



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

FABIANA IZAAC ALFREDO REIS

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS
TOMOGRÁFICOS CORNEANOS EM
PACIENTES COM CERATOCONE E
CERATOCONE SUBCLÍNICO,
COMPARATIVAMENTE ÀS CÓRNEAS
NORMAIS**

São José do Rio Preto
2024

Fabiana Izaac Alfredo Reis

Avaliação dos Aspectos Tomográficos Corneanos
em Pacientes com Ceratocone e Ceratocone
Subclínico, Comparativamente às Córneas Normais

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Mestre no
Curso de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina
Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Cinara de Cássia Brandão

São José do Rio Preto
2024

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESSE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Reis, Fabiana Izaac Alfredo

Avaliação dos Aspectos Tomográficos Corneanos em Pacientes com Ceratocone e Ceratocone Subclínico, Comparativamente às Córneas Normais;

São José do Rio Preto, 2024.

54p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Profa. Dra. Cinara de Cássia Brandão

1. Ceratocone; 2. Ceratocone Subclínico; 3. Córneas normais; 4. Ectasia.

FABIANA IZAAC ALFREDO REIS

Avaliação dos Aspectos Tomográficos Corneanos
em Pacientes com Ceratocone e Ceratocone
Subclínico, Comparativamente às Córneas Normais

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Cinara de
Cássia Brandão

2ª Examinadora: Profa. Dra. Carolina Pereira Assis
Viela

3º Examinador: Postdoc. Profa. Dra. Miriam Alves
Ferreira

Suplentes: Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

Prof. Dr. Murilo Bertazzo Peres

São José do Rio Preto, __/__/2024

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
EPÍGRAFE	iv
LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE TABELAS E QUADROS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Fisiopatologia e Características Clínicas	1
1.2 Associação com Doenças Sistêmicas	8
1.3 Sinais Clínicos	9
1.4 Exames Complementares.....	11
1.5 Tratamento	18
1.6 Objetivo	19
2. CASUÍSTICA E MÉTODO	20
2.1 Critérios de exclusão.....	21
2.2 Aspectos éticos	21
2.3 Procedimento	22
2.4 Descrição e Caracterização da amostra	23
2.5 Participantes do Estudo.....	24
2.5.1 Grupo normal.....	24
2.5.2 Grupo Ceratocone em ambos os olhos (KC) - Grupo Ectasia	24
2.5.3 Grupo VAE (Very Asymmetric Ectasia) e VAE-NT (Normal Topography) ..	24
2.6 Índices analisados	24
2.7 Avaliação dos resultados	28
3. RESULTADOS	30
4. DISCUSSÃO	39
5. CONCLUDES	40
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	50

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	50
Anexo B – Tabela Suplementar 1	51

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido, Fernando Reis Neto, e a minha filha, Sofia Izaac Alfredo Reis, que sempre me apoiaram e incentivaram, e por continuarem acreditando em mim. São meu alicerce sem os quais eu não seria absolutamente nada. Estiveram presentes com todo amor e compreensão me ajudando nessa caminhada.

Obrigada por todos os ensinamentos e pelo amor incondicional a mim devotados. Meu eterno amor e gratidão. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por me oferecer tantas oportunidades e com elas obstáculos que foram matérias-primas de aprendizado. Por ter iluminado meus passos durante minha caminhada e por ter possibilitado encontrar pessoas maravilhosas com as quais aprendo dia a dia.

À minha orientadora, Profa. Dra. Cinara de Cássia Brandão, pelo incentivo, apoio e credibilidade.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Gildásio Castello de Almeida Júnior, agradeço por acreditar no meu trabalho e contribuir para o meu desenvolvimento científico. Muito obrigada pela oportunidade. Obrigada por todos os ensinamentos e apoio na minha vida científica e pessoal.

Aos funcionários do Ambulatório de Oftalmologia da FAMERP, meu obrigada pela ajuda e auxílio para uso da sala de exames para extrair os exames necessários para o desenvolvimento do meu projeto.

Aos meus pais, Edson Alfredo e Maria Cristina Izaac Alfredo,; meu muito obrigada por todos os ensinamentos e exemplos durante toda a minha trajetória de vida.

Às minhas irmãs, Camila e Natália, por toda presença e companheirismo em todos os momentos da minha vida. Aos meus sogros Luis Fernando e Ana Laura por todo apoio e ajuda. E a todos os meus familiares meu muito obrigada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, pela oportunidade oferecida, atenção, eficiência e por todo o suporte necessário. Agradeço a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante meu mestrado na FAMERP, àqueles que a mim dedicaram seu tempo, amizade e ajuda, pelos conselhos que me

engrandeceram, pelo carinho e apoio que me ajudaram a crescer e a entender melhor o mundo da ciência.

Muito Obrigada a todos que de alguma forma vivenciaram comigo minha vida acadêmica na FAMERP.

EPÍGRAFE

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou cair, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o DECIDIR”

(Cora Coralina)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Padrões Topográficos.....	7
Figura 2.	Curva ROC.....	29
Gráfico 1.	Grupo Normal x VAE.....	31
Gráfico 2.	Grupo Normal x Ectasia sem VA-E.....	31
Gráfico 3.	Grupo Normal x Ectasia sem VAE.....	32
Gráfico 4.	BAD-D.....	34
Gráfico 5.	BESTi v1.....	35
Gráfico 6.	BESTi v2 do Grupo VAE-VAE NT.....	37
Gráfico 7.	BESTi v2 de DISEASE-ECTASIA.....	38

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1.	Exames para auxílio diagnóstico KC.....	18
Tabela 2.	Descrição das 22 variáveis utilizadas para construir o algoritmo.....	26
Tabela 3.	Suplementar 1: Sensitivity and specificity of significant Scheimpflug variables used to differentiate study populations (all variables).....	49
Tabela 4.	Variáveis VAE-VAE NT.....	32
Tabela 5.	Variáveis DISEASE-ECTASIA.....	32
Tabela 6.	Amostra do Grupo VAE-VAE NT.....	33
Tabela 7.	Amostra do Grupo DISEASE-ECTASIA.....	33
Tabela 8.	Comparação emparelhada de curvas ROC do Grupo VAE-VAE NT..	33
Tabela 9.	Variáveis BAD e BESTi do Grupo VAE-VAE NT.....	33
Tabela 10.	Comparação emparelhada de curvas ROC do Grupo DISEASE-ECTASIA.....	34
Tabela 11.	Variáveis BAD e BESTi do Grupo DISEASE-ECTASIA.....	34
Tabela 12.	Área sob a curva ROC (AUC) do BAD.....	35
Tabela 13.	Índice de Youden do BAD.....	35
Tabela 14.	Área sob a curva ROC (AUC) do BESTi v1.....	35
Tabela 15.	Índice de Youden do BESTi v1.....	36
Tabela 16.	Área sob a curva ROC (AUC) do BESTi v2 do Grupo VAE-VAE NT.....	37
Tabela 17.	Índice de Youden do BESTi v2 do Grupo VAE-VAE NT.....	37
Tabela 18.	Área sob a curva ROC (AUC) do BESTi v2.....	38
Tabela 19.	Índice de Youden do BESTi v2.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
μ	Micras
BAD	<i>Belin/Ambrosio-enhanced ectasia display</i>
BESTi	<i>Boost Ectasia Susceptibility Tomography Index</i>
BFS	<i>Best Fit Sphere</i>
CBI	<i>Corneal Biomechanical Index</i>
CLEK	<i>Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus</i>
CXL	<i>Crosslinking</i>
IA	Inteligência Artificial
IL	Interleucina
KC	Ceratocone
MEC	Matriz Extracelular
MLRA	Análise de Regressão Logística Múltipla
MMPS	Metaloproteinases
NT	<i>Normal Topography</i>
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
ORA	<i>Ocular Response e Analyzer</i>
SMILE	Microscopia Óptica de Brillouin
TBI	<i>Tomographic Biomechanical Index</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VAE	<i>Very Asymmetric Ectasia</i>

RESUMO

Introdução: O Ceratocone (KC) é a doença ectásica corneana mais comum, considerada progressiva, bilateral e podendo ser assimétrica. Trata-se de uma doença não inflamatória caracterizada por um afinamento focal da córnea associada a um aumento da sua curvatura, através da redução da força biomecânica das fibras colágenas. Clinicamente, o KC evolui com astigmatismo irregular e perda progressiva da acuidade visual. Devido aos avanços dos métodos diagnósticos para a sua detecção, é possível diagnosticar alterações ainda subclínicas, sugerindo a susceptibilidade para ectasia. O seu tratamento está em constante evolução e depende do estágio em que se encontra a doença. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar através de inúmeros parâmetros extraídos de exames de Tomografia Corneana (Pentacam), os índices diagnósticos previamente existentes para detecção de casos subclínicos da doença ou muitas vezes ainda não diagnosticados. **Casuística e Método:** Avaliação retrospectiva de exames de Pentacam de pacientes previamente divididos em três grupos (Córnea normais em ambos os olhos, córneas com Ceratocone em ambos os olhos-KC e Ceratocone manifesto em um olho e subclínico no outro - VAE VAE-NT). Através dos parâmetros da tomografia corneana foram calculados os índices diagnósticos existentes (BAD-D e BESTi) e gerado curvas ROC para comparação de sensibilidade e especificidade deles. **Resultados:** Foram encontradas no grupo VAE-VAE-NT uma maior sensibilidade e especificidade no índice BESTi (V1 e V2- variáveis) comparado ao índice BAD-D colaborando na detecção de casos frustos da doença. No BESTi V1 obtivemos uma sensibilidade de 71,6%, e uma especificidade de 85,7% para diagnóstico de KC subclínico em córneas normais e no BESTi V2. Verificamos uma sensibilidade de 97,9 % e especificidade de 98,6%. **Conclusões:** Novos estudos em pacientes com Ceratocone subclínico são cada vez mais valiosos, pois o KC é sabidamente uma doença com acometimento bilateral, porém comumente assimétrico. É desejável o diagnóstico em casos iniciais, muitas vezes com topografia inalterada, uma vez que sua taxa de morbidade é alta quando não tratado. Desta maneira, o presente estudo ao avaliar os índices diagnósticos baseados na inteligência artificial; verificou a sua sensibilidade e especificidade. Portanto, colaborando para melhorar a detecção precoce da ectasia ou muitas vezes a detecção em suas formas subclínicas, impactando na condução do tratamento do paciente e muitas vezes na recuperação da sua qualidade visual.

Palavras-chave: Ceratocone, Ceratocone Subclínico, Índices Diagnósticos.

ABSTRACT

Introduction: Keratoconus (KC) is the most common corneal ectatic disease, considered progressive, bilateral, and may be asymmetric. It is a non-inflammatory disease characterized by focal thinning of the cornea associated with an increase in its curvature, through a reduction in the biomechanical strength of collagen fibers. Clinically, KC evolves with irregular and progressive loss of visual acuity. (9) Due to advances in diagnostic methods for its detection, it is possible to diagnose changes that are still subclinical, suggesting susceptibility to ectasia. Its treatment is constantly evolving and depends on the stage of the disease. **Objective:** The present study aims to evaluate, through numerous parameters extracted from Corneal Tomography exams (Pentacam), the previously existing diagnostic indices for detecting subclinical disease cases or often not yet diagnosed. **Casuistic and Method:** Retrospective evaluation of Pentacam exams of patients previously divided into 3 groups (Normal Corneas in both eyes, corneas with Keratoconus in both eyes - KC and Manifest Keratoconus in one eye and subclinical in the other - VAE VAE-NT). Using corneal tomography parameters, existing diagnostic indices (BAD-D and BESTi) were calculated, and ROC curves were generated to compare their sensitivity and specificity. **Results:** In the VAE-VAE-NT group, greater sensitivity and specificity were found in the BESTi index (V1 and V2) compared to the BAD-D index, helping to detect unsuccessful disease cases. In BESTi V1 we obtained a sensitivity of 71.6% and a specificity of 85.7% for diagnosing subclinical KC in normal corneas and BESTi V2, we found a sensitivity of 97.9% and a specificity of 98.6%. **Conclusions:** New studies on patients with subclinical keratoconus are of great value, as KC is known to be a disease with bilateral, but commonly asymmetrical, involvement. It is advisable to diagnose it in early cases, often with unchanged topography since its morbidity rate is high when left untreated. In this way, this study evaluated diagnostic indices based on artificial intelligence; and verified their sensitivity and specificity. Therefore, collaborating to improve the early detection of ectasia or often the detection in its subclinical forms, with an impact on the management of the patient's treatment and often the recovery of their visual quality.

Keywords: Keratoconus, Subclinical Keratoconus, Diagnostic Indexes.

1. INTRODUÇÃO

O Ceratocone (KC) é a doença ectásica corneana mais comum. Trata-se de uma doença não inflamatória caracterizada por um afinamento focal da córnea associada a um aumento da curvatura corneana, através da redução da força biomecânica das fibras colágenas.⁽¹⁾

A doença foi descrita primeiramente por Benedict Dudell, sendo aperfeiçoada por John Nottingham que, em 1854, fez uma descrição mais abrangente acerca da patologia.⁽²⁾

As doenças ectásicas da córnea, incluindo o Ceratocone, continuam sendo tópicos de grande relevância em estudos relacionados à Córnea e Doenças Externas. Isso se deve ao fato de estarem entre as principais indicações para o transplante de córnea, bem como para o uso de lentes de contato especiais. Esse interesse é evidenciado por revisões prospectivas realizadas por Rabinowitz e McGuee.^(1,3) Entretanto, com o surgimento da Cirurgia Refrativa como subespecialidade, iniciou-se um rápido e acelerado desenvolvimento. O surgimento das cirurgias eletivas para correção de erros refrativos, com o objetivo de minimizar a dependência de métodos tradicionais de correção visual, impulsionou a necessidade de um aprofundamento científico, visando aprimorar a segurança e a eficácia desses procedimentos, geralmente realizados em córneas normais. Essa evolução no campo científico também trouxe avanços importantes para o tratamento de diversas patologias, especialmente o ceratocone e outras doenças ectásicas da córnea.⁽⁴⁾

1.1 Fisiopatologia e Características Clínicas

Ceratocone (KC) é uma doença progressiva, especialmente, na primeira década de vida, momento no qual a córnea exibe uma menor rigidez. É caracterizada pelo

afilamento do estroma central ou paracentral, resultando na alteração da curvatura corneana.

Ocorre também uma diminuição na densidade dos queratócitos, do número de lamelas e maior degradação de fibroblastos. Apesar de assimétrica, a doença é bilateral.⁽⁵⁾ Em revisões de estudos genéticos,⁽⁶⁻⁹⁾ a incidência de ceratocone familiar está relacionada à herança autossômica dominante com genômicos loci conhecidos.

A prevalência do Ceratocone na população geral é de aproximadamente de um a cada 2000 indivíduos (0,05%). No KC, existem roturas na membrana de Bowman que são preenchidas por colágeno derivado do estroma e o epitélio corneano central se encontra afilado, existindo uma correlação positiva entre essas duas alterações.^(6,10)

O afilamento corneano no KC é causado pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) e por perda de queratócitos.⁽¹¹⁾

A etiologia é multifatorial, combinando fatores ambientais, genéticos e comportamentais.

A redução das lamelas de colágenos no KC é resultado da diminuição de colágeno tipo I, IV, VII, XII e XIII no epitélio e de tipo I, III, V, VI e XIII no estroma. Em todas as camadas da córnea, pode-se encontrar aumento das esterases, fosfatases, metaloproteinases tipo II (MMP-2) e diminuição do inibidor da alfa 1 protease, alfa 2 macroglobulina e do inibidor de matriz metaloproteinase no tecido tipo 1 (TIMP-1).⁽¹¹⁻¹²⁾

Na lágrima dos portadores, observa-se aumento da interleucina (IL) 6, IL 17 e diminuição da IL-4, IL- 12 e IL-13.

No estroma, existe um aumento dos receptores de IL- 1 e dos níveis de fator estimulador de crescimento vascular (VEGF).

A associação da doença com atopia e hábito de esfregar os olhos é conhecida como gatilho para o desenvolvimento e progressão da doença. O microtrauma causado no epitélio, através da fricção corneana, gera aumento dos níveis de matriz de metaloproteinases (MMPS) e mediadores inflamatórios, incluindo IL-6 e fator de necrose tumoral - α (TNF- α).⁽¹¹⁾

Esses processos causam apoptose de queratócitos, resultando em aumento dos níveis de IL-1 e subsequente diminuição do volume estromal.

O quadro clínico típico de KC envolve visão distorcida ou borrada, que se inicia na época da adolescência e um padrão clássico de frequente troca de óculos. A retinoscopia mais frequente mostra um astigmatismo miópico irregular, em padrão de "tesoura" e o reflexo da gota de óleo (Sinal de Charleux).

A presença do sinal de Munson ocorre em casos de KC avançados. Outros sinais encontrados, em casos mais graves, são Sinal de Rizzuti e anel de Fleischer. Outra alteração encontrada na córnea são as estrias de Vogt, linhas verticais no estroma profundo e membrana de Descemet.

Uma complicação associada à rotura e dobras na membrana de Descemet resulta na hidropsia corneana, com o quadro clínico de edema agudo do estroma, seguido de diminuição da visão e dor ocular.

Associação entre KC e outras condições como Síndrome da pálpebra frouxa e Apnéia obstrutiva do sono foram descritas no encontro anual da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), em 2012.⁽¹²⁾

Zadnik *et al.*,⁽¹³⁾ através do estudo *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus* (CLEK), analisaram prospectivamente 1209 pacientes com exame anual por oito anos; encontraram uma diminuição da Acuidade Visual (AV) com alto e baixo

contraste, aumento progressivo da curvatura da córnea e uma taxa de cicatriz corneana em torno de 20 a 25%.

Muitos termos têm sido empregados para descrever os estágios pré-clínicos da doença KC, incluindo KC subclínico, KC suspeito ou forma frustra de KC. O termo KC suspeito é reservado para as córneas com alguma alteração na topografia, mas sem a evidência clínica de KC.⁽¹⁴⁾ KC foi descrito primeiramente por Amsler como uma forma incompleta da doença.⁽¹⁵⁾

Entretanto, pela ambiguidade de definição e uma sobreposição entre essas designações, não existe um critério definitivo que ajude a discriminar o KC subclínico da córnea sadia.⁽¹⁶⁾ No entanto, os aspectos subclínicos do KC ainda são obscuros em termos de um diagnóstico preciso, estimulando novas pesquisas.⁽¹⁷⁾

O KC pode ser classificado em quatro estágios pela sua severidade, resumidamente classificado como estágio clínico do ceratocone pelo sistema de classificação de Krumeich:⁽¹⁸⁾

- **Estágio 1:** Curvatura excêntrica, Miopia e/ou astigmatismo Curvatura excêntrica, Miopia e/ou astigmatismo induzido < 5,0 Dioptrias (D) e Ceratometria média central < 48,00 D

- **Estágio 2:** Miopia e/ou astigmatismo induzido de 5,0 D até 8,0 D, Ceratometria média central < 53,00 D, ausência de cicatriz e espessura mínima da córnea > 400 micras (μ).

- **Estágio 3:** Miopia e/ou astigmatismo induzido de 8,0 D até 10,0 D, Ceratometria média central > 53,00 D e < 55,00 D, ausência de cicatriz e espessura mínima da córnea de 300 μ a 400 μ .

- **Estágio 4:** Refração imensurável, Ceratometria média central $> 55,00$ D, cicatriz central na córnea e espessura mínima da córnea de 200μ .

O diagnóstico de KC inicia-se com uma história clínica detalhada e um exame criterioso à lâmpada de fenda. Temos como desafio empregar e associar os dados das novas tecnologias para aumentar a acurácia diagnóstica.⁽¹⁹⁾ Dentre os métodos diagnósticos mais relevantes podemos citar a topografia corneana com anéis de Plácido, tomografia corneana 3-D, tomografia segmentar, análise de Wavefront, contagem de células estromais e estudo dos nervos da córnea, avaliação biomecânica da córnea, genética e testes de biologia molecular.⁽¹⁹⁾

Clinicamente, o KC evolui com astigmatismo irregular e perda progressiva da acuidade visual.⁽²⁰⁾ Devido aos avanços dos métodos diagnósticos para sua detecção, é possível diagnosticar alterações ainda subclínicas, sugerindo a susceptibilidade para ectasia.⁽²¹⁾ O seu tratamento está em constante evolução e depende do estágio em que se encontra a doença.

Em cada fase da doença, é fundamental que o paciente compreenda sua condição, bem como, seja realizado o controle adequado da alergia e da inflamação na superfície ocular. Além disso, a prescrição de óculos pode ser considerada como uma tentativa de restaurar a visão.⁽²²⁻²³⁾ As lentes de contato podem ser indicadas em casos de astigmatismo irregular. No entanto, se estas medidas não forem eficazes para melhorar a qualidade visual, os segmentos de anéis intraestromais podem ser considerados como uma alternativa.⁽²⁴⁾

Antes do surgimento de tratamentos eficazes para tentar estabilizar a falência biomecânica da córnea, o transplante penetrante de córnea era a única e principal alternativa terapêutica disponível.⁽²⁴⁾

Uma abordagem utilizada para estabilizar a progressão do ceratocone é o procedimento de cross-linking (CXL) com riboflavina e exposição aos raios UVA, descrito por Spoerl *et al.* ⁽²⁵⁾ O mecanismo de ação envolve o fortalecimento das fibras de colágeno da córnea, dificultando as alterações em sua estrutura. ⁽²⁶⁾

Sob o aspecto bioquímico, verificou-se que córneas com ceratocone produzem, em meios de cultura, uma quantidade maior de enzimas colagenolíticas do que córneas normais, o que pode contribuir para explicar as alterações observadas na membrana de Bowman e na membrana basal. ⁽²⁶⁻²⁷⁾ Além disso, sugere-se que o ceratocone pode resultar de um defeito metabólico em queratócitos distróficos, levando à redução na síntese de colágeno normal e ao aumento na produção de glicosaminoglicanas, que carecem de função estrutural. ⁽²⁶⁾ A deficiência de uma enzima específica, a glicose-6-fosfatase desidrogenase, também pode estar envolvida na patogenia da doença, levando a peroxidação e dano, da porção lipídica da membrana basal epitelial, com deterioração do colágeno estromal. ⁽²⁷⁾

Conforme já mencionado, o ceratocone pode se apresentar em formas subclínicas, quase imperceptíveis, até formas severas. Nos estágios iniciais, o astigmatismo irregular pode ser tão leve que não exige correção óptica. Em casos mais avançados, o diagnóstico é evidente, com sinais de deformidade visíveis a olho nu, como o sinal de Munson. ⁽²⁸⁾

A ectasia provoca alterações no filme lacrimal, resultando no acúmulo de ferro na base do cone. Um dos primeiros sinais do ceratocone é o anel de Fleischer, caracterizado por uma linha subepitelial de ferro. À medida que a ectasia avança, surgem linhas de "stress" em diferentes camadas do estroma, conhecidas como estrias

de Haab, além da possível ruptura da membrana de Descemet, permitindo a infiltração de humor aquoso no estroma, um fenômeno chamado hidropsia.⁽²⁸⁻²⁹⁾

Atualmente, a biotecnologia possibilita uma discussão aprofundada sobre a etiologia do ceratocone. Pesquisas realizadas ao longo de várias gerações indicam uma tendência de transmissão genética dessa condição. A prevalência de ceratocone clinicamente manifestado em famílias parece ser de aproximadamente 20%.⁽³⁰⁾

Estudos clássicos identificam um padrão de herança autossômica dominante irregular,^(29,31) no qual cerca de um em cada dez parentes consanguíneos apresenta a condição, em contraste com a expectativa de um em dois. Os autores atribuem essa observação à penetrância incompleta e à expressividade variável do gene.

A variabilidade na expressão de um gene implica que nem todas as características da doença se manifestam em todos os indivíduos afetados. Por sua vez, a penetrância incompleta indica que alguns portadores do gene não exibem sintomas da condição.^(29,31)

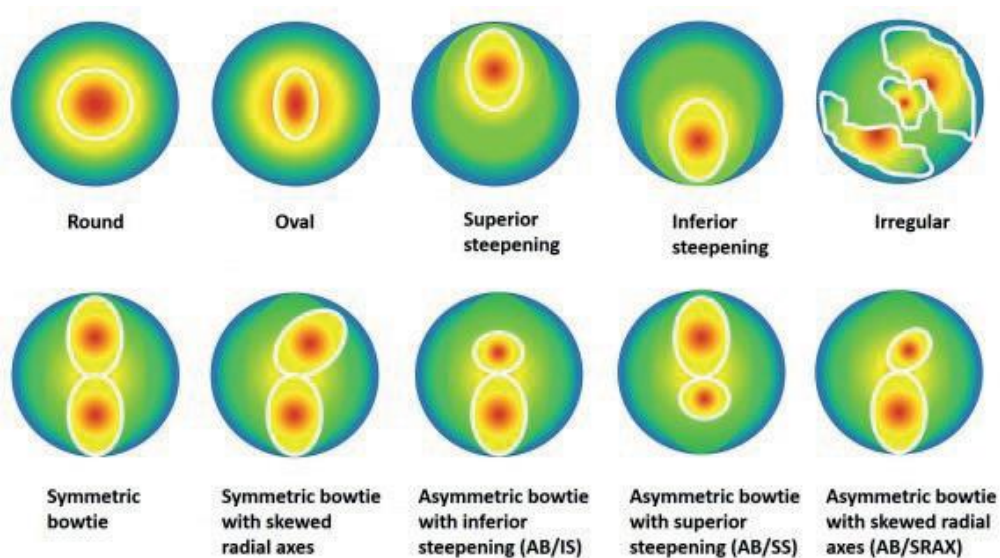


Figura 1. Padrões Topográficos

Fonte: Rabinowitz et al.,⁽³²⁾

1.2 Associação com Doenças Sistêmicas

O KC pode estar associado a inúmeras doenças sistêmicas de origem genética que se subdividem em quatro grandes grupos, sendo eles:

1) Desordens do tecido conectivo com elasticidade anormal do colágeno, entre elas: Síndrome da córnea frágil, Displasia congênita do quadril, Hiper mobilidade articular, Síndrome de Ehlers-Danlos, Osteogênese Imperfeita, Síndrome de Marfan, Prolapso de válvula mitral e Pseudoxantoma elástico;

2) Doenças Atópicas ou Eczematosas, associadas ao ato de coçar os olhos: Síndrome de Down, Síndrome hiper-IgE, Ictiosis, Síndrome oculodentodigital, Autografismo, Síndrome de Turner (linfagiectasia conjuntival) e Síndrome de MulvihillSmith;

3) Função retiniana anormal com estímulo óculo-digital: Albinismo, Rubéola Congênita, Amaurose Congênita de Leber, Neurofibromatose, Retinose Pigmentar, Síndrome de Laurence–Moon–Bardet–Biedl, Distrofia de cone, Degeneração Tapetoretiniana, Síndrome de Kurz;

4) Retardo mental associado com estímulo óculo-digital: Síndrome de Apert, Síndrome de Crouzon, Síndrome de Angelman, Hiperornitinemia e Síndrome de Noonan.⁽³³⁾

Há um debate sobre a influência de fatores ambientais na origem e na progressão do ceratocone, sugerindo que essa condição é multifatorial.⁽³⁴⁾ A elevada incidência de pessoas atópicas, que frequentemente coçam os olhos, entre aqueles com ceratocone, destaca a relevância desse fator. Além disso, observa-se uma maior frequência de ceratocone em regiões secas e quentes, que favorecem o surgimento de condições

atópicas. Embora a progressão do ceratocone em usuários de lentes de contato seja um fato reconhecido, ainda não há estudos conclusivos sobre esta questão.⁽³⁵⁻³⁶⁾

1.3 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos iniciais do ceratocone incluem: erro refrativo assimétrico, com astigmatismo progressivo ou elevado; ceratometria indicando alto astigmatismo e irregularidades (com o eixo não somando 180 graus); o fenômeno de "tesoura" ao observar o reflexo vermelho na oftalmoscopia ou retinoscopia; inclinação inferior dos valores, eixo inclinado, ou ceratometria elevada nas leituras do K e na topografia corneana computadorizada, além do afinamento corneano, especialmente na região inferior.⁽³⁷⁾ Alguns sinais podem ser visualizados por meio da biomicroscopia: a área de maior afinamento corresponde àquela com maior protrusão; o sinal de Rizutti é um reflexo cônico próximo ao limbo nasal quando um feixe de luz incide na córnea temporal.⁽³⁷⁾ O anel de Fleischer aparece como um depósito de ferro, comumente encontrado no epitélio ao redor da base do cone; sua coloração marrom é melhor evidenciada com o uso do filtro de azul de cobalto. As estrias de Vogt, localizadas no estroma, são finas e verticais, geralmente desaparecendo sob pressão firme aplicada ao globo ocular e reaparecendo quando a pressão é liberada.⁽³⁷⁾

Os sinais clínicos avançados incluem: o sinal de Munson, que se caracteriza pela protrusão da pálpebra inferior ao olhar para baixo; a presença de cicatrizes superficiais; a ruptura da membrana de Bowman; e a hidropsia aguda, que ocorre quando há rompimento da membrana de Descemet, permitindo a entrada de humor aquoso no estroma. Isso resulta em espessamento corneano, diminuição da visão e dor. Além disso, as cicatrizes estromais podem se desenvolver, após a resolução do quadro de

hidropsia aguda e, paradoxalmente, podem levar à melhoria da visão, uma vez que alteram a curvatura da córnea e reduzem o astigmatismo irregular.⁽³⁷⁾

Em todas as fases da doença, é fundamental que o paciente compreenda sua condição, além de haver um controle eficaz da alergia e da inflamação na superfície ocular. Também é importante a prescrição de óculos como uma tentativa de reabilitar a visão. Nos casos de astigmatismo irregular, o uso de lentes de contato pode ser uma opção viável.⁽²³⁾ Quando essas abordagens não são suficientes para melhorar a qualidade da visão, a utilização de segmentos de anéis intraestromais pode ser considerada. Antes do desenvolvimento de tratamentos eficazes para estabilizar a falência biomecânica da córnea, o transplante penetrante de córnea era a principal e única alternativa terapêutica disponível.⁽²⁴⁾

Outro aspecto que merece atenção é o número elevado e possivelmente crescente de pacientes com ceratocone na população.^(22,38) Tanto a incidência (novos casos) quanto a prevalência (total de casos) da doença aumentaram, o que certamente está associado à maior sensibilidade diagnóstica proporcionada pelos avanços nos exames de imagem da córnea. No entanto, esse aumento também pode estar relacionado a outros fatores ambientais e genéticos.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾ O renomado estudo de Kennedy, realizado de 1935 a 1982, em Minnesota, registrou uma incidência de dois casos por 100.000 habitantes anualmente, além de uma prevalência de 54,5 casos por 100.000 habitantes.⁽¹¹⁾ É importante destacar que o estudo de Kennedy utilizou técnicas de exame limitadas para o diagnóstico, como a retinoscopia “em tesoura” e os reflexos irregulares da ceratometria, que só são detectáveis em estágios mais avançados da doença. Isso pode explicar por que 41% dos casos foram inicialmente diagnosticados como “unilaterais”.⁽¹¹⁾

1.4 Exames Complementares

Dois fatores distintos podem ser ressaltados na interação entre a cirurgia refrativa e as doenças ectásicas da córnea: primeiro, as tecnologias desenvolvidas para a cirurgia refrativa são úteis no tratamento dessas condições; segundo, é crucial identificar casos subclínicos que apresentam alto risco de desenvolver ectasia iatrogênica progressiva.^(38,42-48)

Antigamente, o diagnóstico do KC era feito com auxílio do ceratômetro manual (tipo Javal-Schiotz ou Bausch and Lomb), no qual evidenciava aumento da curvatura corneana, alto astigmatismo ou miras formadas distorcidas.⁽²²⁾

No início da década de 1980, surgiram os primeiros dispositivos de videoceratografia computadorizada, utilizando sistemas baseados em discos de Plácido.⁽⁴⁸⁾ A partir daí, diversos índices foram desenvolvidos para diferenciar córneas saudáveis das córneas afetadas pelo ceratocone.⁽⁴⁹⁻⁵²⁾

Novos aparelhos foram desenvolvidos para a detecção do KC subclínico com o advento da cirurgia refrativa, em 1990, e o risco de ectasia pos cirúrgica. O Orbscan, Bausch and Lomb, Rochester, NY, USA, apresenta a tecnologia de oferecer um mapa paquimétrico amplo, a elevação anterior e posterior da córnea e o mapa topográfico. Posteriormente, foi criado o Orbscan II, que combina a tecnologia do primeiro aparelho associada ao Disco de Plácido, tornando, assim, a análise mais sensível, pois conseguia comparar a elevação máxima posterior com o *Best Fit Sphere* (BFS), otimizando a discriminação de suspeitos de KC em relação a córneas normais.⁽⁵³⁾

Os tomógrafos baseados no princípio de Scheimpflug, como o Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemanha), oferecem mapas tridimensionais, além de informações sobre as superfícies anterior e posterior da córnea, paquimetria e características da

câmara anterior. A tecnologia Scheimpflug do Pentacam utiliza uma câmera rotacional que analisa 138 mil pontos de elevação reais da superfície anterior e posterior da córnea.⁽⁵⁴⁾ Diferentemente do topógrafo que utiliza o Disco de Plácido, os dados obtidos pelo Pentacam não dependem de um eixo de referência ou orientação, o que proporciona uma representação mais precisa da forma real da córnea.⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

O Pentacam é equipado com o software Belin/Ambrosio-enhanced Ectasia Display (BAD), que exclui os 4 mm da área do ponto mais fino ao calcular a forma de referência (BFS) e analisa a progressão paquimétrica desse ponto em direção à periferia da córnea. Assim, o software realça as elevações, tornando-as mais visíveis, e possibilitando a detecção mais precoce dos estágios iniciais do ceratocone ou casos subclínicos.⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾

Os dados coletados das elevações anterior e posterior através da BAD são muito eficazes na diferenciação entre córneas saudáveis e aquelas afetadas por KC.⁽⁶¹⁾ As medidas de diferenças de elevação são valiosas para aprimorar o diagnóstico do ceratocone, especialmente em estágios mais iniciais, além de auxiliar na classificação da gravidade da doença.⁽⁶¹⁻⁶²⁾

Os parâmetros paquimétricos obtidos pelo Pentacam também são mais eficazes na diferenciação entre córneas com ceratocone e córneas saudáveis do que um único ponto paquimétrico isolado.⁽⁶³⁾ No entanto, em relação ao índice de progressão paquimétrica, a especificidade para a espessura máxima é de 90%, indicando que até 10% dos casos de ceratocone subclínico podem não ser detectados por esta tecnologia. Além disso, outro estudo mostrou que, em olhos contralaterais ao olho com ceratocone evidente, o programa de detecção do Pentacam não conseguiu identificar diferenças entre essa córnea e uma córnea saudável.⁽¹⁶⁾

O Pentacam pode detectar a luz retro-refletida do sistema óptico profundo, permitindo a geração de mapas de topografia, paquimetria e da câmara anterior. Além disso, é possível criar um mapa da luz retro-refletida nas diversas regiões da córnea, denominado mapa de densitometria corneana. Na prática clínica, a densitometria já foi documentada após o tratamento do ceratocone com crosslinking do colágeno corneano (CXL).⁽⁶⁴⁾

Novas tecnologias de imagem, baseadas na avaliação biomecânica e tomografia, provaram aumentar consideravelmente a capacidade de detectar doenças ectáticas leves, incluindo aquelas que ocorrem em olhos exibindo topografia normal de indivíduos com ectasia clínica no outro olho.⁽⁶⁵⁾ A Tomografia de Scheimpflug que revela mapas tridimensionais, mapas das superfícies posterior e anterior da córnea, paquimetria e características da câmara anterior, é um exemplo de técnica. Particularmente interessante é a tecnologia Pentacam Scheimpflug, que envolve a aplicação de uma câmera giratória Scheimpflug para examinar 138.000 pontos de elevação distintos das superfícies posterior e anterior na córnea.⁽⁵⁴⁾ O Valor de Desvio Total de Ectasia Aprimorado Belin / Ambrósio (BAD-D), que é derivado do Pentacam e combina mapas de elevação padrão e aprimorados^(63,65-67) das superfícies posterior e frontal com dados de distribuição de espessura é outra ferramenta útil que foi projetada para triagem de pacientes antes da cirurgia refrativa.⁽⁵⁷⁾ O Pentacam apresenta uma boa reprodutibilidade na mensuração da paquimetria e topografia da córnea esuperfície posterior da córnea.⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾

Sugere-se que o epitélio da córnea tende a dificultar o diagnóstico, pois ele mascara a curvatura mais pronunciada na área do cone, visto que as córneas, sem o

epitélio, submetidas ao *Crosslinking* (CXL), mostraram uma curvatura mais acentuada depois da remoção do mesmo na área correspondente ao cone.⁽⁷⁰⁾

Outras tecnologias têm sido utilizadas, como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT), a análise da histerese corneana com o ORA (*Ocular Response e Analyzer*), a caracterização do perfil da aberrometria, medida da deformação corneana usando um tonômetro de não contato com tecnologia Scheimpflug e microscopia óptica de Brillouin¹¹(SMILE).⁽⁷¹⁻⁷²⁾ Sua prevenção tem cada vez mais se tornado uma grande preocupação para os cirurgiões refrativos.⁽⁶⁵⁾

Atualmente, os algoritmos de aprendizado de máquina e Inteligência Artificial (IA) desempenham um papel fundamental na melhoria da avaliação do risco de ectasia, ajudando-nos a lidar com grandes quantidades de informações.⁽⁴⁶⁾

Em 2013, ⁽⁷³⁾ levantou-se a hipótese de uma considerável variabilidade na avaliação subjetiva de imagens topográficas, mesmo quando realizada por especialistas. Isso impulsionou a busca por métodos diagnósticos mais sofisticados e menos dependentes de análises superficiais.

A avaliação da superfície posterior da córnea tornou-se viável com o surgimento de tecnologias como a tomografia de Scheimpflug, o ultrassom de alta frequência e a tomografia de coerência óptica (OCT).⁽⁴⁷⁾ O primeiro método de tomografia foi o Orbscan.⁽⁷⁴⁾

Os estudos demonstraram uma boa sensibilidade na detecção de formas precoces de ceratocone, que ainda não são identificadas pela topografia convencional.⁽⁷⁵⁾

O Galilei Dual Scheimpflug Analyzer (Ziemer, Port, Suíça), também empregado para avaliar a superfície posterior da córnea, difere do Orbscan ao utilizar duas câmeras

de Scheimpflug e anéis de Plácido para gerar uma imagem tridimensional da córnea. Foram descritos índices específicos para diferenciar córneas normais de aquelas afetadas pelo ceratocone.⁽⁷⁶⁾

O Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemanha) é um sistema que combina uma câmera rotacional do tipo Scheimpflug com um sistema de iluminação frontal, permitindo a reconstrução tridimensional da córnea e do segmento anterior.⁽⁴⁷⁾ Múltiplos índices foram descritos com o objetivo de diagnosticar o KC e outras doenças ectásicas da córnea.

O Corvis ST (OCULUS Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Alemanha) também atua como um tonômetro sem contato, incorporando uma câmera de Scheimpflug de alta velocidade para a avaliação biomecânica da córnea. Embora, haja uma sobreposição significativa nos parâmetros obtidos com este dispositivo; o uso de inteligência artificial permitiu melhorar sua acurácia diagnóstica.⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾

Combinando parâmetros de deformação com a espessura horizontal da córnea, Vinciguerra *et al.*⁽⁷⁹⁾ desenvolveram o Índice Biomecânico Corneano (CBI). Este índice apresentou um ponto de corte de 0,5, com 100% de especificidade e 94,1% de sensibilidade.

O Índice Biomecânico Tomográfico (TBI), desenvolvido por Ambrósio *et al.*, combina dados da tomografia baseada em Scheimpflug (Pentacam) com informações biomecânicas (Corvis ST).⁽⁸⁰⁾ Esse parâmetro demonstrou ser eficaz na detecção de pacientes com topografias normais e ectasia subclínica, mostrando uma maior capacidade diagnóstica para identificar pacientes com predisposição ao ceratocone em comparação com qualquer outro índice isolado.^(78,80)

Com a utilização de um ponto de corte de 0,29, o Índice Biomecânico Tomográfico atingiu uma especificidade de 96% e uma sensibilidade de 90,4% para o diagnóstico de ceratocone, resultados que foram confirmados em outros estudos.^(78,80)

A aberrometria ocular, fundamentada no exame de Wavefront, é considerada uma ferramenta valiosa para o diagnóstico de casos suspeitos de ceratocone. Entre as aberrações de alta ordem identificadas, destacam-se o trefoil e o coma vertical, que apresentam aumento em pacientes com formas frustras de ceratocone.⁽⁸¹⁾ Além disso, a refração manifesta, apoiada pela análise de wavefront, pode aprimorar a eficácia dos métodos de refração em pacientes com ceratocone.⁽⁴⁷⁾

A microscopia confocal revela diversas alterações celulares presentes em todas as camadas da córnea de pacientes com ceratocone.⁽⁸³⁾ Entre essas alterações, destacam-se o aumento do pleomorfismo, a redução dos ceratócitos nas camadas estromais superficial e profunda, o afinamento da camada basal e o espessamento dos nervos sub-basais.

A análise de outras características do segmento anterior, como a profundidade da câmara anterior (ACD), pode ser realizada por meio da tomografia de Scheimpflug. Embora a avaliação da córnea, geralmente, seja o foco principal em pacientes com ceratocone. Uma pesquisa realizada na China observou um aumento da ACD em pacientes com ceratocone avançado em comparação com olhos menos comprometidos.⁽⁸³⁾ Este achado é presumivelmente associado ao aumento do aspecto prolapso da córnea. No entanto, outro estudo realizado com uma população australiana revelou diferenças na medida da ACD ao comparar pacientes com ceratocone subclínico e olhos sem alterações.⁽⁸⁴⁾

A Tomografia Córnea Segmentar com Ultrassom de Alta Frequência é empregada para a avaliação individual das camadas corneanas. Silverman *et al.* ⁽⁸⁵⁾ correlacionaram a espessura epitelial ao diagnóstico de casos iniciais de ceratocone.

No que diz respeito aos aspectos genéticos no diagnóstico de ceratocone, destaca-se a correlação entre a exposição ambiental, como o hábito de coçar os olhos, e os genes relacionados à doença. Estima-se que mais de 700 mutações genéticas estejam associadas ao ceratocone, sendo que 8% dessas mutações são consideradas causas diretas do desenvolvimento da ectasia, enquanto 92% estão vinculadas a fatores ambientais. ⁽⁸⁶⁾

O diagnóstico do KC em sua forma inicial, subclínica, ganhou maior relevância com a consagração da cirurgia refrativa como nova subespecialidade da Oftalmologia, pois estes casos apresentam maior risco de evolução para doença ectásica pós-correção visual a laser (LVC).

Tabela 1. Exames para auxílio diagnóstico KC

Exame Diagnóstico	Características
Topografia	Analisa a curvatura da superfície anterior da córnea e a expressa em gráfico de cores
Tomografia	Proporciona reconstrução 3D da córnea analisando superfícies anterior e posterior e mapa paquimétrico
Biomecânica (Corvis ST)	Analisa a resposta de aplanação corneana a um estímulo de pulso de ar
Avaliação biomecânica/tomográfica	Une as duas tecnologias criando índices objetivos e aumentando a sensibilidade e especificidade diagnóstica
Wavefront	Une as duas tecnologias criando índices objetivos e aumentando a sensibilidade e especificidade diagnóstica
Tomografia segmentar por OCT ou VHFU	Avalia camadas individuais da córnea como epitélio e membrana de Bowman
Microscopia confocal e especular	Identifica alterações em nível celular a partir de imagens de alta resolução

Fonte: Hilgert *et al.*,⁽³⁷⁾

1.5 Tratamento

O tratamento do KC pode ser realizado através do manejo clínico com a correção óptica com o uso de óculos ou lentes de contato (Especiais- Rígidas Gás Permeáveis- RGP) e no tratamento cirúrgico com o uso do CXL do colágeno, implante de anéis intraestromais e ou implantes de lentes fáticas tóricas e esféricas de câmara anterior ou posterior.^(22,87)

O tratamento clínico do ceratocone obteve avanços substanciais, seguindo a evolução nas lentes de contato. Como é de se esperar, a estabilidade de uma superfície esférica sobre outra irregular é pequena. O aumento da área de contato periférico, como o que ocorre com as lentes gelatinosas, na tentativa de buscar apoio em regiões menos

irregulares, é a solução que aparece em combinações de lentes gelatinosas como base, e rígidas por cima, ou *piggyback*. Tal combinação deve ser sempre realizada com uma lente de contato rígida gás permeável ao invés de acrílica, por aumentar a oxigenação da córnea subjacente. Outra possibilidade é o uso de lentes de centro rígido e periferia de grande diâmetro flexível.

O transplante de córnea, quer lamelar ou penetrante, é ainda o método de escolha para casos graves.

1.6 Objetivo

O presente estudo teve como objetivo avaliar, através de parâmetros extraídos de exames de Tomografia Corneana (Pentacam), dois índices diagnósticos previamente existentes (BAD-D e BESTi), para uma provável detecção de casos subclínicos da doença ou muitas vezes ainda não diagnosticados.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

Para este estudo, foi realizada uma avaliação retrospectiva dos exames de Pentacam dos pacientes com KC, KC subclínico e pacientes com córneas sadias, atendidos no Ambulatório de Especialidades no setor de Oftalmologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP. Para análise dos exames de Pentacam, os indivíduos foram divididos em três grupos, respectivamente:

- 1) Córnea com KC subclínico em um olho e KC evidenciado em olho contralateral;
- 2) KC em ambos os olhos;
- 3) Córneas normais em pacientes submetidos ou não à cirurgia ceratorefrativa.

O diagnóstico do KC foi realizado, baseado na topografia axial com disco de plácido e com elevação derivada do mapa de curvatura anterior da córnea. ⁽³⁾ Foram utilizados concomitantes os critérios empregados no estudo de Zadnik *et al.* ⁽¹³⁾

Pacientes com KC em um olho e com o olho contralateral normal foram considerados como KC unilateral. Neste estudo, o olho contralateral foi considerado normal, quando os índices de classificação topográfica do Pentacam estiverem normais, o valor D final do BAD-III for $< 1,6$ DP (desvio padrão), bem como, a ausência de evidência clínica, ou seja, ausência de sintomas. Pacientes do grupo normal deviam ter córneas sadias clinicamente, e valores topográficos/tomográficos do Pentacam dentro da normalidade.

Os pacientes com KC foram subdivididos de acordo com a classificação de Amsler-Kumeich já previamente citada.

Os pacientes do grupo normal, ou seja, córneas sadias e os pacientes com KC foram incluídos de acordo com os critérios de exclusão deste estudo.

2.1 Critérios de exclusão

Para este estudo, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

1. Pacientes com Síndrome do Olho Seco Moderado a Grave, Acne Rosácea e disfunção severa das glândulas de Meibomius;
2. Pacientes usando drogas imunossupressoras por via sistêmica ou tópica ou doença autoimune de base relatada pelo paciente;
3. Cicatriz corneana prévia como, por exemplo, Ceratite Infecciosa prévia;
4. Hidrópsia corneana prévia;
5. Cirurgia intraocular prévia;
6. Trauma ocular prévio;
7. Pacientes portadores de Pterígio Nasal primário com invasão maior que 3 mm a partir do limbo anatômico;
8. Uso de lente de contato Rígida Gás Permeável (LC RGP) nas últimas quatro semanas antes da realização do exame;
9. Uso de lente de contato (LC) Gelatinosa ou Gelatinosa Tórica nas últimas duas semanas antes da realização do exame.

Doenças Sistêmicas, por exemplo, Diabetes Mellitus, não foram consideradas como critérios de exclusão e não houve restrição na idade dos pacientes envolvidos.

2.2 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, tendo sido aprovado sob o Protocolo CAAE: 55522022.4.0000.5415 com Parecer nº. 5.286.026 em 11 de março de 2022, em acordo com a Resolução CNS nº. 466, de 2012

(Anexo A). Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em virtude do tipo de estudo.

2.3 Procedimento

Foi realizado um estudo retrospectivo dos pacientes que se submeteram a procedimento ceratorefrativo ou não, no caso do grupo de córnea normais e CXL e/ou implante de Anel Intraestromal, no caso de KC e KC subclínico. No caso de KC subclínico, todos os pacientes que foram atendidos de rotina e realizaram o exame do Pentacam.

No Pentacam, foi selecionado o exame com melhor qualidade da elaboração dos mapas, tendo sido avaliados os seguintes parâmetros: curvatura axial, elevação anterior, elevação posterior, espessura da córnea, BAD-D, aberrações de alta ordem da córnea, índices topométricos, curvatura anterior e posterior. Os dados da elevação foram retirados de uma zona fixada em 8mm com corpo de referência do BFTE (“Best 5 Fit Toric Ellipsoid” - ajustado manual, “float”, diâmetro 8,0mm) e corpo de referência do BFS (“Best Fit Sphere”- ajustado manual, “float”, diâmetro 8,0mm), ambos centrados no ápice da córnea.

Todos os dados do Pentacam analisados seguem abaixo:

- 1) Ceratometria mais plana (K1), ceratometria mais curva (K2) e a ceratometria média (KM) nos 3 mm centrais da córnea;
- 2) Assimetria de ceratometria ínfero-superior nos anéis de 4 mm e 6 mm (4 mm I-S e 6 mm I-S);
- 3) Assimetria de ceratometria superotemporal-inferonasal nos anéis de 4 mm e 6 mm (4 mm ST-IN e 6 mm ST-IN);

4) Índices topométricos na zona de 8 mm – avaliando Índice de Variação de Superfície (IVA), Índice de Assimetria Vertical (IVA), Índice de KC (KI), Índice de Descentração da Altura, KI central, Índice de Assimetria da Altura (IHA), Raio Mínimo, asfericidade da superfície posterior e anterior;

5) Valores de elevação: BAD III com os valores de D, superfície anterior (Df), superfície posterior (Db), progressão paquimétrica (Dp), ponto mais fino (Dt), deslocamento do ponto mais fino (Dy) e o D final (D);

6) O ART (*Ambrosio's Relative Thickness*) tanto ART máximo quanto o ART mínimo;

7) Paquimetria tomográfica;

8) Densitometria da córnea;

9) KMI (*Keratoconus Match Index*) e o KMP (*Keratoconus Match Probability*);

10) *Holladay Report*;

11) Aberrometria da córnea.

2.4 Descrição e Caracterização da amostra

Os pacientes foram divididos em três grupos: pacientes com KC em ambos os olhos, KC subclínico em um olho e franco ceratocone no olho contralateral e pacientes com córneas normais em ambos os olhos. Todos os pacientes estavam em acompanhamento no Ambulatório de Especialidades no setor de Oftalmologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, e foram submetidos ao exame de Pentacam para acompanhamento anual de rotina.

Foram analisados os índices estabelecidos de algoritmos pré-existent para quantificação de sensibilidade e especificidade em cada grupo, e feita a comparação entre os grupos para avaliação dos dados.

A divisão dos grupos foi feita entre córneas sadias (Grupo NORMAL) e córneas com KC em ambos os olhos (Grupo KC) ou KC subclínico em um olho e KC franco no contralateral (Grupo VAE-VAE NT).

O estudo retrospectivo compreendeu entre o período de 2012 a 2021. Os pacientes foram considerados portadores de VAE-NT se a ectasia fosse confirmada em um olho, com base nos critérios descritos anteriormente, e o olho oposto tivesse um mapa de curvatura da superfície frontal (topométrica) normal.

2.5 Participantes do Estudo

2.5.1 Grupo normal

Este grupo compreendeu em 658 pacientes. O critério de inclusão, para ser um caso normal, foi a presença de córneas normais em ambos os olhos durante o exame ocular geral, conforme evidenciado por achados normais de biomicroscopia de lâmpada de fenda, acuidade visual corrigida para longe de 20/20 ou melhor, topografia subjetiva geral normal e achados tomográficos normais. Todas as córneas tinham critérios de topografia normal em ambos os olhos, como critérios normais para tomografia.

2.5.2 Grupo Ceratocone em ambos os olhos (KC) - Grupo Ectasia

Este grupo compreendeu em 328 pacientes, portadores de ceratocone bilateral clinicamente.

2.5.3 Grupo VAE (Very Assimetric Ectasia) e VAE-NT (Normal Topography)

Este grupo compreendeu em 148 pacientes com topografia normal (VAE-NT) em um olho e ectasia franca (VAE-E) no outro olho.

2.6 Índices analisados

O primeiro índice analisado foi o Índice Belin-Ambrosio Enhance Ectasis Display (BAD). Ele utiliza mapas de elevação baseados a partir de uma esfera de

melhor encaixe, Best-Fit Sphere, (BFS) e BFS aprimorado em conjunto com uma avaliação paquimétrica realizada pelo próprio aparelho.⁽⁹³⁾ Os mapas de elevação baseados na BFS são calculados a partir dos 8mm centrais da córnea, enquanto o BFS aprimorado exclui os 3,5mm centrados no ponto mais fino. Esta técnica de cálculo de elevação pouco altera os mapas encontrados em córneas saudáveis, mas deixa possíveis alterações em córneas ectásicas mais evidentes.⁽⁸⁸⁾

Um valor chamado de “D” é calculado baseado em uma análise de regressão linear, utilizando inúmeros parâmetros, como elevação anterior e posterior no ponto mais fino, mudança da elevação anterior e posterior baseada na BFS, distribuição paquimétrica, espessura relativa e curvatura máxima (Kmáx).⁽⁹⁰⁾

Em um estudo que comparou 47 córneas com ectasia altamente assimétrica (VAE) a um olho selecionado aleatoriamente de 331 pacientes com córneas saudáveis,⁽⁶⁶⁾ o ponto de corte (*cut-off*) do BAD-D encontrado foi de 1,22, apresentando 93,62% de sensibilidade e 94,56% de especificidade.

O segundo índice analisado foi o índice derivado BESTi (*Boost Ectasia Susceptibility Tomography Index*) e suas duas variáveis (V1 e V2).

O cálculo do BESTi é baseado no MLRA (análise de regressão logística múltipla) que é uma função logística que limita sua produção dentro da faixa de 0 a 1, nos proporcionando um resultado controlado.

Este método utiliza o conceito de mínimos quadrados médios, reduzindo o erro total quadrático suavemente e acomodando todos os dados de entrada pontos para que o sobreajuste seja evitado.⁽³⁶⁾

Para construir o algoritmo extraído do MLRA, foram utilizadas 22 variáveis alguns dos quais foram extraídos da planilha citada.

Depois de aplicar MLRA, foram obtidas estimativas de parâmetros para cada variável, e uma estimativa de parâmetro adicional foi fornecida como interceptação. Estimativas do parâmetro foram multiplicadas por cada variável correspondente e adicionadas a interceptação para obter o índice – Boosted Ectasia Susceptibility Tomography Index (BESTi).

A Tabela 2 e Tabela 3 (Anexo B) resumem as variáveis analisadas.

Tabela 2. Descrição das 22 variáveis utilizadas para construir o algoritmo (continua)

Variable	Description of variable
Age	Age of each patient on date of examination
ARTmax	Ambrosio relational thickness maximum
C.Vol D 2.5 mm	Corneal volume of 2.5-mm diameter area
C.Vol D 3.0 mm	Corneal volume of 3.0-mm diameter area
D2.4 mm/Pachy min	Quotient of average CT of 2.4 mm circle centered on thinnest location/Pachy min
D2.8 mm/Pachy min	Quotient of average CT of 2.8 mm circle centered on thinnest location/Pachy min
D3.2 mm/Pachy min	Quotient of average CT of 3.2 mm circle centered on thinnest location/Pachy min
Dif. max-min of CP	Difference of maximum value of CP minus minimum value of CP in diameter of 6 mm of cornea back-centered in corneal apex. The location of CP evaluated were: r0.0 0°, r1.0 (0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270°, 315°), r2.0 (0°, 30°, 60°, 90°, 120°, 150°, 180°, 210°, 240°, 270°, 300°, 330°), r3.0 (0°, 23°, 45°, 68°, 90°, 113°, 135°, 157°, 180°, 202°, 225°, 247°, 270°, 292°, 338°). The CP value was expressed in mm.

Tabela 2. Descrição das 22 variáveis utilizadas para construir o algoritmo (conclusão)

Variable	Description of variable
Dif. max-min of mean of orthogonal CP	Difference of maximum value of mean orthogonal CP minus minimum value of mean orthogonal CP in diameter of 6 mm of cornea back-centered in corneal apex. The CP values evaluated were: r0.0 (0° + 90°)/2, (45° + 135°)/2, (180° + 270°)/2, (225° + 315°)/2, r2.0 (0° + 90°)/2, (30° + 120°)/2, (60° + 150°)/2, (180° + 270°)/2, (210° + 300°)/2, (240° + 330°)/2, r3.0 (0° + 90°)/2, (23° + 113°)/2, (45° + 135°)/2, (68° + 157°)/2, (180° + 270°)/2, (202° + 292°)/2, (225° + 315°)/2, (247° + 338°)/2. The CP value was expressed in mm.
Ble B BFTE 8.0 mm thinnest	Elevation parameter derived from the back surface centered at the thinnest point using the 8-mm best-fit toric ellipsoid
IHD	Index of highest decentration
IVA	Index of vertical asymmetry
Pachy min/KI	Quotient of Pachy min/keratoconus index
RMS HOA (CB)	Root mean square of higher order aberration of cornea back
RMS HOA (CF)	Root mean square of higher order aberration of cornea front
RMS Z3-Z6 (CB)	Root mean square of the following Zernike polynomials: Z3-3, Z3-1, Z3+1, Z3+3, Z4-4, Z4-2, Z4+0, Z5-5, Z5-3, Z5-1, Z5+1, Z5+3, Z6-6, Z6-4, Z6-2, Z6+2, Z6+4, Z6+6 of cornea back. Note that Z4-0 and Z6-0 were excluded.
RMS Z3-Z6 (CF)	Root mean square of the following Zernike polynomials: Z3-3, Z3-1, Z3+1, Z3+3, Z4-4, Z4-2, Z4+0, Z5-5, Z5-3, Z5-1, Z5+1, Z5+3, Z6-6, Z6-4, Z6-2, Z6+2, Z6+4, Z6+6 of cornea front. Note that Z4-0 and Z6-0 were excluded.
SD of CP	SD of CP values in diameter of 6 mm of cornea back centered in the corneal apex. The locations of CP evaluated were: r0.0 0°, r1.0 (0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270°, 315°), r2.0 (0°, 30°, 60°, 90°, 120°, 150°, 180°, 210°, 240°, 270°, 300°, 330°), r3.0 (0°, 23°, 45°, 68°, 90°, 113°, 135°, 157°, 180°, 202°, 225°, 247°, 270°, 292°, 315°, 338°). The CP value was expressed in mm.
SD of the mean of orthogonal CP	SD of the mean orthogonal CP values in the diameter of 6 mm of cornea back centered in the corneal apex. The CP values evaluated were: r0.0 (0° + 90°)/2, (45° + 135°)/2, (180° + 270°)/2, (225° + 315°)/2, r2.0 (0° + 90°)/2, (30° + 120°)/2, (60° + 150°)/2, (180° + 270°)/2, (210° + 300°)/2, (240° + 330°)/2, r3.0 (0° + 90°)/2, (23° + 113°)/2, (45° + 135°)/2, (68° + 157°)/2, (180° + 270°)/2, (202° + 292°)/2, (225° + 315°)/2, (247° + 338°)/2. The CP value was expressed in mm.
Z3-1 (CB)	Third-order vertical coma aberration of cornea back
Z3-1 (CF)	Third-order vertical coma aberration of cornea front
Z3-1 (Cornea)	Third-order vertical coma aberration total cornea

CP: Cornea Power; CT: Corneal thickness; Pacy min: CT at thinnest point; All Zernike measurements were made for corneal diameter of 6mm.

Fonte: Almeida Junior *et al.*,⁽⁹¹⁾

2.7 Avaliação dos resultados

Todos os olhos foram examinados por tomografia rotativa de córnea Scheimpflug e segmento anterior (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH). A qualidade da imagem foi verificada para garantir que apenas casos com imagens de qualidade aceitável fossem incluídos. Como os dados brutos (arquivos u12) foram obtidos de todos os casos, o mesmo software personalizado (v. 1.20r118) foi usado para processar todos os arquivos de exportação. Todas as variáveis Scheimpflug foram baixadas diretamente do software Pentacam usando a função call-all. O MLRA é baseado na função logística que limita sua saída dentro do intervalo de 0 a 1, nos fornecendo um resultado controlado. Este método usa o conceito de mínimos quadrados médios, reduzindo o erro total quadrado suavemente e acomodando todos os pontos de dados de entrada para que o sobreajuste seja evitado.

Para construir o algoritmo extraído do MLRA, 22 variáveis foram usadas, algumas das quais foram extraídas da planilha. Após aplicar MLRA, estimativas de parâmetros foram obtidas para cada variável, e 1 estimativa de parâmetro adicional foi fornecida como intercepto. As estimativas de parâmetros foram multiplicadas por cada variável correspondente e adicionadas ao intercepto para obter o índice—Boosted Ectasia Susceptibility Tomography Index (BESTi). As Tabelas 2 e 3 (Anexo B) resumem as variáveis analisadas.

A distribuição de dados foi avaliada usando o D'Agostino-Pearson omnibus. As comparações entre grupos foram realizadas usando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste post hoc de Dunn. As curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foram analisadas para determinar pontos de corte ideais, sensibilidade (Se) e especificidade (Sp). As áreas sob as curvas ROC (AUROCs) foram usadas como

uma medida de precisão. O teste DeLong foi realizado para a comparação pareada de diferentes AUROCs, e o teste exato binomial foi usado para calcular ICs de 95%.

As curvas ROC foram calculadas com ICs de 95%, e os resultados foram relatados como porcentagens de Sp e Se e de AUROC. A significância foi definida em $\alpha = 0,05$.

As curvas ROC foram analisadas para determinar a capacidade do BESTi de diferenciar pacientes com ectasia, aqueles com VAE-NTT e córneas normais. A comparação pareada do teste ROC foi conduzida para comparar AUCs entre BESTi e BAD-D. O valor de corte de cada grupo foi fornecido automaticamente pela análise do índice Youden (J) no software MedCalc. GraphPad Prism 9 v.9.1.2 (Graphpad Software, Inc) e MedCalc (Medcalc Software bvba) foram usados para análise estatística.

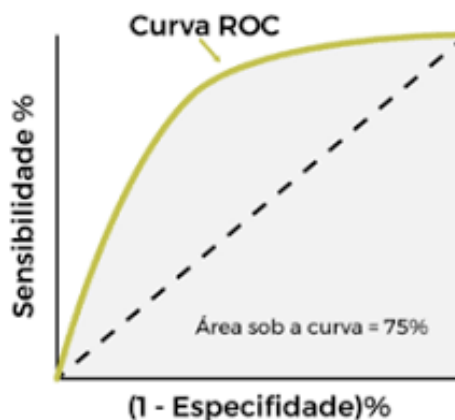


Figura 2. Curva ROC

3. RESULTADOS

Entre a avaliação que foi traçada, baseada na configuração de curvas AUROC, estabeleceu-se diferença significativamente estatística no Grupo Normal comparado ao Grupo VAE-VAE NT ($p < 0,005$).

Foram criadas curvas AUROC em cada grupo comparando-se a sensibilidade e especificidade dos dois índices citados (BESTi e BAD-D).

Encontrou-se, no Índice Tomografia de Suscetibilidade à Ectasia Reforçado BESTi V1, uma sensibilidade de 71,6 % (Se) e uma especificidade (Sp) de 85,7% para um provável diagnóstico de KC subclínico em córneas normais, e no BESTi V2 uma sensibilidade de 97,9 % (Se) e especificidade de 98,6% (Sp).

O BESTi apresentou um valor significativamente maior na AUROC do que o BA-D no grupo VAE-VAE-NT. O BESTi (V1 e V2) demonstrou maior sensibilidade e especificidade do que BAD-D para diferenciar olhos KC subclínicos de olhos normais e pode ser usado para triagem de KC subclínico e em casos de avaliações pré cirúrgicas (principalmente cirurgia refrativa).

Gráfico 1. Grupo Normal x VAE.

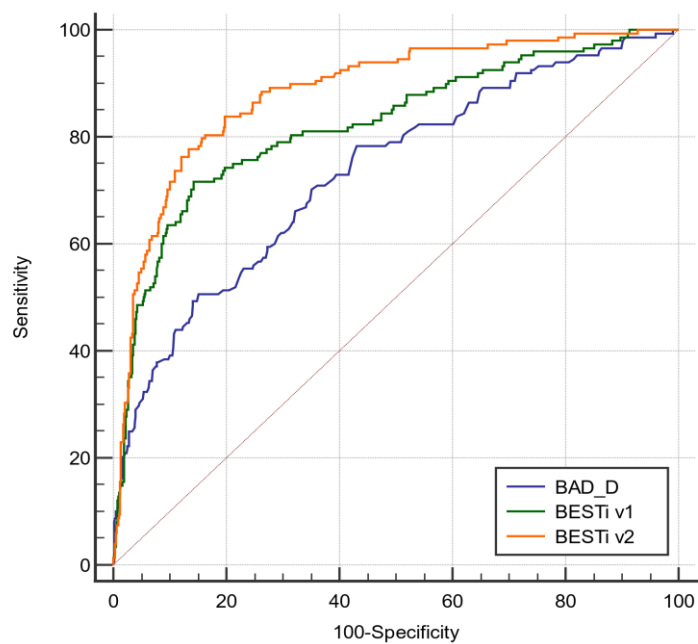


Gráfico 2. Grupo Normal x Ectasia sem VA-E.

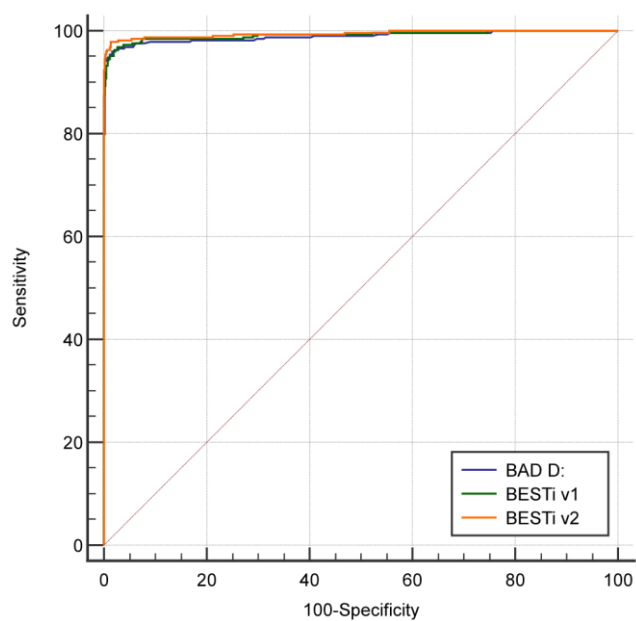
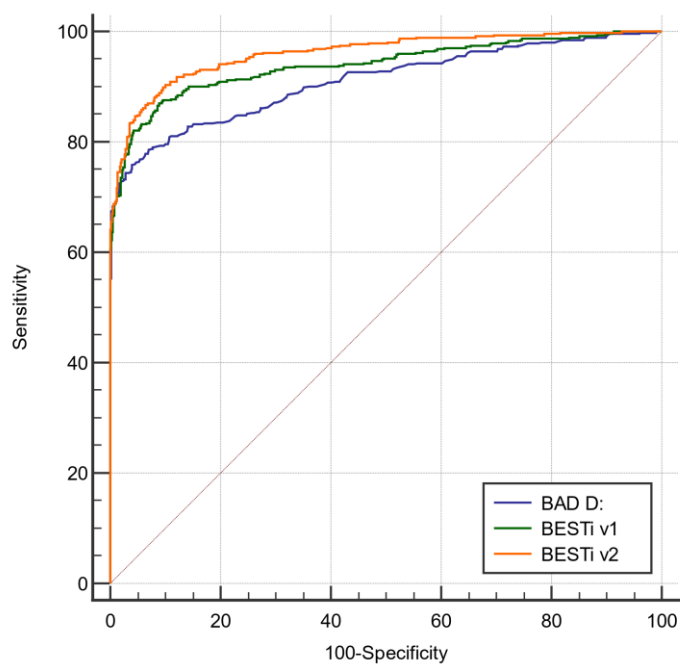


Gráfico 3. Grupo Normal x Ectasia sem VAE.



Curvas ROC comparativas no conjunto de validação interna. Diferença estatisticamente significativa entre áreas para BESTi versus BAD-D.

Tabela 4. Variáveis VAE-VAE NT

Variável 1	BAD_D
Variável 2	BESTi_v1
Variável 3	BESTi_v2
Variável de classificação	VAE_NTT
Prevalência da doença (%)	Desconhecida

Fonte: Autoria própria.

Tabela 5. Variáveis DISEASE-ECTASIA

Variável 1	BAD_D
Variável 2	BESTi_v1
Variável 3	BESTi_v2
Variável de classificação	DISEASE

Fonte: Autoria própria.

Tabela 6. Amostra do Grupo VAE-VAE NT

Tamanho da amostra	770
Grupo positivo ^a	148 (19,22%)
Grupo negativo ^b	622 (80,78%)

^a: VAE_NTT =1; ^b: VAE_NTT = 0.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 7. Amostra do Grupo DISEASE-ECTASIA

Tamanho da amostra	1098
Grupo positivo ^a	476 (42,35%)
Grupo negativo ^b	622 (56,65%)

^a: DISEASE = 1; ^b: DISEASE = 0.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 8. Comparação emparelhada de curvas ROC do Grupo VAE-VAE NT

Comparação	Diferença entre áreas	Erro padrão ^a	Intervalo de confiança de 95%	Estatística Z	Nível de significância
BAD_D ~ BESTi_v1	0,0889	0,0233	0,0433 a 0,135	3,820	P = 0,0001
BAD_D ~ BESTi_v2	0,181	0,0203	0,111 a 0,190	7,436	P < 0,0001
BESTi_v1 ~ BESTi_v2	0,0618	0,0139	0,0347 a 0,0890	4,463	P < 0,0001

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾

Fonte: Autoria própria.

Tabela 9. Variáveis BAD e BESTi do Grupo VAE-VAE NT.

Variável	AUC	SE ^a	95% IC ^b
BAD_D	0,734	0,0239	0,701 a 0,765
BESTi_v1	0,823	0,0212	0,794 a 0,849
BESTi_v2	0,885	0,0157	0,860 a 0,906

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾; ^b: Binomial exato; IC: Intervalo de confiança.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 10. Comparação emparelhada de curvas ROC do Grupo DISEASE-ECTASIA.

Comparação	Diferença entre áreas	Erro padrão ^a	Intervalo de confiança de 95%	Estatística Z	Nível de significância
BAD_D ~ BESTi_v1	0,0292	0,00811	0,0133 a 0,0451	3,605	P = 0,0003
BAD_D ~ BESTi_v2	0,0504	0,00752	0,0357 a 0,0652	6,710	P < 0,0001
BESTi_v1 ~ BESTi_v2	0,0212	0,00484	0,0117 a 0,0307	4,385	P < 0,0001

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾

Fonte: Autoria própria.

Tabela 11. Variáveis BAD e BESTi do Grupo DISEASE-ECTASIA.

Variável	AUC	SE ^a	95% IC ^b
BAD_D	0,910	0,00965	0,891 a 0,926
BESTi_v1	0,939	0,00790	0,923 a 0,953
BESTi_v2	0,960	0,00573	0,947 a 0,971

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾; ^b: Binomial exato; IC: Intervalo de confiança.

Fonte: Autoria própria.

Gráfico 4. BAD-D

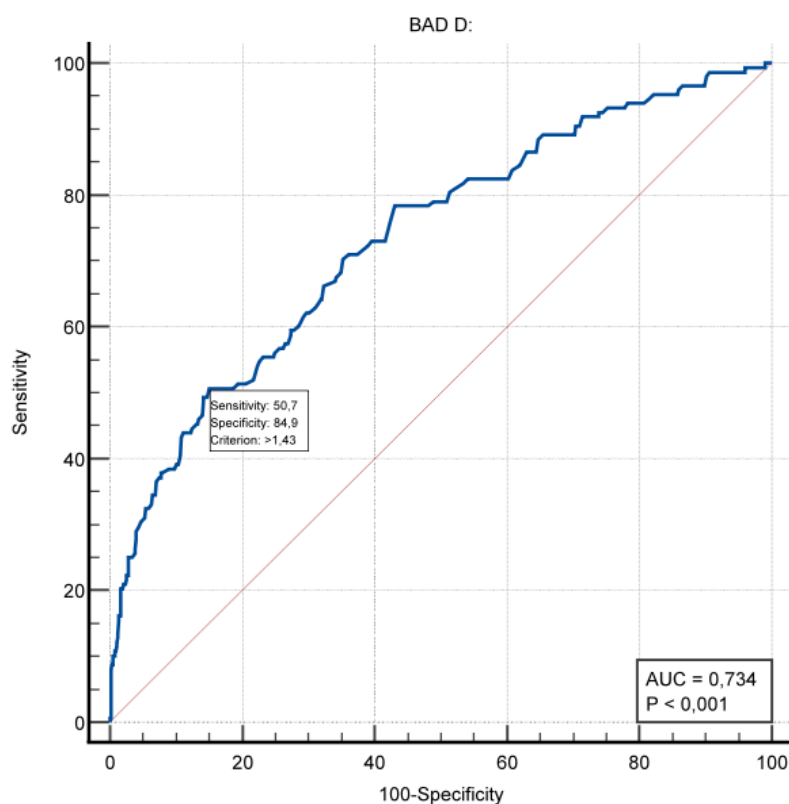


Tabela 12. Área sob a curva ROC (AUC) do BAD

Área sob a curva ROC (AUC)	0,734
Erro padrão ^a	0,0239
Intervalo de confiança de 95% ^b	0,701 a 0,765
Estatística Z	9,779
Nível de significância P (Área=0,5)	<0,0001

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾; ^b: Binomial exato.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 13. Índice de Youden do BAD

Índice de Youden J	0,3556
Critério associado	>1,43
Sensibilidade	50,70
Especificidade	84,90

Fonte: Autoria própria.

Gráfico 5. BESTi v1

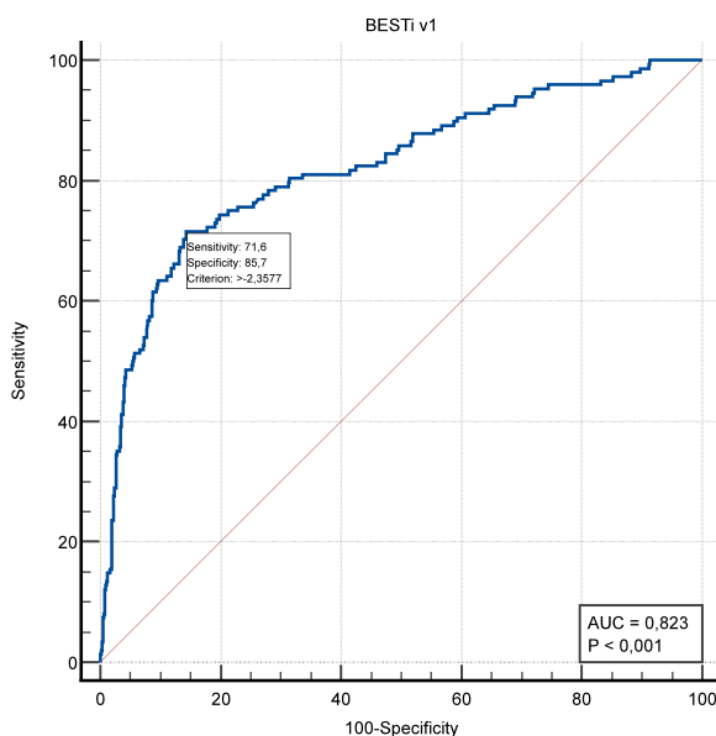


Tabela 14. Área sob a curva ROC (AUC) do BESTi v1.

Área sob a curva ROC (AUC)	0,823
Erro padrão ^a	0,0212
Intervalo de confiança de 95% ^b	0,794 a 0,849
Estatística Z	15,214
Nível de significância P (Área=0,5)	<0,0001

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾; ^b: Binomial exato.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 15. Índice de Youden do BESTi v1.

Índice de Youden J	0,5731
Critério associado	>-2,357674582
Sensibilidade	71,62
Especificidade	85,69

Fonte: Autoria própria.

O índice BESTi demonstrou uma maior especificidade na detecção de KC subclínico em córneas consideradas normais.

Através do estudo, conseguiu-se concluir que o índice BESTi demonstrou uma maior sensibilidade e especificidade no grupo VAE-VAE NT, impactando na melhoria do diagnóstico, no diagnóstico precoce ou muitas vezes impossibilitado de córneas suscetíveis à doença ectásica, resultando assim efetividade no seguimento e condução do tratamento no Ceratocone. No entanto, novos estudos são necessários com amostra maior e aprimoramento de novos parâmetros a serem estudados.

Gráfico 6. BESTi v2 do Grupo VAE-VAE NT

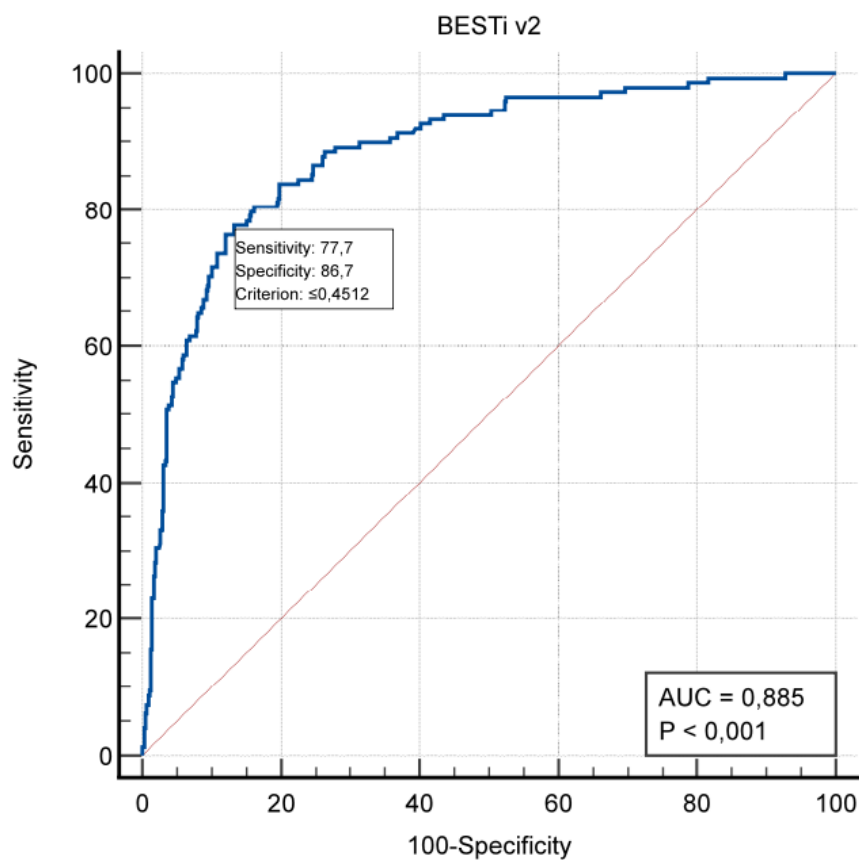


Tabela 16. Área sob a curva ROC (AUC) do BESTi v2 do Grupo VAE-VAE NT

Área sob a curva ROC (AUC)	0,885
Erro padrão ^a	0,0139
Intervalo de confiança de 95% ^b	0,860 a 0,906
Estatística Z	4,463
Nível de significância P (Área=0,5)	<0,0001

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾; ^b: Binomial exato.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 17. Índice de Youden do BESTi v2 do Grupo VAE-VAE NT

Índice de Youden J	0,6436
Critério associado	$\leq 0,451152221$
Sensibilidade	77,70
Especificidade	86,70

Fonte: Autoria própria.

Gráfico 7. BESTi v2 de DISEASE-ECTASIA

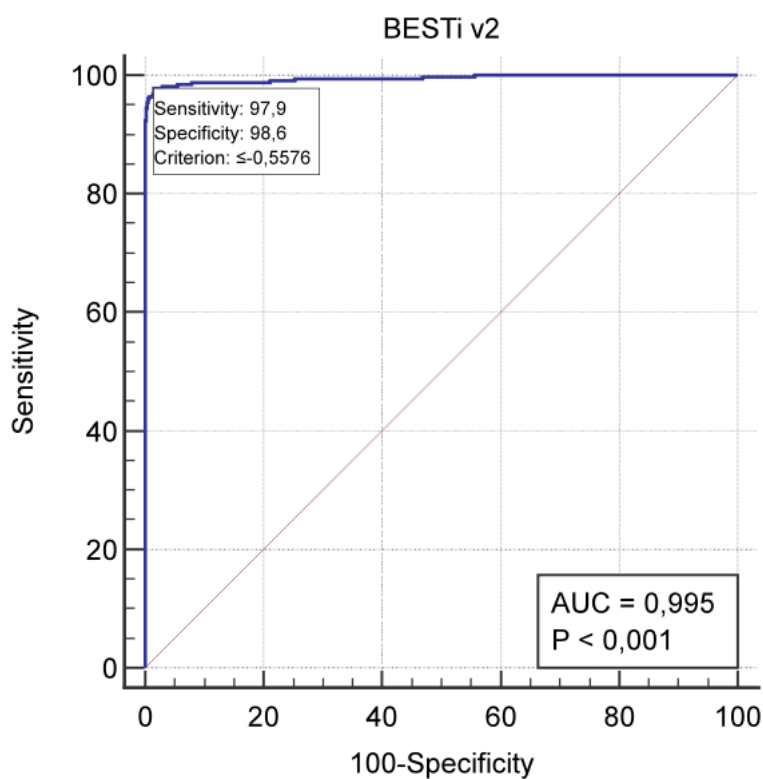


Tabela 18. Área sob a curva ROC (AUC) do BESTi v2.

Área sob a curva ROC (AUC)	0,995
Erro padrão ^a	0,00246
Intervalo de confiança de 95% ^b	0,988 a 0,998
Estatística Z	200,983
Nível de significância P (Área=0,5)	<0,0001

^a: DeLong et al.,⁽⁹²⁾; ^b: Binomial exato.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 19. Índice de Youden do BESTi v2.

Índice de Youden J	0,9642
Critério associado	$\leq -0,557596499$
Sensibilidade	97,87
Especificidade	98,55

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

Através dos parâmetros exportados dos exames de Pentacam de cada grupo citado, foram criadas planilhas com algumas variáveis, dentre elas:

1. BAD-D Load
2. COR-PWR-Load
3. INDEX Load
4. KEIO-Load
5. PACHY-Load
6. SUMMARY- Load
7. ZERNIKE- WFA

A partir das planilhas, foi feito o cálculo dos índices descritos (BAD-D e BESTi) de cada grupo; geradas as curvas ROC para determinar a capacidade do BESTi e o BAD-D para diferenciar pacientes com ectasia, daqueles com VAE-NTT e córneas normais.

No grupo VAE-VAE NT, observou-se uma maior sensibilidade e especificidade no índice BESTi em comparação ao BAD-D, com significância estatística.

Em estudos descritos anteriormente, pode-se verificar também uma maior sensibilidade e especificidade no índice BESTi, comparado aos demais índices previamente conhecidos, na detecção de córneas ectásicas comparados aos grupos com córneas normais.^(75,98)

5. CONCLUSÕES

O estudo das doenças ectásicas da córnea juntamente com o KC têm ganhado cada vez maior relevância devido ao aumento no número de cirurgias refrativas acompanhado do refinamento dos métodos diagnósticos. É ideal se pensar na investigação desta patologia como uma abordagem multimodal, algo às vezes desafiador, tendo em vista tantos recursos disponíveis.

Novos estudos em pacientes com VAE são cada vez mais valiosos, pois o KC é sabidamente uma doença com acometimento bilateral, porém, comumente assimétrico. É desejável o diagnóstico em casos iniciais, muitas vezes com topografia inalterada; uma vez que sua taxa de morbidade é alta quando não tratado.

Este estudo demonstrou que tanto o BESTi V1 quanto o V2 apresentaram alta sensibilidade (Se) e especificidade (Sp) para detectar córneas com Ceratocone subclínicos e Ceratocones clínicos.

Comparado com o relatado anteriormente, o BESTi demonstrou maior sensibilidade e especificidade para distinguir entre KC subclínico e olhos normais comparados com o índice tomográfico e biomecânico.

A tomografia de córnea é uma ferramenta mais sensível para detectar ectasia corneana do que a topografia baseada em Disco de Plácido.

O impacto do ceratocone na qualidade de vida dos pacientes é considerável, pois interfere diretamente na acuidade visual e na capacidade de realizar atividades cotidianas. A distorção visual, o astigmatismo irregular e a sensibilidade à luz podem comprometer a independência e a autoestima dos indivíduos afetados. Diante esse cenário, a busca por avanços na abordagem terapêutica torna-se imperativa, visando não apenas conter a progressão da doença, mas também restaurar e aprimorar a funcionalidade visual e, por conseguinte, a qualidade de vida destes pacientes.

Desta maneira o presente estudo, ao avaliar os índices diagnósticos baseados na inteligência artificial, verificou a sensibilidade e especificidade deles, colaborando para melhorar a detecção precoce da ectasia ou muitas vezes detecção em formas subclínicas da mesma impactando na condução do tratamento do paciente e muitas vezes na recuperação da sua qualidade visual.

Uma possível integração futura entre os índices diagnósticos, inteligência artificial, investigação genética e biologia molecular apresentam um grande potencial de melhora na sensibilidade e especificidade para a detecção de KC.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea: what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol* Mar 2009;37(2):160-76. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02009.x.
2. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom* Mar 2013;96(2):140-5. DOI: 10.1111/cxo.12035.
3. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998 Jan-Feb1998;42(4):297-319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
4. McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea*. 2015;34 Suppl 10:S16-23. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000504.
5. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol* Apr 2004;32(2):211-7. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00805.x.
6. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol* 2017 Mar;175:169-172. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.12.015.
7. Shetty R, Kaweri L, Pahuja N, Nagaraja H, Wadia K, Jayadev C, *et al*. Current review and a simplified “five-point management algorithm” for keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(1):46-53. DOI: 10.4103/0301-4738.151468.
8. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, *et al*. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018;38(4):447-55. DOI: 10.1111/opo.12448.
9. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, *et al*. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2020;39(2):263-70. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002150.
10. Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochim Pol* 2014;61(1):55-62.
11. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986 Mar 15;101(3):267-73. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90817-2.
12. Walker K. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2012 Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida. *Drugs of the future* 2012;37(2).

13. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, *et al.* Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Dec;39(13):2537-46.
14. Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus. *Br J Ophthalmol* Jul 2009;93(7):845-7. DOI: 10.1136/bjo.2008.147371.
15. Amsler M. The "forme fruste" of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr* 1961;73:842-3.
16. Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am J Ophthalmol* 2014 Jan;157(1):103-109.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.014.
17. Henriquez MA, Haid M, Izquierdo L. A Systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus. *J Refract Surg* 2020;36(4):270-279. DOI: 10.3928/1081597X-20200212-03.
18. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22(6):539-45. DOI: 10.3928/1081-597X-20060601-05.
19. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(8):890-2. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00981.x.
20. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)*. Aug 2000;14(Pt 4):625-8. DOI: 10.1038/eye.2000.154.
21. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)* 2004;18(4):379-83. DOI: 10.1038/sj.eye.6700652.
22. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2019-2030. DOI: 10.2147/OPTH.S50119.
23. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, *et al.* Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015;34(4):359-69.
24. Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: current scenario. *Br J Ophthalmol* 2011;95(8):1044-50.
25. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998 Jan;66(1):97-103. DOI: 10.1006/exer.1997.0410.
26. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)* 2016;3(1):6.

27. Lesie [Internet]. Ceratocone – Keratoconus [acesso em 02 out. 2024]. Disponível em: <http://www.lesie.com.br/ceratocone/cone1.html>.
28. Schor P. Keratoconus. *Arq Bras Oftal* 1998;61(2):235-237. DOI: 10.5935/0004-2749.19980085.
29. Krachmer JH, Feder RS, Belin, MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thing disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
30. Sallum J. Estudo da etiologia genética do ceratocone [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1995.
31. Duke-Elder S, Leigh A. Keratoconus (conic cornea). *In*: Duke-Elder S, ed. *System of ophthalmology*. Londres: Henry Kimpton;1965. p. 964-976.
32. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, *et al*. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996;80(7):610-6.
33. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29(6):345-51.
34. Swann PG, Waldron HE. Keratoconus: the clinical spectrum. *J Am Optom Assoc* 1986 Mar;57(3):204-9.
35. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology* 1991;98(11):1674-8.
36. Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M, Bunce C, Wormald R, Collin R. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study. *Ophthalmology* 2010;117(4):831-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.09.029.
37. Hilgert GSML, Sena Júnior NB, Esportcatte LPG, Sturzeneker R, Mazzeo TJMM, Carvalho MQSH, *et al*. A review of keratoconus diagnosis. *Rev Bras Oftalmol* 2020;79(6):420-425. DOI: 10.5935/0034-7280.20200092.
38. Ambrósio Jr R, Lopes B, Amaral J, Correia FF, Canedo ALC, Salomão M, *et al*. Keratoconus: breaking paradigms and contradictions of a new subspecialty. *Rev Bras Oftalmol* 2019;78(2):81-5.
39. Ambrósio R Jr, Faria-Correia F, Silva-Lopes I, Azevedo-Wagner A, Tanos FW, Lopes B, *et al*. Paradigms, paradoxes, and controversies on keratoconus and corneal ectatic diseases. *Int J Kerat Ectatic Corneal Dis* 2018;7(1):35–49.
40. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):382–3.
42. Seiler T. The paradigm change in keratoconus therapy. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):381.

43. Ambrósio R Jr. Ambrósio Jr. R. Cirurgia refrativa terapêutica: por que diferenciar? *Rev Bras Oftalmol* 2013;72(2):85-6.
44. Ambrósio R Jr, Randleman JB. Screening for ectasia risk: what are we screening for and how should we screen for it? *J Refract Surg* 2013;29(4):230-2.
45. Ambrósio R Jr, Ramos I, Lopes B, Santhiago MR, Faria-Correia F, Belin M, *et al.* Ectasia susceptibility before laser vision correction. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(6):1335-6.
46. Lopes BT, Ramos IC, Salomão MQ, Guerra FP, Schallhorn SC, Schallhorn JM, *et al.* Enhanced Tomographic Assessment to Detect Corneal Ectasia Based on Artificial Intelligence. *Am J Ophthalmol* 2018;195:223-32.
47. Salomão M, Hoffling-Lima AL, Lopes B, Belin MW, Sena N, Dawson DG, *et al.* Recent developments in keratoconus diagnosis. *Expert Rev Ophthalmol* 2018;13(6):329-341.
48. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(12):1426-35.
49. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol VisSci* 1994;35(6):2749-57.
50. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(7):870-4.
51. Kalin NS, Maeda N, Klyce SD, Hargrave S, Wilson SE. Automated topographic screening for keratoconus in refractive surgery candidates. *CLAO J* 1996;22(3):164-7.
52. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* Oct 1999;25(10):1327-35. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00195-9.
53. Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DT. Evaluation of keratoconus in Asians: role of Orbscan II and Tomey TMS-2 corneal topography. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):390-400. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.11.030.
54. Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37(1):144-54. DOI: 10.1111/j.1442- 9071.2009.02018.x.
55. Nilforoushan MR, Speaker M, Marmor M, Abramson J, Tullo W, Morschauser D, *et al.* Comparative evaluation of refractive surgery candidates with Placido topography, Orbscan II, Pentacam, and wavefront analysis. *J Cataract Refract Surg*. Apr 2008;34(4):623-31. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.11.054.

56. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(4):325-33. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3281ca712.
57. Ambrósio R, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(11):1851-9. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.06.025.
58. Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(12):2167-83. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.10.022.
59. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(5):814-25. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.11.012.
60. Uçakhan Ö, Cetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(6):1116-24. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.049.
61. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):459-63. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304132.
62. Ishii R, Kamiya K, Igarashi A, Shimizu K, Utsumi Y, Kumanomido T. Correlation of corneal elevation with severity of keratoconus by means of anterior and posterior topographic analysis. *Cornea* 2012;31(3):253-8. DOI: 10.1097/ICO.0B013E31823D1EE0.
63. Ambrósio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Sinha RA, Luz A, *et al.* Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg* 2011;27(10):753-8. DOI: 10.3928/1081597X-20110721-01.
64. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(12):2105-14. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.06.067.
65. Ambrósio R Jr. Post-LASIK Ectasia: twenty years of a Conundrum. *Semin Ophthalmol* 2019;34(2):66-68. DOI: 10.1080/08820538.2019.1569075.
66. Ambrósio R Jr, Valbon BF, Faria-Correia F, Ramos I, Luz A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(4):310-320. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283622a94.
67. Belin MW, Ambrósio R Jr. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):401-6. DOI: 10.4103/0301-4738.116059.

68. Chen D, Lam AK. Intrasection and intersection repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(3):448-54. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.11.008.
69. Tai LY, Khaw KW, Ng CM, Subrayan V. Central corneal thickness measurements with different imaging devices and ultrasound pachymetry. *Cornea* 2013;32(6):766-71. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318269938d.
70. Akcay EK, Uysal BS, Sarac O, Ugurlu N, Yulek F, Cagil N, *et al.* The effect of corneal epithelium on corneal curvature in patients with keratoconus. *Semin Ophthalmol* 2015;30(5-6):364-71. DOI: 10.3109/08820538.2013.874490.
71. Moshirfar M, Albarracin JC, Desautels JD, Birdsong OC, Linn SH, Hoopes PC. Ectasia following small-incision lenticule extraction (SMILE): a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1683-1688. DOI: 10.2147/OPTH.S147011.
72. Kohlhaas M. Iatrogenic Keratectasia: A Review. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015;232(6):765-72. DOI: 10.1055/s-0035-154573.
73. Ahmed D, Stattin M, Glittenberg C, Krebs I, Ansari-Shahrezaei S. Stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis accompanied by contralateral peripheral retinoschisis. *Retin Cases Brief Rep* 2019;13(2):135-40.
74. Ferreira-Mendes J, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, RodriguesBarros S, Ambrósio R Jr. Enhanced Ectasia Detection Using Corneal Tomography and Biomechanics. *Am J Ophthalmol* 2019;197:7-16. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.08.054.
75. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5546-55.
76. Demir S, Sönmez B, Yeter V, Ortak H. Comparison of normal and keratoconic corneas by Galilei Dual-Scheimpflug Analyzer. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36(5):219-25.
77. Nielsen K, Hjortdal J, Nohr EA, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(8):890-2. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00981.x
78. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R Jr, Heidari HR, Maddah N, Danesh Z, *et al.* Diagnostic Ability of Corneal Shape and Biomechanical Parameters for Detecting Frank Keratoconus. *Cornea* 2018;37(8):1025-34.
79. Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morenghi E, *et al.* Detection of keratoconus with a new biomechanical index. *J Refract Surg* 2016;32(12):803-10.
80. Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Bühren J, Roberts CJ, *et al.* Integration of scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg* 2017;33(7):434-43.

81. Saad A, Gatinel D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2978-92.
82. Ghosh S, Mutalib HA, Kaur S, Ghoshal R, Retnasabapathy S. Corneal cell morphology in keratoconus: A confocal microscopic observation. *Malays J Med Sci* 2017;24(2):44-54.
83. Jian W, Shen Y, Chen Y, Tian M, Zhou X. Ocular dimensions of the Chinese adolescents with keratoconus. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):43.
84. Sahebjada S, Xie J, Chan E, Snibson G, Daniel M, Baird PN. Assessment of anterior segment parameters of keratoconus eyes in an Australian population. *Optom Vis Sci* 2014 Jul;91(7):803-9. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000295.
85. Silverman RH, Urs R, RoyChoudhury A, Archer TJ, Gobbe M, Reinstein DZ. Combined tomography and epithelial thickness mapping for diagnosis of keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 2017;27(2):129-34.
86. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: a review. *Reprod Syst Sex Disord*. 2012 Jun 3;(Suppl 6):001. DOI: 10.4172/2161-038X.S6-001.
87. Piñero DP, Alcón N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(6):870-87. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.03.021.
88. Kandarakis A, Karampelas M, Soumplis V, Panos C, Makris N, Kandarakis S, *et al*. A case of bilateral selfinduced keratoconus in a patient with tourette syndrome associated with compulsive eye rubbing: case report. *BMC Ophthalmol* 2011;11:28. DOI: 10.1186/1471-2415-11-28.
89. Gunes A, Tok L, Tok Ö, Seyrek L. The Youngest Patient with Bilateral Keratoconus Secondary to Chronic Persistent Eye Rubbing. *Semin Ophthalmol* 2015;30(5-6):454-6. DOI: 10.3109/08820538.2013.874480.
90. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology* 2006;113(2):184-90. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.009.
91. Almeida Junior GC, Guido RC, Silva HMB, Brandão CC, Mattos LC, Lopes BT, *et al*. New artificial intelligence index based on Scheimpflug corneal tomography to distinguish subclinical keratoconus from healthy corneas. *J Cataract Refract Surg* 2022 Oct 1;48(10):1168-1174. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000946.
92. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(3):837-845. DOI: 10.2307/2531595.
93. Santhiago MR. Percent tissue altered and corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(4):311-5. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000276.

94. Moshirfar M, Albarracin JC, Desautels JD, Birdsong OC, Linn SH, Hoopes PC. Ectasia following small-incision lenticule extraction (SMILE): a review of the literature. Clin Ophthalmol 2017;11:1683-1688. DOI: 10.2147/OPTH.S147011.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AUTARQUIA ESTADUAL - LEI Nº 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74179 de 14/06/74)

Parecer nº 5286026

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE 55522022.4.0000.5415 sob a responsabilidade de **Fabiana Izaac Alfredo Reis** com o título “Avaliação dos aspectos tomográficos corneanos em pacientes com Ceratocone e Ceratocone subclínico, comparados aos com corneas sadias” está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi **aprovado por esse Comitê na Plataforma Brasil em 11/03/2022**. Lembramos ao senhor (a) pesquisador (a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos e também da notificação da data de inclusão do primeiro participante de pesquisa, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

Prof. Dr. Gerardo Maria de Araujo Filho
Vice-Coordenador do CEP-FAMERP

Profa. Dra. Beatriz Barco Tavares Jontaz Irigoyen
Coordenadora do CEP-FAMERP

Documento emitido no dia 3 de outubro de 2024.

Código de validação: 5E6D-54DD-1C9A-4D6F-AD87

A autenticidade deste documento pode ser verificada na página da FAMERP

<http://certdec.famerp.br/Valida.aspx>

Anexo B – Tabela Suplementar 1

Tabela 3. Suplementar 1: Sensitivity and specificity of significant Scheimpflug variables used to differentiate study populations (all variables)

<i>Control Group (N = 1,148) × VAE-NTT Group (N = 94)</i>						
Indexes and variables	AUC	SE ^a	95% CI ^b	Cut-off Value	Se (%)	Sp (%)
Age	0.613	0.0309	0.586–0.641	≤24	36.17	79.01
ART Max.	0.787	0.0279	0.763–0.809	≤401	74.47	77.96
C. Vol. D 2.5 mm	0.681	0.0271	0.654–0.707	≤2.6	58.51	66.46
C. Vol. D 3.0 mm	0.684	0.0278	0.657–0.710	≤3.8	59.57	64.98
D2.4 mm/Pachy Min:	0.754	0.0304	0.729–0.777	>1.026	67.02	76.22
D2.8 mm/Pachy Min:	0.755	0.0306	0.730–0.779	>1.035	71.28	72.30
D3.2 mm/Pachy Min:	0.758	0.0300	0.733–0.782	>1.047	63.83	80.92
Dif. Max–Min of CP	0.652	0.0300	0.625–0.679	>0.78	48.94	75.17
Dif. Max–Min of the mean of orthogonal CP	0.721	0.0282	0.695–0.746	>0.41	58.51	75.96
Ele B BFTE 8 mm Thinnest	0.719	0.0326	0.693–0.744	>3	58.51	81.71
IHD:	0.694	0.0314	0.668–0.720	>0.012	54.26	77.44
IVA:	0.692	0.0310	0.665–0.717	>0.1	74.47	52.23
Pachy Min./KI	0.739	0.0276	0.714–0.763	≤511.88	65.96	71.08
RMS HOA (CB)	0.530	0.0335	0.501–0.558	>0.94	39.36	73.00
RMS HOA (CF)	0.674	0.0318	0.647–0.700	>0.46	46.81	85.71
RMS Z3–Z6 (CB)	0.775	0.0284	0.751–0.798	>0.02	67.02	79.09
RMS Z3–Z6 (CF):	0.735	0.0291	0.709–0.759	>0.07	60.64	78.22
SD of CP:	0.671	0.0297	0.644–0.697	>0.17	60.64	66.20
SD of the mean of orthogonal CP	0.722	0.0276	0.697–0.747	>0.11	51.06	81.71
Z 3–1 (CB):	0.764	0.0296	0.740–0.788	>0.01	61.70	81.97
Z 3–1 (CF):	0.724	0.0302	0.698–0.748	≤-0.12	63.83	71.69
Z 3–1 (Cornea):	0.691	0.0306	0.665–0.717	≤-0.18	51.06	79.97

<i>Control Group (N = 1,148) × Disease (VAE-NTT Group + Ectasia Group, N = 299)</i>						
Variables	AUC	SE ^a	95% CI ^b	Cut-off Value	Se (%)	Sp (%)
Age	0.607	0.0189	0.582–0.633	≤25	40.80	74.74
ART Max.	0.923	0.0110	0.908–0.936	≤350	79.60	93.12
C. Vol. D 2.5 mm	0.819	0.0141	0.799–0.839	≤2.5	60.54	86.59
C. Vol. D 3.0 mm	0.821	0.0141	0.800–0.841	≤3.7	67.56	80.14
D2.4 mm/Pachy Min:	0.907	0.0127	0.891–0.922	>1.03	77.93	94.16
D2.8 mm/Pachy Min:	0.907	0.0128	0.891–0.922	>1.041	77.59	95.38
D3.2 mm/Pachy Min:	0.908	0.0125	0.892–0.923	>1.052	78.26	93.99
Dif. Max–Min of CP	0.886	0.0136	0.868–0.902	>0.94	74.58	94.16
Dif. Max–Min of the mean of orthogonal CP	0.905	0.0119	0.889–0.920	>0.57	74.25	97.39
Ele B BFTE 8 mm Thinnest	0.902	0.0133	0.886–0.917	>6	74.58	97.82
IHD:	0.902	0.0129	0.885–0.917	>0.017	77.26	94.86
IVA:	0.902	0.0128	0.885–0.917	>0.18	75.92	95.30
Pachy Min./KI	0.907	0.0114	0.891–0.922	≤490.2	77.93	90.24
RMS HOA (CB)	0.827	0.0172	0.807–0.846	>1.23	61.87	99.30
RMS HOA (CF)	0.896	0.0133	0.879–0.911	>0.59	72.24	97.91
RMS Z3–Z6 (CB)	0.925	0.0110	0.910–0.938	>0.034	82.61	92.60
RMS Z3–Z6 (CF):	0.916	0.0116	0.900–0.930	>0.085	82.61	89.29
SD of CP:	0.892	0.0131	0.875–0.908	>0.25	72.24	96.86
SD of the mean of orthogonal CP	0.906	0.0117	0.890–0.921	>0.14	76.25	96.08
Z 3–1 (CB):	0.903	0.0133	0.887–0.918	>0.057	75.25	97.91
Z 3–1 (CF):	0.898	0.0133	0.881 to 0.913	≤-0.29	75.92	96.25
Z 3–1 (Cornea):	0.886	0.0140	0.868 to 0.902	≤-0.27	75.92	92.25

<i>Control Group (N = 1,148) × Ectasia Group (N = 205)</i>						
Indexes	AUC	SE ^a	95% CI ^b	Cut-off Value	Se (%)	Sp (%)
Age	0.605	0.0225	0.578–0.631	≤27	50.24	65.94
ART Max.	0.985	0.00580	0.977–0.991	≤320	94.63	97.30
C. Vol. D 2.5 mm	0.883	0.0134	0.865–0.900	≤2.5	73.66	86.59
C. Vol. D 3.0 mm	0.884	0.0132	0.866–0.901	≤3.6	68.29	91.38
D2.4 mm/Pachy Min:	0.978	0.00829	0.968–0.985	>1.033	93.17	99.04
D2.8 mm/Pachy Min:	0.977	0.00856	0.968–0.984	>1.045	92.20	99.39
D3.2 mm/Pachy Min:	0.977	0.00844	0.968–0.985	>1.056	93.17	98.69
Dif. Max–Min of CP	0.993	0.00478	0.987–0.997	>1.06	97.07	97.65
Dif. Max–Min of the mean of orthogonal CP	0.990	0.00456	0.983–0.995	>0.64	96.59	99.04
Ele B BFTE 8mm Thinnest	0.986	0.00670	0.978–0.992	>7	95.61	99.04
IHD:	0.997	0.00222	0.992–0.999	>0.022	98.54	98.61
IVA:	0.998	0.000871	0.994–1.000	>0.21	98.54	98.43
Pachy Min./KI	0.984	0.00417	0.976–0.990	≤475.67	91.22	96.17
RMS HOA (CB)	0.964	0.0101	0.952–0.973	>1.13	91.22	96.25
RMS HOA (CF)	0.998	0.00118	0.993–0.999	>0.043	97.07	98.17
RMS Z3–Z6 (CB)	0.994	0.00406	0.988–0.997	>0.132	98.05	99.65
RMS Z3–Z6 (CF):	0.999	0.000536	0.995–1.000	>0.654	97.56	99.13
SD of CP:	0.994	0.00458	0.988–0.997	>0.25	99.02	97.30
SD of the mean of orthogonal CP	0.991	0.00463	0.984–0.995	>0.173	97.56	99.22
Z 3 -1 (CB):	0.967	0.0114	0.956–0.976	>0.068	93.17	98.95
Z 3 -1 (CF):	0.978	0.00929	0.969–0.985	≤-0.41	95.61	99.65
Z 3 -1 (Cornea):	0.975	0.00976	0.966–0.983	≤-0.46	93.17	99.74

^a DeLong et al.,⁽⁹⁷⁾/^b Binomial exact; Age: age of each patient on the date of the examination; AUC: area under the curve; ARTmax: Ambrósio relational thickness maximum; BAD-D: Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Total Deviation Value; BESTi: Boosted Ectasia Susceptibility Tomography Index; ; CI: Confidence interval; C. Vol D 2.5 mm: Corneal volume of 2.5-mm diameter area; C. Vol D 3 mm: corneal volume of 3-mm diameter area; D2.4 mm/Pachy Min: quotient of average corneal thickness of 2.4-mm circle centered on the thinnest location/Pachy Min (corneal thickness at the thinnest point); D2.8 mm/Pachy Min: quotient of average corneal thickness of 2.8-mm circle centered on the thinnest location/Pachy Min; D3.2 mm/Pachy Min: quotient of average corneal thickness of 3.2-mm circle centered on the thinnest location/Pachy Min; Dif. max–min of CP: difference of maximum value of cornea power (CP) minus minimum value of CP in 6-mm diameter of cornea back centered in the corneal apex; Dif. Max–Min of the mean of orthogonal CP: difference of maximum value of the mean orthogonal CP minus minimum value of the

mean orthogonal CP in 6-mm diameter of cornea back centered in the corneal apex; Ele B BFTE 8 mm thinnest: elevation parameter derived from the back surface centered at the thinnest point using the 8-mm best-fit toric ellipsoid; IHD: index highest decentration; IVA: index of vertical asymmetry; Max: maximum; Min: minimum; Pachy Min/KI: quotient of Pachy Min/KI (Keratoconus index); PRFI: Pentacam Random Forest Index; RMS HOA (CB): root mean square of high order aberration of cornea back; RMS HOA (CF): root mean square of high order aberration of cornea front; RMS Z3–Z6 (CB): root mean square of the following Zernike polynomials: Z3 3 until Z6-6 of cornea back; RMS Z3–Z6 (CF): root mean square of the following Zernike polynomials: Z3 3 until Z6-6 of cornea front; SD: standard deviation; SD of CP: standard deviation (SD) of CP values in 6-mm diameter of cornea back centered in the corneal apex; SD of the mean of orthogonal CP: SD of the mean orthogonal CP values in 6-mm diameter of cornea back centered in the corneal apex; SE: standard error; Se: sensitivity; Sp: specificity; VAE-NTT G: very asymmetric ectasia with normal topography and tomography group. Z 3 -1 (CB): 3rd order vertical coma aberration cornea back; Z 3 -1 (CF): 3rd order vertical coma aberration of cornea front; Z 3 -1 (Cornea): 3rd order vertical coma aberration total cornea.

Fonte: Almeida Junior *et al.*,⁽⁹¹⁾