celular, onde os fragmentos do alérgeno são mostrados. Receptores do linfócito Th₂ ligam-se simultaneamente ao complexo MHC + peptídeos do antígeno, induzindo à produção de IL-4 e outras citocinas como IL-5, IL-6 e IL-13. Estas linfocinas estimulam os linfócitos B a proliferar e amadurecer como célula plasmática, produtora de anticorpo (IgE) (❷). Por fim, as moléculas de IgE ligam-se (por sua porção Fc – a raiz do Y do anticorpo) a receptores específicos de alta afinidade presentes na membrana dos mastócitos no sub-epitélio e nos basófilos na vasculatura, completando o processo de

sensibilização (❸). Uma vez ocupando os receptores, as moléculas de IgE persistem por semanas, meses ou anos, prontos para nova exposição (❹) (LICHTENSTEIN,1993)

FIGURA 5 - ESQUEMA SIMPLIFICADO DA REAÇÃO DE SENSIBILIZAÇÃO DO PACIENTE AO ALÉRGENO. ESTE PROCESSO PREPARA O ORGANISMO PARA REAGIR DE MANEIRA RÁPIDA EM FUTUROS ENCONTROS COM O ALÉRGENO (ADAPTADO DE LICHTENSTEIN (1993))

- Fase de ativação ou resposta alérgica precoce (**FIGURA 6**)
 - Exposição subsequente ao alérgeno inicia um processo mais visível de resposta alérgica. Em frações de segundos após contato com o tecido humano, ele se liga a seu anticorpo específico na membrana dos mastócitos (❶), ativando-os e estimulando-os a liberar potentes mediadores químicos (❷) que, direta ou indiretamente, vão gerar sintomas alérgicos. Os mastócitos degranulados regeneram-se, e, uma vez os conteúdos dos grânulos tenham sido re-sintetizados, as células estarão prontas para liberá-los de novo. Por ação dessas substâncias, eosinófilos e basófilos são atraídos e atravessam a parede vascular, que apresenta permeabilidade comprometida (❸) (LICHTENSTEIN,1993).

Resposta Alérgica Precoce

FIGURA 6 - ESQUEMA SIMPLIFICADO DA REAÇÃO PRECOCE, MOSTRANDO QUE, APÓS CONTATO COM ANTÍGENO CONHECIDO, O ORGANISMO REAGE COM PRODUÇÃO DE MEDIADORES QUÍMICOS, QUE, DIRETA OU INDIRETAMENTE, GERARÃO OS SINTOMAS ALÉRGICOS (ADAPTADO DE LICHTENSTEIN (1993))

- Fase de resposta tardia (**FIGURA 7**)

- Os mediadores e citocinas liberados pelos mastócitos e linfócitos T (**1**) causam um influxo de monócitos, células T, basófilos e eosinófilos da circulação para o tecido (**2**). Estas células secretam substâncias que prolongam e exacerbam os sintomas e podem danificar o tecido. Os sintomas ocorrem 6 a 12 horas após

a fase inicial, podendo resultar em persistente inflamação (LICHTENSTEIN, 1993).

FIGURA 8 - ESQUEMA SIMPLIFICADO DA RESPOSTA ALÉRGICA NA FASE TARDIA, CUJOS SINTOMAS OCORREM DE 6 A 12 HORAS APÓS E PODEM PERSISTIR POR DIAS (ADAPTADO DE LICHTENSTEIN (1993))

Hoje em dia se considera que a CCV é primariamente, mas não tão somente, reação IgE-mediada (ALLANSMITH *et al.*1973; SEN *et al.*1978; BALLOW; MENDELSON, 1980; ABELSON *et al.*1983; TROCME *et al.*1989; TROCME *et al.*1993; MONTAN *et al.*1995). De fato, BONINI *et al.* (2000a) em estudo retrospectivo de 195 pacientes com CCV, observaram que 50% destes

apresentam teste de sensibilidade cutânea negativo e nenhuma sensibilização aos alérgenos cutâneos comumente usados para o teste. Este achado reflete pensamento corrente de que a patogênese da CCV também esteja relacionada à ação dos linfócitos tipo Th₂ (MAGGI *et al.* 1991), com produção de interleucina 4 (influenciando ativação da IgE policlonal), interleucina 5 (provocando recrutamento, ativação e diferenciação dos eosinófilos) e interleucina 3 (ativando as células mastocitárias), além de outros mediadores químicos da reação alérgica, ao invés de resposta exclusiva e exagerada de IgE aos alérgenos ambientais (FIGURA 9).

Mediadores da Resposta Alérgica Citocinas e outros mediadores	
Citocinas amplificam a inflamação	
Citocinas	Atividade
IL-4	Promove ativação da IgE policlonal
IL-5	Estimula células B e eosinófilos
IL-3	Ativação dos mastócitos, aumenta inflamação
IL-8	Atrai neutrófilos e células T
IL-13	Estimula crescimento célula B
TNF- α	Imunoestimulador
bFGF	Estimula crescimento de fibroblastos

FIGURA 9 - PRINCIPAIS CITOCINAS E MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO ENVOLVIDOS NA REGULAÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO ALÉRGICO E POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO (ADAPTADO DE FRIERI (1999))

BONINI *et al.* (2000a) também constataram a participação ativa de vários tipos de células no processo inflamatório conjuntival associado à CCV, particularmente os eosinófilos, com seus mediadores e capacidade de adesão molecular, que são importantes no processo de inflamação da superfície ocular e no dano ao epitélio da córnea e tecidos adjacentes .

Muito embora tenha geralmente caráter benigno e evolua favoravelmente, a CCV pode apresentar-se com sintomas persistentes em determinados pacientes e até mesmo com comprometimento da acuidade visual, como resultado de dano corneal. Observações clínicas sugerem que a CCV geralmente cede com o início da puberdade, havendo raramente necessidade de tratamento após esta fase para controlar a doença. Em alguns casos, entretanto, mudanças permanentes na superfície ocular podem ocorrer e levar a comprometimento da capacidade visual. TABBARA (1999), examinando 58 pacientes com CCV grave em Riyadh, Arábia Saudita, entre 1995 e 1997, encontrou 32 pacientes com perda visual importante, dos quais 22% apresentavam cicatrizes na córnea, 12% astigmatismo irregular severo, 9% ceratocone clinicamente diagnosticável e 6% cicatrizes de córnea causadas por úlcera bacteriana, demonstrando seu potencial de reduzir a acuidade visual em casos de acometimento da superfície refrativa da córnea. BONINI *et al.* (2000a) encontraram 6% de seus pacientes com perda visual importante por comprometimento da córnea após 5 anos de seguimento clínico de série de pacientes com CCV, mais precisamente por cicatrizes na córnea.

Embora haja descrição da associação de ceratocone, dermatite atópica e CCA, sua associação com CCV tem sido descrita de maneira

incompleta, na maioria das vezes em estudos não-controlados ou através de avaliações clínicas subjetivas e qualitativas, como se descreve a seguir. Além disso, é possível que formas de apresentação subclínica ou atípica possam ter escapado ao diagnóstico clínico biomicroscópico, subestimando a documentação de sua frequência na população.

ASSOCIAÇÃO ENTRE CÉRATO-CONJUNTIVITE VERNAL E CERATOCONE

Ceratocone é a distrofia ectásica da córnea mais comumente encontrada (KENNEDY *et al.* 1986), com incidência anual de aproximadamente 1,5 a 2,1 por 100.000 e prevalência de 54,5 por 100.000 na população (RABINOWITZ, 1998). Apesar desses números serem considerados como importantes referências, parece lógico imaginar que a incidência do ceratocone seja subestimada, uma vez que formas subclínicas não fazem parte dos estudos de incidência da doença (KRACHMER *et al.* 1984; KENNEDY *et al.* 1986; RABINOWITZ; McDonnel, 1989). Além disso, não existem critérios de diagnóstico uniformes e universais para detecção da doença em sua fase subclínica (DERMIBAS; PFLUGFELDER, 1998). Sua distribuição na população, segundo dados da maior fabricante de lentes de contato do mundo, Nova Contact Lenses (dados disponíveis no endereço eletrônico do Center for Keratoconus <http://www.kcenter.org>, organização não-governamental americana sem fins lucrativos), é a seguinte (**GRÁFICOS 1, 2 e 3**) :

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO FAIXA ETÁRIA DE PACIENTES COM CERATOCONE NA POPULAÇÃO GERAL NOS EUA

Fonte: Center for Keratoconus, EUA, 2000
<http://www.kcenter.org>

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO SEXO DE PACIENTES COM CERATOCONE NA POPULAÇÃO GERAL NOS EUA

Fonte: Center for Keratoconus, EUA, 2000
<http://www.kcenter.org>

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO TIPO DE CONE EM PACIENTES COM CERATOCONE NA POPULAÇÃO GERAL NOS EUA

Fonte: Center for Keratoconus, EUA, 2000
<http://www.kcenter.org>

O ceratocone caracteriza-se por adelgaçamento progressivo não-inflamatório que, nas formas mais avançadas, apresenta protrusão cônica localizada na área de afinamento tecidual, geralmente central ou paracentral (DERMIBAS; PFLUGFELDER, 1998). Nas formas mais severas de ceratocone, astigmatismo irregular, alta miopia, assim como cicatrizes estromais, levam à baixa acuidade visual, mesmo com o uso de correção óptica (óculos ou lentes de contato). Nesta condição, transplante penetrante de córnea é o tratamento de escolha para melhorar a acuidade visual e impedir complicações decorrentes da descompensação aguda do ceratocone.

Os mecanismos nosogênicos dessa condição permanecem desconhecidos. Estudos clínicos sugerem que o ceratocone esteja associado com

freqüência a determinados fatores de risco, tais como atopia ocular (RAHI,1977; HARRISON,1989), hábito de coçar os olhos cronicamente (COYLE,1984; GREINER *et al.*1985) e uso de lentes de contato (MACSAI,1990). Porém, nenhum deles contribui de maneira definitiva para o entendimento da patogênese da doença. Todos os fatores acima têm em comum o fato de induzir ou provocar traumatismo crônico sobre o epitélio da córnea, fato também observado por RABINOWITZ (1998). Este autor em 1998, reforçou a hipótese de que traumatismo mecânico induzido pelo coçar dos olhos atuaria como fator ambiental, o que incrementaria a progressão da doença em pacientes geneticamente predispostos. WILSON *et al.* (1996) demonstraram que a perda de ceratócitos que acompanha uma abrasão epitelial, fato descrito por CAMPOS *et al.* em 1994, deve-se à morte celular por apoptose, forma especial de morte celular (WYLLIE *et al.* 1980; ARENDS; WYLLIE,1991). Estes autores ressaltam o fato de que as células epiteliais da córnea produzem interleucina-1 e que os ceratócitos apresentam expressão para receptores de interleucina-1, atribuindo à interleucina-1 a indução de morte celular, quimiotaxia negativa para os ceratócitos, regulação de fatores de crescimento de ceratócitos, tendo, por estas razões, ação de modulação da interação epitélio-estroma, com papel na regulação da proliferação, diferenciação e morte das células da córnea. WILSON *et al.* (1996) e HELENA *et al.* (1998) sugeriram, então, que a apoptose dos ceratócitos poderia ser ativada por citocinas, como a interleucina-1, “Fas-ligand” e a proteína morfogenética, todas liberadas pelo epitélio da córnea após traumatismo mecânico. Segundo esses autores, o aumento da liberação de citocinas associado a traumatismo

ocular crônico poderia ser o fator ambiental (ou “gatilho ambiental”) associado ao desenvolvimento de ceratocone em indivíduos geneticamente predispostos.

KIM *et al.* (1999b), estudando botões de córnea (área central) de doadores com ceratocone, distrofia estromal e de olhos normais, sugerem que o aumento da apoptose dos ceratócitos esteja associado ao ceratocone, pois apoptose de ceratócitos foi encontrada em 60% das córneas de pacientes com ceratocone, em 15% das córneas de pacientes com distrofias estromais e em nenhuma córnea normal estudada. Interessante notar que Kim *et al.* (1999a), em estudo clínico, encontraram alto grau de apoptose celular de ceratócitos em olhos de pacientes que coçavam os olhos de modo continuado, sugerindo esse fato como hipótese patogênica. Baseados nestes achados, os autores sugerem que liberação gradativa de pequenas quantidades de enzimas degradativas induzidas pelo traumatismo crônico ao epitélio da córnea ao longo do tempo, possam causar dano tecidual. Complementando o raciocínio dessas afirmativas, a literatura concernente aos estudos bioquímicos da gênese do ceratocone mostra que níveis aumentados de enzimas degradativas são encontrados em córneas de pacientes com ceratocone (KAO *et al.* 1982; SAWAGUCHI *et al.* 1989; BROWN *et al.* 1994; SMITH *et al.* 1995; ZHOU *et al.* 1998; KENNEY *et al.* 1998). Apoptose celular crônica, portanto, poderia ser o fator confluyente que liga todas essas observações associadas à gênese do ceratocone (WILSON; KIM, 1998).

BREVE HISTÓRICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CCV E CERATOCONE

A primeira descrição da associação de ceratocone com atopia foi feita por HILGARTNER *et al.* em 1937. Desde então, inúmeros estudos, com resultados colidentes, têm sido publicados. GALIN; BERGER (1958) e SPENCER; FISHER (1959) diagnosticaram ceratocone somente em pequeno número de pacientes de uma grande série de portadores de atopia. LOWELL; CAROLL (1970) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre a incidência de atopia em pacientes com ceratocone, quando comparados a grupo-controle. COPEMAN, em 1965, reportou que 32% de pacientes com ceratocone tinham eczema dérmico, incidência maior quando comparada à incidência de 3% de eczema na população geral. DAVIES *et al.* em 1976, em estudo controlado, reportaram história de atopia em 35% dos casos de ceratocone, comparados com 12% do grupo-controle. RAHI *et al.*, em 1977, encontraram associação positiva entre ceratocone e atopia, com história definitiva de atopia em 35% dos pacientes, comparados a 12% no grupo-controle. GASSET *et al.* (1978), estudando 162 pacientes com ceratocone, encontraram prevalência de asma de 17,9%, comparados a 1% no grupo-controle. Em 1989, HARRISON *et al.* encontraram associação positiva entre atopia e ceratocone. Avaliando a superfície anterior da córnea de 15 pacientes com conjuntivite alérgica, SANTO *et al.* (1996) observaram maior freqüência de padrões anômalos de topografia de córnea que na população normal.

Mais especificamente, a associação entre CCV e ceratocone foi descrita pela primeira vez por GONZALEZ em 1920 e confirmada por BIETTI;

FERRABOSCHI *apud* KARSERAS; RUBEN (1976) décadas após (1958), através de análise estatística de série de casos. GORMAZ; EGGERS em 1969 *apud* GORMAZ; EGGERS (1983), em descrição clínica de 25 pacientes, com predominância de apresentação no sexo masculino (92%), maior frequência e início precoce de hidrópsia, ausência de transmissão genética, possível hialinização de tecido estromal justa-limbal e excrescências epiteliais com pleomorfismo celular, também observavam a associação entre ceratocone e CCV. TABBARA; BUTRUS (1983) descreveram dois casos de pacientes com CCV de manifestação unilateral e ceratocone clínico idem, fazendo associação entre o excessivo traumatismo ocular pelo hábito compulsivo de coçar e a ceratectasia. Em estudo de série de casos de 530 pacientes com CCV no Paquistão, KHAN *et al.* (1988) encontraram 48 pacientes (9%) com diagnóstico clínico de ceratocone, baseados na avaliação retinoscópica, oftalmoscópica e biomicroscópica. Oito (17%) dos 48 pacientes com ceratocone clínico detectável desenvolveram hidrópsia aguda. Em semelhante estudo feito na Arábia Saudita entre 1983 e 1988, CAMERON *et al.* (1989) examinaram 61 pacientes com diagnóstico de CCV, com a finalidade de detectar qual ectasia de córnea seria mais frequentemente associada à CCV. Quarenta e cinco destes foram avaliados com fotoceratoscopia, que analisa qualitativamente a curvatura da córnea. A ectasia de córnea mais encontrada neste estudo foi ceratocone (53 pacientes=87%), seguida de degeneração marginal pelúcida (5 pacientes=8%), ceratoglobo (2 pacientes=3%) e adelgaçamento superior de córnea (1 paciente=2%). REHANY e RHUMELT (1995), revisando as manifestações clínicas de três crianças com ceratocone e CCV, concluíram que hidrópsia de córnea pode manifestar-se precocemente em

pacientes com essa associação de doenças. TABARA (1998), estudando 58 pacientes com CCV severa, encontrou 32 pacientes (55%) com comprometimento acentuado da acuidade visual ($<20/50$), dos quais 12,5% (4 pacientes) apresentavam ceratocone. Mais recentemente, BONINI *et al.* (2000a) relataram incidência de 2,1% de pacientes com CCV e ceratocone associado, em população de 195 pacientes acompanhados clinicamente.

Como se depreende da breve descrição histórica acima, somente análises clínicas e qualitativas foram feitas até então para estudar a freqüência da associação entre CCV e ceratocone, o que poderia influenciar as estatísticas, evidenciando que pacientes com características de apresentação subclínica de ceratocone, não identificáveis através do exame clínico, possam subestimar as estatísticas atuais dessa associação. Análise quantitativa das características topográficas da superfície anterior da córnea através de topógrafo computadorizado em portadores de CCV pode ser ferramenta útil, tanto do ponto de vista epidemiológico, quanto nosológico. Além disso, o exame das características topográficas da superfície anterior da córnea através da topografia computadorizada tem papel fundamental nos estudos genéticos de ceratocone, em estudos longitudinais de famílias, devido à detecção quantitativa de casos precoces da doença e sua associação familiar (RABINOWITZ *et al.*, 1992 ; BAHRI; RABINOWITZ, 1994; BECHARA, *et al.* 1996a; MORROW *et al.* 1997; RABINOWITZ, 1998; VALLURI *et al.* 1999; WANG *et al.* 2000; SCHMITT *et al.* 2000; HEAVEN *et al.* 2000).

MÉTODOS DE ANÁLISE QUANTITATIVA DA CURVATURA DA SUPERFÍCIE ANTERIOR DA CÓRNEA

Vários métodos de análise da curvatura da superfície anterior da córnea têm sido descritos ao longo do tempo, como a ceratometria, a ceratoscopia e a videoceratoscopia, todos de caráter descritivo e qualitativo. Mais recentemente, a videoceratoscopia computadorizada ou topografia de córnea foi introduzida com finalidade de adicionar análises quantitativas dos parâmetros de curvatura corneal, tornando seus valores tabuláveis.

Videoceratoscopia computadorizada ou topografia computadorizada de córnea é ferramenta de grande utilidade na análise da curvatura da superfície anterior da córnea, produzindo mapas coloridos baseados nos raios de curvatura da córnea em pontos interpolados dos anéis do disco de Plácido refletidos na superfície anterior da córnea. Mapeamento da curvatura da córnea através de topografia computadorizada baseada nos discos de Plácido é a forma atual mais sensível e reprodutível, utilizada para diagnosticar ceratocone nas formas subclínicas (MAGUIRE; BOURNE, 1989; RABINOWITZ *et al.* 1990; WILSON *et al.* 1991; BECHARA *et al.* 1996b). Nos exames topográficos, ceratocone, em sua forma avançada, aparece como área de aumento localizado do grau de curvatura, cercada por zonas concêntricas de decrescente grau de curvatura (**FIGURA 10**).

FIGURA 10 - ASPECTO TOPOGRÁFICO DE CERATOCONE ÍNFERO-CENTRAL. NOTE ESCALA DECRESCENTE DE CORES A PARTIR DA ÁREA MAIS ELEVADA (ÁPICE DO CONE), EM DIREÇÃO À PERIFERIA (ICONOTECA DA SECÇÃO DE CórNEA E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA DE SÃO PAULO)

Dentre os equipamentos de topografia de córnea disponíveis, o topógrafo computadorizado de córnea EyeSys (EyeSys Technologies, atual Premier Technologies, EUA), mostrou ser mais reproduzível e eficaz que ceratometria manual, topografia de elevação (PAR-CTS) e topógrafo baseado em disco de Plácido semelhante (Technomed C-Scan), em estudo realizado por MOURA *et al.* (1988).

Através de um programa de computador específico (Sumário Diagnóstico de Holladay-SDH), o índice de asfericidade da córnea pode ser automaticamente calculado. Este índice deriva de dados dos raios de curvatura da córnea, coletados na área central, e é baseado na derivação da asfericidade através de análise de secção cônica, desenvolvida por HOLLADAY (1997b).

O SDH é método descritivo quantitativo da asfericidade da córnea, que usa os valores dos raios de curvatura gerados pela videoceratografia, analisando desvios da asfericidade idealizada como normal, através de um mapa colorido chamado Mapa do Perfil Diferencial. Calcula também a asfericidade média da córnea em uma área de 4,5 mm sobre a entrada da pupila. O Mapa do Perfil Diferencial é gerado após determinação da média do poder refrativo da córnea sobre uma zona pupilar de 3 mm. O programa de computador cria então uma superfície corneal “ideal”, baseada no poder refrativo, assumindo uma asfericidade corneal (**Q**) de -0,26, usando equação descrita por ATCHINSON (1989). Os dados são comparados ponto por ponto, ao longo dos 360° de semimeridianos, com o poder da córnea do paciente examinado. Um mapa colorido é então gerado, mostrando graficamente as diferenças entre a córnea do paciente e a córnea idealizada como modelo de asfericidade. Graficamente, a cor **VERDE** representaria o valor neutro (zero), indicando não haver discrepância entre os pontos analisados. Cores **QUENTES** denotariam córnea mais curva que o esperado, enquanto cores **FRIAS** indicariam aplanamento maior que o normal para córnea com asfericidade normal (HOLLADAY, 1997b).

Para obter os valores da asfericidade total da córnea, a média dos desvios de cada semimeridiano sobre a área central de 4,5 mm é calculada e cada

semimeridiano é associado a uma curva esférica para determinar o valor da asfericidade para cada semimeridiano. Os valores de **Q** médio para todos os semimeridianos são então calculados, dando como resultado o valor da asfericidade global da córnea.

Dessa forma, segundo HOLLADAY (1997b) o SDH provê informações importantes sobre:

1. O “verdadeiro” poder refrativo da córnea em cada ponto;
2. O formato da córnea comparada com modelo normal em cada ponto;
3. A qualidade óptica da córnea em cada ponto;
4. Quinze parâmetros corneais específicos, dispostos em colunas:

I. Coluna 1: Medidas do poder refrativo da córnea

Fornece o maior (*steep RP*) e o menor (*flat RP*) poder refrativo da córnea em dioptrias, seguida pelo eixo do meridiano. A diferença entre o maior e o menor poder refrativo é o astigmatismo total, dado em cilindro positivo. Se os valores não são perpendiculares (90^0 aparte), então teremos astigmatismo oblíquo irregular presente, encontrado em córneas irregulares como no ceratocone.

II. Coluna 2: Ceratometria simulada

Semelhantes às medidas do ceratômetro, servem como referência histórica.

III. Coluna 3: Parâmetros pupilares e astigmatismo regular

Detecta o perímetro pupilar, calcula o centróide da pupila e sua centração horizontal (*H Pupil Dec*) e vertical (*V Pupil Dec*). *H Pupil Dec* é conhecido como ângulo *kappa* e está 0,2mm temporalmente à pupila. *V Pupil Dec* é quase zero. O diâmetro pupilar médio (*Avg Pupil Dia*) é geralmente de 3,0mm.

Astigmatismo regular (*Reg Astig*) é o valor e o eixo do astigmatismo que pode ser neutralizado com lente esfero-cilíndrica. Será sempre igual ou menor que o astigmatismo total (*Tot Astig*), porque o astigmatismo total inclui o astigmatismo irregular. A disparidade entre os dois é portanto medida do grau de astigmatismo irregular, presente no ceratocone.

IV. Coluna 4: **Miscelânea de medidas**

- a. Asfericidade (Q): O valor normal para a córnea humana é de – 0,26, indicando que a córnea humana aplanar progressivamente 7% o seu raio de curvatura, quando comparada a uma esfera, a 5mm do centro.
- b. Índice de uniformidade da córnea (CUI): mede a uniformidade da distorção corneal central, expressa em percentual. Valores

normais excedem 80%. É útil no diagnóstico diferencial de deformidades generalizadas ou localizadas da córnea.

- c. Acuidade Corneal Prevista (PCA): provê valores, em escala de Snellen, da qualidade óptica da córnea central, estimando se a acuidade visual prevista é fator limitante. Junto com CUI, caracterizam modificações anormais na córnea e monitoram essas alterações ao longo do tempo.

ASFERICIDADE DA CÓRNEA E PERFORMANCE VISUAL

Na metade do século XIX, acreditava-se que a córnea fosse uma esfera perfeita, até que, em 1860, KNAPP, *apud* HERSH *et al.* (1992), sugerisse que a córnea não era esférica, mas sim esfero-cilíndrica, contrariando os preceitos de então. Em ampla revisão em 1929, BERG, *apud* HERSH *et al.* (1992), descreveu o contorno da córnea como asférico, aplanando progressivamente à medida que se afastava da zona óptica central em direção ao limbo, numa tentativa de reduzir a aberração esférica do olho. Modelos teóricos e matemáticos do contorno da córnea, desenvolvidos mais recentemente, sugerem que seu formato ideal seria asférico, com relativo aplanamento periférico, oposto à curvatura central (LOTMAR, 1971; KIELY *et al.* 1982; GUILLON *et al.* 1986). Se a curvatura diminui à medida que se afasta do centro ou ápice corneal, esta superfície é considerada como sendo uma elipse de fator positivo ou prolata. Se,

ao contrário, há encurvamento progressivo em direção à periferia a partir do ápice, então teremos uma elipse de fator negativo ou oblata (HENSLEE; ROWSEY, 1983; ATCHINSON, 1989; WARING, 1989).

Superfícies asféricas podem ser descritas como expressão de um sistema tridimensional **X, Y e Z**, que obedece à fórmula :

$$Z = cp^2 / \{1 + 1 - (1 + Q)c^2 P^2\}^{-1/2}$$

onde:

Z = eixo perpendicular à córnea

c = curvatura ao vértice do sistema

p² = X² + Y² (X e Y descrevem as coordenadas do sistema)

Q = Asfericidade

Se **Q** for negativo, a superfície é considerada prolata, isto é, aplanada progressivamente em direção à periferia. **Q** com valor positivo indica superfície oblata, encurvando progressivamente do ápice ou vértice corneal para a periferia.

A determinação quantitativa da asfericidade da córnea humana tem sido feita por vários métodos, usando modelos teóricos do olho. Em 1971, LOTMAR determinou, através destes modelos, que a asfericidade da córnea era -0,29. De modo geral, a asfericidade para a córnea humana normal é descrita na literatura pertinente com variação de 0,50 a -0,88 (KIELY *et al.* 1982; MANDELL; HELLEN, 1971). Asfericidade de -0,26, considerada como média

normal, indica, por exemplo, que a superfície da córnea aplanar periféricamente cerca de 7% quando comparada a uma esfera calibrada à distância de 5 mm do centro da pupila (KIELY *et al.* 1982).

Superfície asférica é aquela que, possuindo zona central mais curva, aplanar progressivamente em direção à periferia de sua superfície. Do ponto de vista óptico de seu contorno, a córnea normal é considerada asféricamente prolata. Isto significa que, em indivíduos normais, há um aplanamento progressivo do ápice para a periferia de sua superfície (**Q** é negativo). A asfericidade negativa ou prolata, têm o propósito de reduzir a aberração corneal esférica periférica, melhorando a qualidade da visão (KIELY *et al.* 1982). Certas condições, como cirurgia refrativa para correção de miopia e astigmatismo miópico (ceratotomia radial (HENSLEE; ROWSEY, 1983; WARING *et al.* 1992; ROWSEY *et al.* 1988) e ceratectomia fotorefrativa (SEILER *et al.* 1993; HERSH; SCHWARTZ-GOLDSTEIN, 1995; HERSH *et al.* 1992), modificam o contorno corneal, tornando a região central mais plana que a região periférica, ou seja asféricamente oblata (**Q** é positivo). No ceratocone, pela localização geralmente central ou paracentral do cone (DERMIBAS; PFLUGFELDER, 1998), espera-se mudança abrupta e acentuada da asfericidade corneal, proporcionalmente à elevação central (**Q** muito negativo) ou paracentral (**Q** muito positivo) do cone corneal, podendo interferir, em ambas as condições, no desempenho refrativo da superfície anterior do olho.

Não devemos esquecer que o verdadeiro poder refrativo da córnea em cada ponto estudado deve ser relativo à fóvea ao longo do eixo visual. Para determiná-lo, aplicam-se as leis de refração sugeridas por Snell. Se a superfície anterior da córnea fosse completamente esférica, o raio de curvatura seria o

mesmo em cada ponto, porém o poder refrativo aumentaria à medida que se movesse em direção à periferia da córnea. Se a média do raio de curvatura central da córnea humana é de 7,7mm, o poder refrativo seria de 43,83 D no centro, mas a 2mm do centro seria 44,68 D, a 3mm seria de 45,84 D, a 4mm seria de 47,64 D e a 5mm seria de 50,40 D. Portanto, o mapa do verdadeiro poder refrativo da córnea não teria padrão de cor único sobre toda a superfície estudada, mas mostraria aumento progressivo do poder refrativo em direção à periferia. Esta característica de uma superfície esférica de aumentar gradualmente seu poder refrativo na direção da periferia é conhecida como aberração esférica. A córnea humana normal é asférica, justamente para reduzir essa aberração esférica. O raio de curvatura de uma córnea humana normal aplanar em direção à periferia aproximadamente 7% a cada 5mm, corrigindo cerca de metade da aberração esférica total. A córnea normal deveria, portanto, aumentar em poder refrativo aproximadamente metade dos valores acima mencionados, de 43,83 D no centro a 46,95 D a 5mm do centro, diferença de 3,12 D. A aberração esférica residual seria corrigida pela superfície anterior do cristalino, também asférica. Qualquer resíduo de aberração esférica, pode resultar em miopização e dificuldade em ambientes escuros à medida que a pupila se dilata, condição comumente chamada de “miopia noturna” ou nictalopia. Aproximadamente 10% da população apresenta sintomas de dificuldade visual à noite por aberração esférica residual, com miopia induzida não excedendo 0,50 D (HOLLADAY *et al.* 1991).

OBJETIVOS

Levando-se em consideração a importância das informações sobre a associação entre CCV e ceratocone do ponto de vista epidemiológico, nosológico e genético, tem o presente estudo, por objetivos, estabelecer frequência e correlação do ceratocone com CCV, analisar o padrão de contorno corneal de pacientes com CCV por meio de análise quantitativa de sua curvatura e avaliar a repercussão sobre a performance visual dos pacientes, respondendo as seguintes questões:

1. Qual a frequência da associação CCV e ceratocone na população estudada?
2. Há alteração de parâmetros quantitativos do contorno corneal em pacientes com CCV, quando comparados a indivíduos de grupo controle? Se alterada, quais as formas mais frequentes de alteração?
3. Há correlação entre a asfericidade da córnea e a performance visual em pacientes com CCV (Q, AV e PCA)?

4. Há correlação entre a asfericidade da córnea e os parâmetros utilizados pelo Sumário Diagnóstico de Holladay:
 - a. Q, AV, PCA e CUI
 - b. AK e Q
 - c. ERP e Q
5. Há correlação entre a presença de ceratocone e forma de apresentação de CCV, tempo de doença e sexo?

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Realizou-se estudo de caso-controle, com finalidade de caracterizar aspectos relativos às alterações da curvatura da superfície anterior da córnea de indivíduos com CCV, através de método descritivo quantitativo de sua topografia.

Estimativa do tamanho e poder da amostra

Para calcular o tamanho e o poder da amostra estudada, utilizaram-se dois programas de computador: *Power and Sample Size Calculation* versão 1.0.13, da Universidade Vanderbilt, Estados Unidos da América (disponível no endereço eletrônico <http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/os.htm>) e *Statistical Power Analysis* (disponível através do endereço eletrônico David.Solomon@utmb.edu). Considerou-se nível mínimo de significância estatístico de 95% ($p < 0,05\%$), erro α (risco de rejeitar a hipótese nula H_0 , quando ela for verdadeira) de 0,05 e erro β (risco de aceitar a hipótese nula H_0 , quando ela

for falsa) de 0,01%. Para preservar o poder estatístico do estudo, utilizou-se a relação 1,5 controles/1 caso. Usando o método descrito por HULLEY; CUMMINGS (1988), através do programa *Statistical Power Analysis*, com as variáveis mencionadas acima, seriam necessários 70 casos e 100 controles para obtermos poder estatístico de 95%.

Seleção dos pacientes

Foram examinados 342 olhos de 171 pacientes, divididos em dois grupos:

- **Casos** (Grupo 1): Incluiu 142 olhos de 71 pacientes com diagnóstico clínico de CCV do Ambulatório de Alergia Ocular, Setor de Córnea e Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de SP, no período de Março a Dezembro de 2000. A média de idade dos pacientes deste grupo era de $10,61 \pm 3,96$ (4 a 22 anos). Havia 20 pacientes do sexo feminino (28%) e 51 do masculino (72%).
- **Controles** (Grupo 2): grupo formado por 200 olhos de 100 pacientes do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, que possuíam acuidade visual não-coriçada de 20/20 e história clínica negativa de doença corneal, alergia ocular ou sistêmica e cirurgia ocular prévia, durante período semelhante (Fevereiro a Outubro de 2000). A idade dos pacientes deste grupo era

de $9,77 \pm 3,15$ (5 a 20 anos). Havia 33 pacientes do sexo feminino (33%) e 67 do masculino (67%).

Todos os pacientes foram submetidos a exame ocular (que incluiu avaliação da acuidade visual melhor corrigida após refração e biomicroscopia à lâmpada de fenda) e à topografia de córnea computadorizada com o topógrafo EyeSys. Os exames topográficos foram analisados através de novo descritor qualitativo do contorno óptico da córnea (Sumário Diagnóstico de Holladay), que provê mapas topográficos-padrão, valores da asfericidade corneal, o poder refrativo da córnea, a forma da córnea comparada ao normal em cada ponto analisado, a qualidade óptica da córnea em cada ponto analisado e quinze parâmetros específicos, como poder refrativo efetivo, ceratometria simulada e índice de uniformidade corneal, dentre outros.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos, no grupo a ser estudado, pacientes com diagnóstico clínico de CCV do Ambulatório de Alergia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, em tratamento clínico ou não.

Foram excluídos pacientes com cirurgia ocular prévia, usuários de lente de contato de qualquer tipo, pacientes com ptose palpebral acentuada e pacientes extremamente fotofóbicos, passíveis de influenciar a captura de imagem videoceratográfica pelo equipamento.

Ética e informação aos pacientes, pais e responsáveis

Este estudo teve seu protocolo submetido à análise e foi aprovado sem restrições pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, com posterior revisão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas Médicas da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes ou seus pais ou responsáveis foram informados previamente do procedimento e consentiram em fazer parte deste estudo, sem restrições.

Características do sistema videoceratográfico

Utilizou-se o videoceratoscópio computadorizado EyeSys 2000 (EyeSys Technologies, atual Premier Technologies, USA), composto por ceratoscópio em forma de cone, com 16 anéis concêntricos alternados preto e branco, sistema de captura de imagem digital e sistema de computação com processador IBM compatível. Isso tudo gerenciado por programa de computador (*software*), que provê informações gráficas sobre a superfície da córnea, como mapas coloridos em escala normal e/ou em escala absoluta, mapas comparativos e diferenciais, dentre outros. Dentre suas especificações, apresenta programa de computador acessório desenvolvido por HOLLADAY (1997b), denominado Sumário Diagnóstico de Holladay (SDH), cuja finalidade é descrever quantitativamente a superfície anterior da córnea, levando em consideração a premissa de que a córnea é esférica, e não esfero-cilíndrica.

Técnica do exame

Após calibragem prévia do equipamento com esferas de curvatura pré-determinada fornecidas pelo fabricante, o paciente era posicionado em frente ao ceratoscópio, facilitando assim o alinhamento e o foco da imagem dos anéis concêntricos do fotoceratoscópio sobre a superfície anterior da córnea, seguido de captura da imagem para processamento e apresentação sob a forma de mapas coloridos específicos do SDH. Imagem nítida, sem comprometimento de sua leitura gráfica, era selecionada e armazenada no disco rígido do computador após 3 medidas consecutivas. O exame era feito antes no OD e depois no OE, sem uso de colírios lubrificantes.

Método de análise dos mapas topográficos

Após obtenção da imagem videoceratográfica, o computador, através do descritor quantitativo (SDH), provia mapa refrativo em escala-padrão, mapa refrativo em auto-escala, mapa de perfil diferencial, mapa de distorção e quinze parâmetros quantitativos da superfície da córnea (**FIGURA 11**).

Para melhor entendimento e observação, o mapa refrativo em escala-padrão sempre está no quadrante superior esquerdo do SDH e apresenta valores métricos, semelhantes aos do ceratômetro manual, que variam de 37 a 51 D, em incrementos de uma dioptria. A cor central, **VERDE**, é sempre correspondente a 44 D, média do poder refrativo da córnea humana em seu centro. Por ter a mesma cor e a escala ser sempre a mesma, fica fácil observar se a córnea é muito curva (em direção ao **VERMELHO**) ou muito plana (em direção

ao **AZUL**). Observe-se que a córnea normal aumentará 3 D aproximadamente na periferia, mudando as cores (três em geral), em direção ao **VERMELHO**, em todos semi-meridianos.

O mapa refrativo de auto-escala está sempre no quadrante superior direito do SDH e mostra os mesmos dados do mapa em escala-padrão, porém com variação de poder e incrementos, utilizando 15 cores para melhor distinção visual. O valor exato para a cor **VERDE** e os incrementos dióptricos são mostrados acima do mapa, em pequena caixa de texto. Os incrementos podem ser de 0.25, 0.50, 1.00 ou 2.00 D, qualquer que seja o valor que melhor apresente os dados.

O mapa de perfil diferencial está localizado no quadrante inferior esquerdo do SDH. Compara o formato da córnea do paciente examinado com a “córnea asférica normal”, idealizada pelo programa de computador e fundamentada em estudos matemáticos, com asfericidade de $-0,26$, significando que se torna mais plana que uma esfera em direção à sua periferia, tendo seu centro curvatura maior (córnea prolata). A diferença em cada ponto estudado é mostrada em dioptrias no mapa. Se a córnea do paciente for mais curva que a “córnea asférica normal”, então a diferença será positiva, em direção ao **VERMELHO**. Se, ao contrário, a córnea do paciente examinado for mais plana que a “córnea asférica normal”, a diferença será negativa, em direção ao **AZUL**. A escala apresenta-se sempre em intervalos de 0.50 D e varia de -3.50 a $+3.50$ D. A cor **VERDE** indica que não há diferença entre a córnea do paciente examinado e a proposta como normal.

O mapa de distorção mostra a qualidade óptica da córnea em cada ponto e utiliza-se de medida de valores da escala de Snellen de acuidade visual, variando do **AZUL** (20/16) ao **VERMELHO** (20/200). **VERDE** é 20/20. Este mapa ajuda a correlacionar a performance visual com irregularidades da superfície da córnea.

FIGURA 11 - EXEMPLO DE MAPA TOPOGRÁFICO DO SUMÁRIO DIAGNÓSTICO DE HOLADAY, COM OS 4 MAPAS EM ESCALA PADRÃO, AUTO-ESCALA, MAPA DE PERFIL DIFERENCIAL E MAPA DE DISTORÇÃO. NOTE ABAIXO OS 15 PARÂMETROS ANALISADOS, INCLUINDO A ASFERICIDADE CORNEAL (ICONOTECA DA SECÇÃO DE CÓRNEA E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA DE SÃO PAULO)

CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE CERATOCONE

1. Clínico

Para caracterizar paciente com ceratocone clínico, estabeleceu-se que pelo menos 4 dos seguintes achados clínicos deveriam estar presentes:

1.1. Biomicroscopia

- Presença do sinal de Munson (**FIGURA 12**);

FIGURA 12: SINAL DE MUNSON (ICONOTECA DA SECÇÃO DE Córnea E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA/SP)

- Adelgaçamento estromal de localização central ou paracentral inferior, com ou sem cicatriz (**FIGURA 13**);

FIGURA 13: AFINAMENTO DO ESTROMA CORNEAL CENTRAL (ICONOTECA DA SECÇÃO DE Córnea E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA/SP)

- Presença de estrias de Vogt (**FIGURA 14**);

FIGURA 14: ESTRIAS DE VOGT (DENTRO DO CÍRCULO AMARELO)
(ICONOTECA DA SECÇÃO DE Córnea E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA/SP)

- Presença do anel de Fleischer (**FIGURA 15**).

FIGURA 15: ANEL DE FLEISCHER VISTO COM LUZ ANÉRITRA À LÂMPADA DE FENDA (ICONOTECA DA SECÇÃO DE Córnea E DOENÇAS EXTERNAS, SANTA CASA/SP)

1.2. Refratometria

- Astigmatismo irregular detectável à retinoscopia (sinal retinoscópico da “tesoura”, sinal da “gota de óleo” ou “gota de azeite”).

2. Topográfico

A combinação de pelo menos 4 dos achados topográficos abaixo, confirmaria ceratocone como causador de distorção topográfica:

- Presença de área localizada de aumento de curvatura da córnea maior que 47,00 D nos mapas em escala-padrão (“verdadeiro” poder refrativo da córnea) e de auto-escala;
- Mapa de perfil diferencial com padrão topográfico mais curvo, de valor positivo ($>0,50$);
- Presença de astigmatismo irregular detectado nos mapas topográficos (*Steep RP* e *flat RP* não perpendiculares);
- Ceratometria simulada central média superior a 47,2 D;
- Qualidade óptica (Índice de uniformidade corneal - CUI) inferior a 90%.

MÉTODO ESTATÍSTICO

1. Estatística descritiva das amostras (demográfica)

Os grupos com CCV e controle foram descritos quanto à média e desvio-padrão para as variáveis idade e sexo. Para testar a homogeneidade entre os dois grupos, utilizou-se o teste do χ^2 (*chi-quadrado*).

2. Estatística analítica ou comparativa dos dados gerais

Os dados relacionados a forma de apresentação da CCV (dados ordinais) e o tempo de duração da doença (dados numéricos) receberam tratamento estatístico e foram utilizados para análise de correlação com os dados videoceratográficos, usando-se o método de correlação de Pearson para as correlações paramétricas e da correlação de Spearman e de Kendall para as não-paramétricas.

3. Estatística analítica ou comparativa dos dados videoceratográficos

Para facilitar o estudo estatístico, utilizou-se o teste de correlação sugerido por EDERES (1973) e, em razão da correlação positiva obtida entre as variáveis estudadas no olho direito e olho esquerdo, escolheu-se aleatoriamente o olho direito e suas variáveis para tratamento estatístico.

Os dados das variáveis obtidas através dos exames videoceratográficos dos olhos direitos de paciente de ambos os grupos foram submetidos ao teste de índice de assimetria estatística, onde:

$$A = \frac{X - Mo}{SD}$$

A = Índice de assimetria de uma amostra

X = média da amostra

Mo = Moda

SD = desvio padrão da amostra

Valores de assimetria inferiores a 1 são considerados paramétricos e foram analisados estatisticamente através do teste *t* de Student para amostras independentes. Valores de assimetria maiores que 1 são considerados não-paramétricos e estudados estatisticamente através dos testes de Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov e de Kruskal-Wallis.

Utilizou-se nível mínimo de significância estatística de 95% ($p < 0,05$) em todos os testes aplicados.

Todos os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do programa de computador SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 10.0 para Windows® (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e orientados pelo Departamento Medicina Social e Preventiva, Setor de Estatística Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Para melhor interpretação estatística dos dados referentes à acuidade visual, os valores relativos à tabela de acuidade visual da escala de Snellen foram convertidos em valores logarítmicos, como sugerido por HOLLADAY (1997a) (ANEXO).

RESULTADOS

1. Resultados da análise demográfica

A **TABELA 1** detalha as características demográficas de cada grupo e sua comparação estatística. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM (GRUPO 1) E SEM CÉRATO-CONJUNTIVITE VERNAL (GRUPO 2)

Grupo	Número de pacientes	Idade	Sexo		<i>p</i>
		Média±SD	Masc	Fem	
1	71	10,61±3,96	51 (72%)	20 (28%)	0,12
2	100	9,77±3,15	67 (67%)	33 (33%)	0,13

Fonte: Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2000.

2. Resultados dos dados gerais e videoceratográficos

a. Frequência da associação entre CCV e ceratocone

A frequência de pacientes com diagnóstico clínico de ceratocone associado à CCV no Grupo 1 foi de 7 pacientes (9,85%). No Grupo 2, nenhum paciente apresentou quadro biomicroscópico e/ou refratométrico de ceratocone.

De acordo com os critérios estabelecidos para diagnóstico topográfico de ceratocone, no Grupo 1 foram diagnosticados 16 pacientes (22,53%). Nenhum paciente do Grupo 2 apresentou características topográficas compatíveis com o diagnóstico de ceratocone.

A diferença entre o diagnóstico clínico e o topográfico foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

b. Resultado dos parâmetros topográficos analisados

Todas as variáveis topográficas analisadas apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) entre os grupos. A **TABELA 2** detalha os valores das variáveis comparativas entre os grupos 1 e 2 e sua significância estatística. Por apresentar índice de assimetria >1 , a asfericidade foi estudada em separado por métodos não-paramétricos.

TABELA 2 - VARIÁVEIS TOPOGRÁFICAS DA SUPERFÍCIE ANTERIOR DA CÓRNEA DE PACIENTES COM (1) E SEM CCV (2)

	GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	P
AVOD	1	71	0,3	0,4	0,001*
	2	100	0,0	0,0	
AVOE	1	71	0,2	0,4	0,001*
	2	100	0,0	0,0	
AKOD	1	71	45,71	6,9	0,03*
	2	100	43,85	2	
AKOE	1	71	45,85	7,7	0,03*
	2	100	43,72	2	
PCAOD	1	71	0,6	0,3	0,001*
	2	100	0,1	0,1	
PCAOE	1	71	0,7	0,3	0,001*
	2	100	0,1	0,1	
CUIOD	1	71	82,67	25,63	0,001*
	2	100	98,80	3,83	
CUIOE	1	71	83,57	27,02	0,001*
	2	100	99,00	4,14	
ERPOD	1	71	46,01	7,02	0,02*
	2	100	44,01	2,06	
ERPOE	1	71	46,31	7,59	0,01*
	2	100	43,86	2,00	

Fonte: Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2000.

LEGENDA

AVOD: Acuidade visual do olho direito (em LogMar)

AVOE: Acuidade visual do olho esquerdo

AKOD: Ceratometria média do olho direito (em dioptrias)

AKOE: Ceratometria média do olho esquerdo

CUI OD : Índice de uniformidade corneal do olho direito (em percentual)

CUI OE : Índice de uniformidade corneal do olho esquerdo

PCAOD: Acuidade visual presumida do olho direito (em LogMar)

PCAOE: Acuidade visual presumida do olho esquerdo

ERPOD: Poder refrativo efetivo do olho direito (em dioptrias)

ERPOE: Poder refrativo efetivo do olho esquerdo

* = estatisticamente significativa

Obs: Os dados referentes ao olho esquerdo aparecem em caracteres de tons brandos, somente como referência informativa.

c. Asfericidade corneal e CCV

Das variáveis videoceratográficas submetidas ao teste do índice de assimetria estatística, somente a asfericidade corneal (**Q**) mostrou distribuição assimétrica ($A>1$), sendo tratada estatisticamente por métodos não-paramétricos. Nos três métodos estatísticos não-paramétricos utilizados (Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis), houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre os valores dos dois grupos (**TABELA 3**).

TABELA 3 - VALORES DA ASFERICIDADE CORNEAL DA SUPERFÍCIE ANTERIOR DA CÓRNEA DE PACIENTES COM (1) E SEM CCV (2)

	GRUPOS	N	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	P
QOD	1	71	-0,36	0,77	0,021*
	2	100	-0,14	0,10	
QOE	1	71	-0,36	0,60	0,002*
	2	100	-0,13	0,11	

Fonte: Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2000.

LEGENDA

QOD: Asfericidade do olho direito

QOE: Asfericidade do olho esquerdo

* = estatisticamente significativa

Obs: Os dados referentes ao olho esquerdo aparecem em caracteres de tons brandos, somente como referência informativa.

d. Correlações estatísticas

d.1. Asfericidade corneal e AV

Houve correlação estatística significativa entre Q e AV no grupo 1 ($p < 0,05$).

d.2. Asfericidade corneal, PCA e CUI

Houve correlação estatística significativa entre Q, PCA e CUI ($p < 0,05$).

d.3. Asfericidade corneal e AK

Houve correlação estatística significativa entre Q e AK ($p < 0,05$).

d.4. Asfericidade corneal e ERP

Houve correlação estatística significativa entre Q e ERP ($p < 0,05$).

e. Ceratocone , CCV e variáveis (TABELA 4)

Dos pacientes com ceratocone diagnosticado por padrão topográfico (16 de 71 pacientes ou 22,53%), 12 (75%) eram do sexo masculino e 4 (25%) do

sexo feminino. A faixa etária destes pacientes era de $13,9 \pm 4,3$ anos. Os pacientes deste grupo apresentavam AV de $0,98 \pm 0,48$ LogMar, AKOD de $58,91 \pm 7,07$ dioptrias, PCAOD de $0,50 \pm 0,27$, CUIOD de $43,33 \pm 17,23$, ERPOD de $59,75 \pm 6,64$ dioptrias e Q de $-1,01 \pm 1,49$.

Dois pacientes (12,5%) com ceratocone paracentral apresentaram córnea acentuadamente oblata ($Q=1,99$), enquanto 13 pacientes (81,25%) apresentavam córnea acentuadamente prolata ($Q > -1,27$). Apenas 1 paciente com ceratocone apresentava asfericidade corneal normal ($Q= -0,14$), com AV de 0,10 LogMar.

TABELA 4 - DADOS RELATIVOS AOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS TOPOGRAFICAMENTE COM CERATOCONO (16 (22,53%) DE 71 PACIENTES)

PACIENTES COM CERATOCONO TOPOGRÁFICO	Sexo	ACUIDADE VISUAL (LogMar)	CERATOMETRIA CENTRAL (AK OD) Em dioptrias	ACUIDADE VISUAL PRESUMIDA (PCA OD) (LogMar)	ÍNDICE DE UNIFORMIDADE CORNEAL (%) (CUI OD)	PODER REFRATIVO EFETIVO (ERP OD) em dioptrias	ASFERICIDADE CORNEAL (Q)
n=16 (22,53%)	12 Masc (75%) 4 Fem (25%)	$0,89 \pm 0,48$	$58,91 \pm 7,07$	$0,50 \pm 0,27$	$43,33 \pm 17,23$	$59,75 \pm 6,64$	$-1,01 \pm 1,49$

Fonte: Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2000.

f. Ceratocone e forma de apresentação da CCV

Dos 71 pacientes examinados, sessenta e nove (97,18%) apresentavam forma palpebral e dois (2,81%) a forma límbica. Não foram detectadas formas mistas da doença.

A forma palpebral esteve associada em 100% dos casos com ceratocone, diagnosticado tanto topográfica quanto clinicamente.

g. Ceratocone e tempo de doença

Nos pacientes do Grupo 1, o tempo de aparecimento dos sintomas sistêmicos de alergia (rinite, bronquite) foi de $6,9 \pm 4,7$ anos. O intervalo entre o início dos sintomas da alergia e os primeiros sintomas oculares (prurido e olho vermelho) que levaram à avaliação oftalmológica foi de $3,8 \pm 4,2$ anos. Nos pacientes com ceratocone, o tempo de aparecimento dos sintomas de alergia foi de $10,4 \pm 5$ anos e o intervalo entre o início da alergia e os primeiros sintomas oculares que levaram ao exame oftalmológico foi de $6,5 \pm 4,3$ anos.

h. Uso de medicação

Dos pacientes do Grupo 1, vinte e um pacientes (29,57%) faziam uso de medicação, 12 dos quais (57,14%) usavam monoterapia sob forma de colírio. Destes, onze (91,6%) usavam estabilizador de membrana de mastócitos e um (8,3%) usava anti-histamínico.

Nove pacientes (42,86%) usavam terapia múltipla com dois ou mais colírios. A combinação mais freqüente era de estabilizador de membrana de mastócitos e esteróide tópico (44.4%).

COMENTÁRIOS

Os dados obtidos através da análise da topografia da superfície anterior da córnea de ambos os grupos estudados demonstraram claramente que portadores de CCV apresentam alterações em seu contorno corneal quando comparados a pacientes com asfericidade corneal normal. De interesse clínico evidente, a média da curvatura anterior da córnea de pacientes portadores de CCV mostrou-se mais acentuada que no grupo-controle ($p < 0,05$). Os parâmetros que aferem a curvatura anterior da córnea, tais como AK e ERP, apresentaram valores significativamente superiores nos pacientes com CCV ($p < 0,05$). Estudos prévios sobre o desenvolvimento ocular dos seres humanos demonstram que os valores ceratométricos médios de indivíduos normais alcançam o valor adulto de 43,00 a 44,00 D aos 3 anos de idade, sofrendo mínimas alterações ao longo da vida (GORDON; DONZIS, 1985; ASBELL *et al.* 1990).

Fato deveras importante foi a observação de diferença estatisticamente significante entre casos de ceratocone associado à CCV diagnosticados por critérios clínicos (9,85%) e os casos diagnosticados

exclusivamente por critérios topográficos (22,53%) ($p<0,05$), mostrando que aproximadamente 1 em cada 4 pacientes com CCV apresentou alteração topográfica da superfície anterior da córnea relacionada ao ceratocone, não detectada ao exame clínico. Vale lembrar que a frequência desta associação descrita na literatura pertinente, quando utilizados exclusivamente critérios clínicos, é muito pequena se comparada aos achados topográficos do presente estudo, variando de 2% (BONINI *et al*, 2000) a 12,5% (TABARA,1998). O uso da topografia computadorizada de córnea como auxílio diagnóstico de ceratocone pode permitir diagnóstico qualitativo e quantitativo de formas leves, precoces ou mesmo frustras da doença, usualmente não diagnosticadas quando somente dados refratométricos, biomicroscópicos ou ceratométricos são considerados (RABINOWITZ; MCDONNELL, 1989).

Curvatura corneal mais acentuada (AK e ERP) e maior grau de asfericidade negativa (Q), associadas ao baixo índice de uniformidade da superfície corneal (CUI) e conseqüentemente à baixa performance visual (PCA), foram evidentes no grupo de pacientes com CCV, quando comparadas ao grupo controle ($p<0,05$). Nos pacientes com CCV e ceratocone (22,53%), estes parâmetros foram mais expressivos e evidentemente distintos, mesmo quando comparados aos pacientes com CCV sem ceratocone ($p<0,05$).

No grupo de pacientes com CCV e ceratocone diagnosticados por topografia de córnea, notou-se que o início dos sintomas alérgicos eram tardios ($10,4\pm5$ anos) e arrastavam-se por mais tempo, até surgirem os primeiros sintomas de mudança na performance visual ($6,5\pm4,3$ anos), quando comparados

aos pacientes com CCV sem manifestação de ceratocone ($6,9 \pm 4,7$ anos e $3,8 \pm 4,2$ anos respectivamente), sugerindo que o fator tempo ou cronicidade da doença possa estar relacionado à severidade do distúrbio ectásico da córnea. O mesmo raciocínio deve ser aplicado à forma de apresentação clínica, já que a forma palpebral da doença foi encontrada em 100% dos casos de ceratocone associado a CCV.

Os fatos acima citados sugerem que, em indivíduos susceptíveis, doença de longa duração com fator traumatizante crônico sobre o epitélio da córnea possa estar relacionada ao ceratocone, pois, segundo KIM *et al.* (1999), córneas que sofrem traumatismo mecânico freqüente e persistente sobre seu epitélio (sob a forma do ato de coçar ou sob a forma de traumatismo crônico das papilas sobre o epitélio da córnea), desenvolvem processos inflamatórios “silenciosos” e crônicos, levando à perda progressiva de massa estromal e conseqüentemente menor resistência biomecânica, propiciando seu encurvamento anterior, o que influencia negativamente na competência óptica da superfície anterior da córnea.

Por que, então, nem todos os pacientes com CCV evoluem para ceratocone com manifestação clínica? Uma possibilidade é de que a apoptose dos ceratócitos seja incompleta ou imperfeita e somente alguns componentes intracelulares escapem para o tecido circunjacente em casos moderados e de menor duração. Baseamos este raciocínio no fato de que, em casos de infecção aguda ou de debridamento mecânico da córnea, por exemplo, a liberação de quantidades de enzimas degradativas não é significativa, uma vez que inibidores

enzimáticos e outros componentes reguladores do processo também estão presentes no tecido corneal, equilibrando bioquimicamente o meio e promovendo perfeita homeostase intra e extracelular. Entretanto, liberação contínua de pequenas quantidades dessas enzimas degradativas por período de tempo prolongado poderia resultar em dano tecidual maior, com repercussões sobre a arquitetura estromal e, conseqüentemente, sobre suas propriedades biomecânicas, prejudicando a função óptica da córnea (KIM *et al.* 1999).

Corroborando para a hipótese supracitada, verificamos que vários estudos descrevem níveis elevados de enzimas degradativas e outros componentes químicos em córneas com ceratocone (KAO *et al.* 1982; SAWAGUCHI *et al.* 1989; BROWN *et al.* 1994; SMITH *et al.* 1995; ZHOU *et al.* 1998; KENNEY *et al.*, 1998).

A apoptose celular crônica e prolongada poderia ser o fator comum que liga os achados de altos níveis de diferentes enzimas degradativas produzidos pelos ceratócitos em córneas com ceratocone à patogênese dessa ectasia corneal. Hipóteses mais recentes envolvendo aspectos físicos e bioquímicos definem a etiologia do ceratocone como multifatorial, incluindo radiação ultravioleta do tipo B, atopia, traumatismo ocular crônico pelo ato de coçar os olhos e má adaptação às lentes de contato. Estes múltiplos fatores podem causar dano oxidativo ou da estrutura celular, alterando sua função. Se, entretanto, estas células são parcialmente lesadas, iniciam processo de regeneração, com maior atividade de enzimas degradativas, sítios focais de cicatrização e remodelação tecidual (KENNEY *et al.* 2000).

A regularidade (CUI) e qualidade óptica (PCA) da superfície da córnea foram sensivelmente mais afetadas em pacientes com CCV ($p<0,05$). Isto pode ser, pelo menos parcialmente, responsável pela baixa acuidade visual média encontrada nestes pacientes ($0,29\pm0,45$ LogMar). Contribuindo para a baixa AV, encontramos correlação estatisticamente significativa entre a AV, os índices que monitoram a curvatura anterior da córnea (AK e ERP), a uniformidade da superfície corneal (CUI) e a qualidade óptica desta superfície (PCA), mostrando que córneas mais curvas e com índice de regularidade inferior a 80%, levam a diminuição tanto da AV quanto da PCA ($p<0,05$). É importante lembrarmos que a córnea é o elemento refrativo ocular predominante, quando consideramos o olho como um todo na avaliação da performance visual, contribuindo com mais de 80% do poder dióptrico total do olho em estado não-acomodativo. Distúrbios na performance visual, como acuidade visual melhor corrigida abaixo do normal, diminuição da sensibilidade ao contraste e sintomas visuais subjetivos estão fortemente associados às aberrações da topografia da superfície anterior da córnea (WILSON; KLICE, 1994; APPLEGATE *et al.* 1998) e sua relação tem sido descrita em olhos com ceratocone (CAMP *et al.* 1990).

No tocante à asfericidade, houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com CCV e os do grupo-controle ($p<0,05$). Majoritariamente, esta diferença se deu no sentido dos pacientes com CCV apresentarem córnea mais prolata (Q mais negativo) que o grupo controle ($p<0,05$), ou seja, maior discrepância entre a região central curva e a periférica plana. Nos pacientes com CCV e ceratocone ($n=16$), essa diferença se tornou

patológica, ou seja, com acentuada elevação central, devida ao cone, em 13 pacientes (81,25%) com $Q > -1,27$. Dois pacientes (12,5%) com ceratocone paracentral apresentaram córneas acentuadamente oblatas ($Q = 1,99$). Apenas um paciente com CCV e ceratocone apresentava asfericidade corneal normal ($Q = -0,14$), com AV de 0,10 LogMar e CUI de 60%. Houve correlação positiva entre Q, CUI, ERP, PCA e AK ($p < 0,05$), influenciando de maneira direta o baixo desempenho visual destes pacientes. Córneas com asfericidade anormal podem gerar excessiva aberração óptica, resultando em diplopia monocular, diminuição da acuidade visual, diminuição da sensibilidade ao contraste e aumento do alumbramento (*glare*) em baixas condições mesópicas e escotópicas (MAEDA *et al.* 1994).

Em nosso meio, CCV parece ser a forma mais comum de alergia ocular, sendo responsável por 53,2% dos atendimentos do Ambulatório de Alergia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, segundo estatística dos últimos 3 anos, contrapondo-se à literatura, geralmente européia e americana, em que predominam os casos de conjuntivite alérgica sazonal ou perene (em torno de 60% dos casos) (BONINI *et al.* 2000b), enquanto na Europa, especificamente na Itália, CCV representa apenas 8% de todos os casos de conjuntivites alérgicas, segundo BONINI *et al.* (2000b). Adicionalmente, encontramos ceratocone associado à CCV em faixa etária mais precoce ($13,9 \pm 4,3$ anos) que na descrita na literatura. Dados estatísticos dão uma frequência de apenas 2,1% para a faixa etária de 8 a 16 anos na população normal (**GRÁFICO 1**). Estes números são alarmantes se levarmos em consideração que CCV

acomete caracteristicamente crianças em idade escolar e tem o potencial de provocar impedimento visual severo, desabilitando-as, na fase inicial de sua formação intelectual. Além disso, casos já diagnosticados de ceratocone representam desafio para o oftalmologista do ponto de vista da correção do erro refrativo induzido, pois comumente óculos não são capazes de corrigir tal aberração e lentes de contato são de difícil adaptação em pacientes nessa faixa etária e com tal grau de irritação ocular. A correção cirúrgica do ceratocone nessa faixa etária, por transplante de córnea, é difícil e envolve riscos acentuados do ponto de vista da saúde geral e da sobrevivência do próprio enxerto. Acreditamos que a utilização de métodos que antecipem a detecção de alterações de curvatura da superfície anterior da córnea associados a um rígido controle terapêutico destes pacientes, diminuindo o traumatismo crônico sobre as células epiteliais da córnea, possa ser de grande valia na prevenção e controle da evolução de ectasias da córnea em pacientes com CCV. Estudos prospectivos de longa duração são necessários para confirmação dessa hipótese.

O epitélio da córnea é certamente uma das estruturas mais críticas com respeito ao potencial de resposta ao estímulo alérgico externo. Os pesquisadores hoje não pensam no epitélio corneal como agente passivo, sobre o qual resposta celular imune atua em reações alérgicas, mas sim como participante ativo no processo de inflamação. Processos químicos e celulares estão intimamente envolvidos na resposta imune. Por exemplo, histamina e citocinas, principalmente as interleucinas liberadas pelos mastócitos degranulados, levam a maior permeabilidade através dos espaços entre as células epiteliais, aumentando a absorção de antígenos (**FIGURA 9**). Proteína básica maior dos eosinófilos e

peroxidase eosinofílica foram encontradas como principais indutores químicos de liberação de histamina e estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de ceratite puntiforme e úlcera “em escudo” (UDELL *et al.*1981).

Apesar da crescente tendência científica sugerindo que fator genético desempenhe papel importante nessa doença, fatores ambientais (como traumatismo ocular crônico) não podem ser descartados, seja como evento (gatilho ambiental) para estimular expressão fenotípica da doença clínica, seja como causa primária. Até sua total elucidação, devemos manter potenciais candidatos a traumatismo corneal crônico, em nosso caso pacientes com prurido ocular severo, livres de tal estímulo, detectando precocemente doença alérgica ocular e classificando-a adequadamente. A orientação e a educação dos familiares, co-partícipes do tratamento, no tocante ao controle do processo alérgico ocular, atacando em frentes tais como controle do ambiente que o paciente vive e hábitos de coexistência com animais de pêlo e, fundamentalmente, sobre a evolução e prognóstico da doença são fatores decisivos. Some-se a isso o controle dos sintomas iniciais do processo alérgico (prurido e inflamação) com medicações específicas anti-histamínicas (GOES *et al.*1994) ou até mesmo com emprego de corticosteróides tópicos em altas doses e curto termo. Protetores da membrana mastocitária e inibidores de eosinófilos (ALLANSMITH; ROSS,1986) mantêm o paciente livre de crises mais intensas, até mesmo atenuadas no longo termo. Ciclosporina tópica pode ser alternativa em casos refratários (BENEZRA *et al.*1986; SECCHI *et al.*1990). Até mesmo correção cirúrgica de papilas gigantes na conjuntiva tarsal superior pode melhorar as condições clínicas dos pacientes e diminuir o traumatismo sobre a superfície anterior da córnea (NISHIWAKI-

DANTAS *et al.* (2000), durante o período de atividade maior, até que naturalmente a doença regrida, diminuindo assim sua potencial capacidade de comprometer a acuidade visual.

CONCLUSÕES

Ressalte-se que as inferências relacionadas aos achados deste estudo aplicam-se, do ponto de vista estatístico, à população fornecedora da amostra, ou seja, pacientes do Ambulatório de Alergia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

Nas condições propostas para este estudo, concluiu-se que:

1. Houve maior frequência de pacientes com ceratocone em portadores de cérato-conjuntivite vernal (22,53%) que pacientes de grupo-controle quando a videoceratoscopia computadorizada de córnea foi utilizada como instrumento de detecção da doença. Este número é significativamente maior que os detectados por critérios clínicos (9,85%).
2. Pacientes com cérato-conjuntivite vernal apresentaram alteração da asfericidade corneal quando comparados a indivíduos de grupo-controle, tendendo à curvatura ceratométrica média maior. Nos com cérato-conjuntivite vernal e ceratocone, essa alteração expressa-se com

córneas prolatas (asfericidade negativa maior que -0,85), encontradas em 81,25% dos pacientes.

3. A asfericidade da córnea de maneira isolada demonstrou afetar a acuidade visual de pacientes com ceratocone e cérato-conjuntivite vernal. Houve correlação estatística positiva entre asfericidade corneal, acuidade visual e acuidade corneal prevista.
4. Asfericidade da córnea alterada associada a outros parâmetros utilizados pelo Sumário Diagnóstico de Holladay, influenciaram de modo significativo na piora da performance visual dos pacientes com cérato-conjuntivite vernal e ceratocone.
5. Houve correlação entre a presença de ceratocone e forma de apresentação de cérato-conjuntivite vernal (forma palpebral em 100% dos casos), tempo de doença (quanto maior o tempo de doença, maior a distorção corneal) e sexo (maior frequência no sexo masculino).

ANEXO

Tabela de conversão do ângulo mínimo de resolução (LogMAR)

Adaptada de Holladay JT. *J Refract Surg* 13:388-391,1997

Snellen		Equivalente decimal	Angulo visual	Equivalente LogMAR [§]
(pés)	(metros)	(minutos)		
20/10	6/3	2.00	0.50	-0.30
20/12.5	6/3.75	1.60	0.63	-0.20
20/16	6/4.8	1.25	0.80	-0.10
20/25	6/7.5	0.80	1.25	+0.10
20/32	6/6.4	0.63	1.60	+0.20
20/40	6/12	0.50	2.00	+0.30
20/50	6/15	0.40	2.50	+0.40
20/63	6/18.9	0.32	3.15	+0.50
20/80	6/24	0.25	4.00	+0.60
20/100	6/30	0.20	5.00	+0.70
20/125	6/37.5	0.16	6.25	+0.80
20/160	6/48	0.13	8.00	+0.90
20/200	6/60	0.10	10.00	+1.00
20/250	6/75	0.08	12.50	+1.10
20/320	6/96	0.06	16.00	+1.20
20/400	6/120	0.05	20.00	+1.30
20/2000 [†]	6/600	0.01	100.00	+2.00
20/20000 [‡]	6/6000	0.001	1000.00	+3.00

§ Log do Ângulo Mínimo de Resolução (Minimum Angle of Resolution)

† 20/2000= Conta dedos a 2 pés

‡ 20/20000= Movimentos de mãos a 2 pés

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELSON, M.B. ; MADIWALE, N. ; WESTON, J.H. Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. **Arch. Ophthalmol.** , v.101, p.555-556, 1983.

ABELSON, M.B. ; GEORGE, M.A. ; GAROFALO, C. Differential diagnosis of ocular allergic disorders. **Ann. Allergy** , v.70, p.95-107, 1993.

ABELSON, M.B. ; SCHAEFER, K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. **Surv. Ophthalmol.** , v.38, p.115-132, 1993.

ABELSON, M.B. ; UDELL, I.J. ; ALLANSMITH, M.R. , RAIZMAN, M.B. Allergic and toxic reactions. In: ALBERT, D.M. ; JAKOBIEC, F.A. , eds. **Principles and Practice of Ophthalmology** , Filadélfia, Saunders, v.1, p.77-100, 1994.

ALLANSMITH, M.R. ; WHITNEY, C.R. ; McCLELLAND, B.H. ; NEWMAN, L.P.

Immunoglobulins in human eye. Location, type and amount. **Arch.**

Ophthalmol. , v.89, p.36-45, 1973.

ALLANSMITH, M.R. ; KORB, D.R. ; GREINER, J.V. ; HENRIQUEZ, A.S. ;

SIMON, M.A. ; FINNEMORE, V.M. Giant papillary conjunctivitis in contact

lens wearers. **Am. J. Ophthalmol.** , v.83, p697-708 , 1977.

ALLANSMITH, M.R. ; ROSS, R.N. Ocular allergy and mast cell stabilizers. **Surv.**

Ophthalmol. , v.30, p.229-244, 1986.

APPLEGATE, R.A. ; HOWLAND, H.C. ; SHARP, R.P ; COTTINGHAM, A.J. ;

YEE, R.W. Corneal aberrations and visual performance after radial

keratotomy. **J. Refract. Surg.** , v.14, p.397-407, 1998.

ARENDS, M.J. ; WYLLIE, A.H. Apoptosis: mechanisms and role in pathology.

Int. Rev. Exp. Pathol. , v. 32, p.223-254, 1991.

ASBELL, P.A. ; CHIANG, B. ; SOMMERS, M.E. ; MORGAN, K.S. Keratometry

in children. **CLAO J.** , v.16, p.99-102, 1990.

ATCHINSON, D.A. Optical design of intraocular lenses I. On axis performance.

Optometry Vis. Sci. , v.66, p.492-506, 1989.

BALLOW, M. ; MENDELSON, L. Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. **J. Allergy Clin. Immunol.** , v.66, p.112-118, 1980

BAHRI, S.S. ; RABINOWITZ, Y.S. Videokeratography in family pedigree analysis of familial keratoconus. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** , v.35, p.2078, 1994

BECHARA, S.J. ; WARING, G.O. ; INSLER, M.S. Keratoconus in two pairs of identical twins. **Cornea** , v.15, p.90-93, 1996a.

BECHARA, S.J. ; ZANOTO, A. ; KARA-JOSÉ, N. Precisão e reprodutibilidade da videoceratografia. **Arq. Bras. Oftal.** , v.59, p.601-607, 1996b.

BENEZRA, D. ; PETER, J. ; BRODSKI, M. ; COHEN, E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.101, p.278-282, 1986.

BERG, F. Bemerkungen zur theorie der ophthalmometrischen messugen von flachenkrummungen. **Acta Ophthalmol.** , v.7, p225-243, 1929 *apud* HERSH, P.S. ; SHAH, S.J. ; HOLLADAY, J.T. Corneal asphericity following excimer laser photorefractive keratectomy. **Ophthalmic Surg. Lasers** , v.27, p.s421-s428, 1992.

- BIETTI, G.B. ; FERRABOSCHI, C. Sur l'association du kratocone avec le catarrhe printanier et sur son evidence statistique. **Bull. Mem. Soc. Fr. Ophthalmol.** v.71, p.185-198, 1958 *apud* KARSERAS, A.G. ; RUBEN, M. Aetiology of keratoconus. **Br. J. Ophthalmol.** , v.60, p.522-525, 1976.
- BOGAN, S.J. ; WARING III, G.O. ; IBRAHIM, O. ; DREWS, R. ; CURTIS, C.L. Classification of normal corneal topography based on computer-assisted videokeratography. **Arch. Ophthalmol.** , v.108, p.945-949, 1990.
- BONINI, S. ; BONINI, S. ; LAMBIASE, A. ; MARCHI, S. ; PASQUALETTI, P. ; ZUCCARO, O. ; RAMA, P. ; MAGRINI, L. ; JUHAS, T. ; BUCCI, M. Vernal keratoconjunctivitis revisited. A case series of 195 patients with long-term follow-up. **Ophthalmology** , v.107, p.1157-1163, 2000a.
- BONINI, S. ; LAMBIASE, S. ; BONINI, S. Genetic and environmental factors in ocular allergy. In: ABELSON, M.B. , ed. **Allergic Diseases of the Eye** , W.B. Saunders Company , Filadlfia, 2000b, 270p.
- BROWN, D.J. ; CHWA, M. ; OPBROEK, A.J. ; KENNEY, M.C. Altered gelatinolytic activities in an apparent keratoconus patient. A case report. **Cornea** , v.13, p.108-113, 1994.
- BUCKLEY, R.J. Vernal keratoconjunctivitis. **Int. Ophthalmol. Clin.** , v.28, p.303-308, 1988.

BUCKLEY, R.J. ; BACON, A.S. Giant papillary conjunctivitis. In: PEPOSE, J.S. ;
HOLLAND, G.N. ; WILHELMUS, K.R. , ed. **Ocular infection and immunity**
, Mosby, Saint Louis , p.359-366, 1996.

BUCKLEY, R.J. Allergic eye disease – a clinical challenge. **Clin. Exp. Allergy** ,
v.28, p.39-43, 1998.

BUDAK, K. ; KHATER, T.T. ; FRIEDMAN, N.J. ; HOLLADAY, J.T. ; KOCH,
D.D. Evaluation of relationship among refractive and topographic parameters.
J. Cataract Refract. Surg. , v.25, p.814-820, 1999.

BURRIS, T.E. ; HOLMES-HIGGIN, D.K. ; SILVESTRINI, T.A. ; SCHOLL, J.A. ;
PROUDFOOT, R.A. ; BAKER, P.C. Corneal asphericity in eye bank eyes
implanted with the intrastromal corneal ring. **J. Refract. Surg.** , v.13, p.556-
567, 1997.

CALONGE, M. Classification of ocular atopic/allergic disorders and conditions: and
unsolved problem. **Acta Ophthalmol. Scand.** , v.77, p.10-13, 1999.

CAMERON, J.A. ; AL-RAJHI, A.A. ; BADR, J.A. Corneal ectasia in vernal
keratoconjunctivitis. **Ophthalmology** , v.96, p.1615-1623, 1989.

CAMP, J.J. ; MAGUIRE, L.G. ; CAMERON, B.M. ; ROBB, R.A. A computer model for the evaluation of the effect of corneal topography on optical performance. **Am. J. Ophthalmol.** , v.109, p.379-386, 1990.

CAMPOS, M. ; SZERENYI, K. ; LEE, M. ; McDONNELL, J.M. ; McDONNELL, P.J. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. **Arch. Ophthalmol.** , v.112, p.254-260, 1994.

COCA, A.F. ; COOKE, R.A. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. **J. Immunol.** , v.8, p.163-182, 1923.

COLBY, K. ; DOHLMAN, C. Vernal keratoconjunctivitis. **Int. Ophthalmol. Clin.** , v.36, p.15-20, 1996.

COPEMAN, P.W.M. Eczema and keratoconus. **Br. Med. J.** , v.2, p.977-979, 1965.

COYLE, J.T. Keratoconus and eye rubbing. **Am. J. Ophthalmol.** , v.97, p.527-528, 1984.

CULBERTSON, W.W. ; TSENG, S.C.G. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. **Cornea** , v.13, p.33-42, 1994.

DAHAN, E. ; APPEL, R. Vernal conjunctivitis in the black child and its response to therapy. **Br. J. Ophthalmol.** , v.67, p.688-692, 1983.

DAVIES, P.D. ; LOBASCHER, D. ; MENON, J.A. ; RAHI, A.H.S. ; RUBEN, M. Immunological studies in keratoconus. **Trans. Ophthalmol. Soc. UK** , v.96, p.173-178, 1976.

DERMIBAS, N.H. ; PLUGFELDER, S.C. Topographic pattern and apex location of keratoconus on elevation topography maps. **Cornea** , v.7, p.476-484, 1998.

DERNOUCHAMPS, J.P. ; HOEBEKE, M. ; MICHAEL, S J. Une classification des conjonctives allergiques. **J. Fr. Ophthalmol.** , v.10, p.459-461, 1987.

DINGELDEIN, S.A. ; KLYCE, S.D. The topography of normal corneas. **Arch. Ophthalmol.** , v.107, p.512-518, 1989.

DUKE-ELDER, S. Disease of the outer eye. In: DUKE-ELDER S. , ed. **System of Ophthalmology** , Henry Kimpton, Londres, v.III, parte 1, 432-496, 1965.

EDERES, F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? **Arch. Ophthalmol.** , v.89, p.1-2, 1973.

FOSTER, C.S. Immunologic disorders of the conjunctiva, cornea and sclera. In:

ALBERT, D.M. ; JAKOBIEC, F.A. , ed. **Principles and Practice of Ophthalmology**, W.B. Saunders, Filadélfia, 1994 , vol. 1, p.190-217.

FRIEDLAENDER, M.H. Conjunctivitis of allergic origin: clinical presentation and differential diagnosis. **Surv. Ophthalmol.** , v.38, p.105-114,1993.

FRIERI, M. Allergy. **Asthma Proc.** , v.20, p.147-159, 1999.

GALLIN, M.A. ; BERGER, R. Atopy and keratoconus. **Am J. Ophthalmol.** , v.45, p.904-906, 1958.

GASSET, A.R. ; HINSON, W.A. ; FRIAS, J.L. Keratoconus and atopic diseases. **Am. J. Ophthalmol.** , v.10, p.991-994, 1978.

GELL, P.G.H. ; COOMBS, R.R.A. **Clinical aspects of immunology**. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p.317-337, 1963.

GOES, F. ; BLOCKHUYS, S. ; JANSSENS, M. Levocabastine eye drops in the treatment of vernal conjunctivitis. **Documenta Ophthalmol.** , v.87, p.271-281, 1994.

GONZALEZ, J.J. Keratoconus consecutive to vernal conjunctivitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.3, p.127-128, 1920.

GORDON, R. A. ; DONZIS, P.B. Refractive development of the human eye.

Arch. Ophthalmol. , v.103, p.785-789, 1985.

GORMAZ, A. ; EGGERS, C. Queratocono secundario a conjunctivitis primaveral.

Ann. Inst. Barraquer , v.9, p.63, 1970 *apud* GORMAZ, A. ; EGGERS, C.

Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus (carta ao editor). **Am. J.**

Ophthalmol. , 1983, p.556.

GORMAZ, A. ; EGGERS, C. Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus (carta

ao editor). **Am. J. Ophthalmol.** , v.96, p.555-556, 1983.

GREINER, J.V. ; LEAHY, C.D. ; WELTER, D.A. ; HEARN, S.L. ; WEIDMAN,

T.A.; KORBS D.R. Histopathology of the ocular surface after eye rubbing.

Cornea , v.16, p.327-332, 1997.

GUILLON, M. ; LYDON, D.P.M. ; WILSON, C. Corneal topography. A clinical

model. **Ophthalmol. Physiol. Opt.** , v.6, p.47-56, 1986.

HARRISON, R.J. ; KLOUDA, P.J. ; EASTY, D.L. Association between

keratoconus and atopy. **Br. J. Ophthalmol.** , v.73, p. 816-822, 1989.

HEAVEN, C.J. ; LAILOO, F. ; MICHALE, E. Keratoconus associated with

chromosome 13 ring abnormality. **Br. J. Ophthalmol.** , v.84, p1079, 2000.

HELENA, M.C. ; BAERVELDT, F. ; KIM, W-J ; WILSON, S.E. Keratocyte apoptosis after corneal surgery. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** , v.39, p.276-83, 1998.

HENSLEE, S.L. ; ROWSEY, J.J. New corneal shapes in keratorefractive surgery. **Ophthalmology** , v.90, p.245-250, 1983.

HERSH, P.S. ; SHAH, S.J. ; HOLLADAY, J.T. Corneal asphericity following excimer laser photorefractive keratectomy. **Ophthalmic Surg. Lasers** , v.27, p.s421-s428, 1992.

HERSH, P.S. ; SCHWARTZ-GOLDSTEIN, B.H. Corneal topography of phase III excimer laser photorefractive keratectomy. **Ophthalmology** , v.102, p.963-978, 1995.

HILGARTNER, H.L. ; HILGARTNER, JR. H.L. ; GILBERT, J.T. A preliminary report of a case of keratoconus successfully treated with organotherapy, radium and short wave diathermy. **Am. J. Ophthalmol.** , v.20, p.1032-1039, 1937.

HOLLADAY, J.T. ; LYNN, M. ; WARING III, G.O. The relationship of visual acuity, refractive error and pupil size following radial keratotomies. **Ophthalmology** , v.109, p.70-76, 1991.

HOLLADAY, J.T. Proper method for calculating average visual acuity. **J. Refract. Surg.** , v.13, p.388-391, 1997a.

HOLLADAY, J.T. Corneal topography using the Holladay Summary. **J. Cataract Refract. Surg.** , v.23, p.209-221, 1997b.

JONES, B.R. Allergic diseases of the outer eye. **Trans. Ophthalmol. Soc. UK** , v.91, p.441-447, 1971.

KAO, W.W. ; VERGNES, J.P. ; EBERT, J. ; SUNDAR-RAJ, C.V. ; BROWN, S.I. Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** , v.107, p.929-936, 1982.

KENNEDY, R.H. ; BOURNE, W.M. ; DYER, D.A. A 48 year clinical and epidemiologic study of keratoconus. **Am. J. Ophthalmol.** , v.101, p.267-273, 1986.

KENNEY, M.C. ; CHWA, M. ; ALBA, A. ; SAGHIZADEH, M. ; HUANG, Z. ; BROWN, S.J. Localization of TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, gelatinase A and gelatinase B in pathological human corneas. **Curr. Eye Res.** , v.17, p.238-246, 1998.

KENNEY, M.C. ; BROWN, D.J. ; RAJEEV, B. The elusive cause of keratoconus: a working hypothesis. **CLAO J.** , v.26, p.10-13, 2000.

KHAN, M.D. ; KUNDI, N. ; SAEED, N. ; GULAB, A. ; NAZEER, A.F. Incidence of keratoconus in spring catarrh. **Br. J. Ophthalmol.** , v.72, p.41-43, 1988.

KIELY, P.M. ; SMITH, G. ; CARNEY, L.G. The mean shape of the human cornea. **Optica Acta** , v.29, p.1027-40, 1982.

KIM, W.J. ; HELENA, M.C. ; MOHAN, R.R. ; WILSON, S.E. Changes in corneal morphology associated with chronic epithelial injury. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** , v.40, p.35-42, 1999a.

KIM, W.J. ; RABINOWITZ, Y.S. ; MEISLER, D.M. ; WILSON, S.E. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. **Exp. Eye. Res.** , v.69, p.475-481, 1999b.

KLINTWORTH, G.K. Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies. **Am. J. Ophthalmol.** , v.128, p.747-754, 1999.

KLYCE, S.D. ; WILSON, S.E. Quantitative description of corneal topography. A clinical study. **Arch. Ophthalmol.** , v.109, p.349-353, 1991.

KNAPP, J.H. **Die krummung der hornhaut des menschlichen auges.**

Heidelberg, SCB Mohr, 1860 *apud* HERSH, P.S. ; SHAH, S.J. ;

HOLLADAY, J.T. Corneal asphericity following excimer laser photorefractive keratectomy. **Ophthalmic Surg. Lasers** , v.27, p.s421-s428, 1992.

KORB, D.R. ; GREINER, J.V. ; LEAHY, C.D. Forceful eye rubbing as a causative factor in keratoconus. **Ophthalmology** , v.100(suppl), p.169, 1996.

KRACHMER, J.H. ; FEDER, R.S. ; BELIN, M.W. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. **Surv. Ophthalmol.** , v.28, p.293-322, 1984.

LICHTENSTEIN, L.M. Allergy and the immune system. **Scientific Am.** , v.269, p117-124, 1993.

LOTMAR, W. Theoretical eye model with aspherics. **J. Opt. Soc. Am.** , v.61, p.1522-1529, 1971.

LOWELL, F.C. ; CARROLL, J.M. A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus. **J. Allergy** , v.46, p.32-39, 1970.

MAEDA, N. ; KLICE, S.D. ; HAMANO, H. Alteration of corneal asphericity in rigid gas permeable contact lens induced warpage. **CLAO J.** , v.20, p.27-31, 1994.

MAGGI, E. ; BISWAS, P. ; DEL PRETE, G ; PARRONCHI, P ; MACHHIA, D ; SIMONELLI, C ; EMMI, L ; De CARLI, M ; TIRI, A ; RICCI, M.

- Accumulation of Th₂-like helper T-cells in the conjunctiva of patients with vernal keratoconjunctivitis. **J. Immunol.** , v.146, p.1169-1174, 1991.
- MAGUIRE, L.J. ; BOURNE, W.M. Corneal topography of early keratoconus. **Am. J. Ophthalmol.** , v.108, p.107, 1989.
- MANDEL, R.B. ; St. HELEN, R. Mathematical model of the corneal contour. **Br. J. Physiol. Opt.** , v.26, p.183-197, 1971.
- MCGILL, J.J. ; HOLGATE, S.T. ; CHURCH, M.K. ; ANDERSON, D.F. ; BACON, A. Allergic eye disease mechanism. **Br. J. Ophthalmol.** , v.82, p.1203-1214, 1998.
- MCSAI, M.S. ; VARLEY, G.A. ; KRACHMER, J.H. Development of keratoconus after contact lens wear. **Arch. Ophthalmol.** , v.108, p.534-538, 1990.
- MONTAN, P.P. ; BIBERLFIELD, P.J. ; SCHEYNIUS, A. IgE, IgE receptors and other immunocytochemical markers in atopic and nonatopic patients with vernal keratoconjunctivitis. **Ophthalmology** , v.102, p.725-732, 1995.
- MORROW, G.L. ; STEIN, R.M. Evaluation of corneal topographic: past ,present and future trends. **Can. J. Ophthalmol.** , v.27, p.213-225, 1992.

MORROW, G.L. ; STEIN, R.M. ; RACINE, J.S. ; SIEGEL-BARTELT, J.

Computerized videokeratography of keratoconus kindreds. **Can. J.**

Ophthalmol. , v.32, p.233-243, 1997.

MOURA, R.C.M.R. ; BOWYER, B.L. ; STEVENS, S.X. ; ROWSEY, J.J.

Comparison of three computerized videokeratoscopy systems with

keratometry. **Cornea** , v.17, p.522-528, 1998.

NEGRIS, R. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. **J. Am.**

Optom. Assoc. , v.63, p.316-319, 1992.

NEUMANN, E. ; GUTMANN, M.J. ; BLUMENKRANTZ, N. ; MICHAELSON, I.C.

A review of 400 cases of vernal conjunctivitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.47,

p.166-172, 1959.

NISHIWAKI-DANTAS, M.C. ; DANTAS, P.E.C. ; PEZZUTTI, S. ; FINZI, S.

Surgical resection of giant papillae and autologous conjunctival graft in

patients with severe vernal keratoconjunctivitis and giant papillae. **Ophthalm.**

Plast. Reconstr. Surg. , v.16, p.438-442, 2000.

PATEL, S. ; MARSHALL, J. Corneal asphericity and its implication for

photorefractive keratectomy: a mathematical model. **J. Refract. Surg.** , v.12,

p.347-351, 1996.

POWER, W.J. ; TUGAL-TUKTUN, I. ; FOSTER, C.S. Long-term follow-up of patients with atopic keratoconjunctivitis. **Ophthalmology** , v.105, p.637-642, 1998.

RABINOWITZ, Y.S. ; McDONNELL, P.J. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. **Refract. Corneal Surg.** , v.5, p.400-8, 1989.

RABINOWITZ, Y.S. ; GARBUS, J. ; McDONNELL, P.J. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. **Arch. Ophthalmol.** , v.108, p.365- , 1990.

RABINOWITZ, Y.S. ; MAUMENEE, I.H. ; LUNDERGAN, M.K. ;
PUFFENBERGER, E. ; ZHU, D. ; ANTONARAKIS, S. ; FRANCOMANO, C.A. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. **Cornea** , v.11, p.302-308, 1992.

RABINOWITZ, Y.S. ; YANG, H. ; BRICKMAN, Y. ; AKKINS, J. ; RILEY, C. ;
ROTTER, J.I. ; ELASHOFF, J. Videokeratography database of normal human corneas. **Br. J. Ophthalmol.** , v.80, p.610-616, 1996.

RABINOWITZ, Y.S. Keratoconus. **Surv. Ophthalmol.** , v.42, p.297-319, 1998.

RABINOWITZ, Y.S. ; RASHEED, K. KISA % index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for

diagnosing keratoconus. **J. Cataract Refract. Surg.** , v.25, p.1327-1335, 1999.

RAHI, A. ; DAVIES, P. ; RUBEN, M. ; LOBASCHER, D ; MENON, J.

Keratoconus and coexisting atopic disease. **Br. J. Ophthalmol.** , v.61, p.761, 1977.

RAIZMAN, M.B. Update on ocular allergy. In **Focal Points** , v.12, p.1-12, 1994.

RAU, S. ; DUNKER, G.I. Keratoconus in Mulvihill-Smith syndrome. **Klin.**

Monatsbl. Augenheilkd , v.205, p.44-46, 1994.

REHANY, U. ; RUMEL, T S. Corneal hydrops associated with vernal conjunctivitis as a presenting sign of keratoconus in children. **Ophthalmology** , v.102, p.2046-2049, 1995.

ROWSEY, J.J. ; BALYEAT, H.D. ; MONLUX, R. ; HOLLADAY, J.T. ; WARING III, G.O. ; LYNN, M.J. PERK STUDY GROUP. Prospective evaluation of radial keratotomy. Photokeratoscope corneal topography. **Ophthalmology** , v.95, p.322-334, 1988.

SANTO, R.M. ; BECHARA, S.J. ; PRADO Jr, J. ; KARA-JOSÉ, N. Conjuntivite alérgica e ceratocone. Contribuição ao estudo da topografia corneana computadorizada. **Arq. Bras. Oftal.** , v.59, p.390, 1996.

SAWAGUCHI, S. ; YUE, B.Y. ; SUGAR, J. ; GILBOY, J.E. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. **Arch. Ophthalmol.** , v.107, p.1507-1510, 1989.

SCHMITT-BERNARD, C. ; SCHNEIDER, C.D. ; BLANC, D. ; ARNEUD, B. Keratographic analysis of a family with keratoconus in identical twins. **J. Cataract Refract. Surg.** , v.26, p.1830-1832.

SECCHI, A.G. ; TOGNON, M.S. ; LEONARDI, A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.110, p.641-645, 1990.

SEILER, T. ; RECKMANN, W. ; MALLONEY, R.K. Effective spherical aberration of the cornea as a quantitative descriptor in corneal topography. **J. Cataract Refract. Surg.** , v.19, p.s155-s165, 1993.

SEN, D.K. ; SARIN, G.S. ; SAHA, K. Immunoglobulin E in human tears and aqueous humor. **Ind. J. Ophthalmol.** , p.1-4 , 1978.

SMITH, V.A. ; HOH, H.B. ; LITTLETON, M. ; EASTY, D.L. Over-expression of a gelatinase A activity in keratoconus. **Eye** , v.9, p.429-433, 1995.

SPENCER, W.H. ; FISCHER, J.J. The association of keratoconus with atopic dermatitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.47, p.332-334, 1959.

SRINIVASAN, B.D. ; JAKOBIEC, F.A. ; IWAMOTO, T. ; DeVOE, A.G. Giant papillary conjunctivitis with ocular prostheses. **Arch. Ophthalmol.** , v.97, p.892-895 , 1979.

SUGAR, A. ; MEYER, R.F. Giant papillary conjunctivitis after keratoplasty. **Am. J. Ophthalmol.** , v.91, p.239-242 , 1981.

TABBARA, K.F. ; BUTRUS, S.J. Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus (carta ao editor). **Am. J. Ophthalmol.** , v.95, p.704-705, 1983.

TABBARA, K.F. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. **Can. J. Ophthalmol.** , v.34, p.88-92, 1999.

TROCMÉ, S.D. ; KEPHART, G.M. ; ALLANSMITH, M.R. Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.108, p.57-63, 1989.

TROCMÉ, S.D. ; KEPHART, G.M. ; BOURNE, W.M. Eosinophil granule major basic protein deposition in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. **Am. J. Ophthalmol.** , v.115, p.640-643, 1993.

TUFT, S.J. ; KEMENY, M.D. ; DART, J.K.G. ; BUCKLEY, R.J. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. **Ophthalmology** , v.98, p.150-158, 1991.

UDELL, I.J. ; GLEICH, G.J. ; ALLANSMITH, M.R. ; ACKERMAN, S.J. ; ABELSON, M.B. Eosinophil granule major basic protein and Charcot-Leyden crystal protein in human tears. **Am. J. Ophthalmol.** , v.92, p.824-827, 1981.

VALLURI, S. ; MINKOVITZ, J.B. ; BUDAK, K. ; ESSARY, L.R. ; WALKER, R.S. ; CHANSUE, E. ; CABRERA, G.M. ; KOCH, D.D. ; PEPOSE, J.S. Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and disygotic twins. **Am. J. Ophthalmol.** , v.127, p.158-163, 1999.

WANG, Y. ; RABINOWITZ, Y.S. ; ROTTER, J.L. ; YANG, H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. **Am. J. Med. Genet.** , v.93, p.403-409, 2000.

WARING III, G.O. Making sense of keratospeak II: proposed conventional terminology for corneal topography. **Refract. Corneal Surg.** , v.5, p.362-367, 1989.

WARING III, G.O. ; HANNUSH, S.B. ; BOGAN, S.J. ; MALLONEY, R.K. Classification of corneal topography with videokeratography. In: SCHANZLIN,

D.S. ; RUBBINS, B. , eds. **Corneal Topography**, New York, Springer Verlag, p.47-73, 1992.

WILSON, S.E. ; HE, Y. ; WENG, J. ; LI, Q. ; MCDOWALL, W. ; VITAL, M. ; CHWANG, E.L. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: Hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. **Exp. Eye Res.** , v.62 , p.325-338, 1996.

WILSON, S.E. ; KIM, W.J. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization and disease. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** , v.39, p.220-226, 1998.

WILSON, S.E. ; KLYCE, S.D. Advances in the analysis of corneal topography. **Surv. Ophthalmol.** , v.35, p.269-277, 1991.

WILSON, S.E. ; KLYCE, S.D. ; HUSSEINI, Z.M. Standardized color-coded maps for corneal topography. **Ophthalmology** , v.100, p.1723-1727, 1993.

WILSON, S.E. ; KLYCE, S.D. Screening for corneal topography abnormalities before refractive surgery. **Ophthalmology** , v.101, p.147-152, 1994.

WILSON, S.E. ; LIN, D.T.C. ; KLYCE, S.D. Corneal topography of keratoconus. **Cornea** , v.10, p.2 , 1991.

WILSON, S.E. ; VERITY, S.M. ; CONGER, D.L. Accuracy and precision of the corneal analysis system and the topographic modeling system. **Cornea**, v.11, p.28-35, 1992.

WOODS, A.C. Clinical problem of the allergy in relation to conjunctivitis and iritis. **Arch. Ophthalmol.** , v.17, p.1-17, 1937.

WYLLIE, A.H. ; KERR, J.F. ; CURIE, A. R. Cell death: The significance of apoptosis. **Int. Rev. Cytol.** , v.68, p.251-306, 1980.

ZHOU, L. ; SAWAGUCHI, S. ; TWINNING, S.S. ; SUGAR, J. ; FEDER, R.S. ; YUE, B.Y.J.T. Expression of degradative enzymes and proteases inhibitors in córneas with keratoconus. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** , v.39, p.1117-1124, 1998.

FONTES DE CONSULTA

ABELSON, M.B. **Allergic Diseases of the Eye**. W.B. Saunders, Filadélfia, 2000. 270p.

BECHARA, S.J. **Análise comparativa das medidas ceratométricas e videoceratográficas em córneas humanas normais, pós-ceratoplastia penetrante e no ceratocone**. São Paulo, 1997. 114p. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

CENTER FOR KERATOCONUS. **Keratoconus statistics**. Disponível no endereço eletrônico <http://www.kcenter.org>

CUNHA, A.C. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. Universidade de São Paulo, 2ª edição, São Paulo, 1996. 89p.

DÓRIA, FILHO U. **Introdução à bioestatística: para simples mortais.** Negócio Editora, São Paulo, 1999. 152p.

HULLEY, S.B. ; CUMMINGS S.R. **Designing clinical research. An epidemiologic approach.** Lippincot, Williams & Wilkins, Filadélfia, 1988. 245p.

SILVINO, W.R. **Roteiro para aulas de bioestatística.** In: Curso de Especialização em Oftalmologia, São Paulo, 2000. Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2000. 26p. [Apostila]

SOUZA-DIAS, C.R. **A redação do trabalho científico.** Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 44p, 2001 [Apostila]