

Estudo retrospectivo dos doentes com queratocone do HFF: características clínicas, epidemiológicas e topográficas e fatores preditivos de progressão

Ana Sofia Lopes¹, Diana Silva¹, Mafalda Mota¹, Peter Pêgo², Cristina Vendrell³, Isabel Prieto⁴

¹ Interno do Internato Complementar de Oftalmologia no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

² Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

³ Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

⁴ Assistente Hospitalar Graduada Sênior de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

RESUMO

Objetivos: Caracterizar clínica, epidemiológica e topograficamente os doentes com queratocone do HFF e determinar os fatores preditivos de progressão.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 93 olhos de 53 doentes com queratocone do HFF. Analisaram-se as características clínicas e epidemiológicas dos doentes e os parâmetros topográficos obtidos por Pentacam®. Estudaram-se os fatores preditivos de progressão dos casos de queratocone até ao estadio 2-3, com pelo menos dois exames de Pentacam® em pelo menos 1 ano, sem cirurgia nesse período (36 olhos, 27 doentes). Dividiram-se esses doentes entre grupo com e sem progressão, tendo como critério de progressão o aumento de pelo menos 1.50D na queratometria central.

Resultados: Dos 53 doentes, 52.8% são do sexo masculino, com idade média de 23.3 ± 5.97 anos e com queratocone clinicamente manifesto em ambos os olhos (76.9%). Atopia existe em 44.2% dos casos, *eye rubbing habit* em 66% e antecedente familiar de queratocone em 18.9%. 50% é portador de lentes de contacto, 17.5% colocou INTACS, 10.3% realizou *cross-linking* e 5.6% queratoplastia penetrante. O estadio 2 do queratocone foi o mais prevalente (23.7%). O cone é temporal inferior em 87.1%. Dos 36 olhos apenas progrediram 16. O *eye rubbing habit*, a atopia e alguns parâmetros topográficos mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Apenas o Km da queratometria anterior, o astigmatismo anterior e posterior e a paquimetria central (de forma marginal) mostraram associação com a progressão da doença, conforme o expectável, uma vez que correspondem aos parâmetros usados na prática clínica para documentar a progressão da doença.

Discussão: Um melhor conhecimento das características dos doentes permite uma intervenção mais eficaz. O Km da queratometria anterior, o astigmatismo anterior e posterior e a paquimetria central são potenciais fatores preditivos de progressão.

Palavras chave: Queratocone, fatores epidemiológicos, fatores clínicos, fatores topográficos, progressão

ABSTRACT

Purpose: To characterize clinical, epidemiological and topographically patients with keratoconus of the HFF and determine predictive factors of progression.

Material and Methods: A retrospective study of 93 eyes of 53 patients with keratoconus of the HFF was done. The clinical and epidemiological characteristics of patients and topographic parameters obtained by Pentacam® was analyzed. We studied the predictive factors for progression of keratoconus cases up to 2-3 stage, with at least two Pentacam® tests done within at least 1 year without surgery during this period (36 eyes, 27 patients). We divided these patients between group with and without progression and having as a criterion for progression the increase of at least 1.50D in the central keratometry.

Results: Of the 53 patients, 52.8% are male, the mean age is 23.3 ± 5.97 years and 76.9% have keratoconus clinically manifested in both eyes. Atopy exists in 44.2%, eye rubbing habit in 66% and family history in 18.9%. 50% wears contact lens, 17.5% has INTACS, 10.3% held cross-linking and 5.6% penetrating keratoplasty. The keratoconus stage 2 was the most common (23.7%). The cone is inferior temporal in 87.1%. Of the 36 eyes only 16 progressed. Eye rubbing habit, atopy and some of the topographic parameters showed statistically significant differences between the two groups. Only Km of the anterior keratometry, anterior and posterior astigmatism and central pachymetry (in a marginal form) were associated with the progression of the keratoconus, what is in agreement with the expected as those parameters are used in the clinical practice to document the keratoconus's progression. Factors associated with the progression of the keratoconus were Km of the anterior keratometry, anterior and posterior astigmatism and central pachymetry in a marginal form.

Conclusions: A better understanding of patients' characteristics allows a more effective intervention. Km of the anterior keratometry, anterior and posterior astigmatism and central pachymetry are potential predictors of progression.

Key words: Keratoconus, epidemiological factors, clinical factors, topographical factors, progression.

INTRODUÇÃO

O queratocone é uma ectasia não inflamatória da córnea, progressiva e tipicamente bilateral, caracterizada por distorção cônica da córnea associada a protusão com adelgaçamento central.^{1,6,7,9} Estas alterações resultam em diminuição significativa da acuidade visual por indução de astigmatismo irregular e miopia.^{1,6,7,9} Manifesta-se tipicamente durante a puberdade e progride de modo inconstante e variável intra e inter-indivíduos.^{8,6} Apesar da etiologia ser desconhecida, vários fatores têm sido

associados quer ao aparecimento quer à progressão do queratocone.^{5,6,8,9} Destacam-se fatores genéticos, estimando-se que exista história familiar em pelo menos 10% dos casos, e fatores mecânicos como o trauma repetido da córnea associado ao *eye rubbing habit* e à atopia.^{1,5,8} Trata-se de uma patologia com várias opções terapêuticas, de caráter conservador ou cirúrgico, de acordo com o seu estadio.⁶ Os critérios de diagnóstico e progressão mantêm-se controversos⁵, sendo escassos os estudos sobre a sua progressão em estadio precoce prévio a cirurgia.^{1,3}

A análise seriada da topografia corneana fornece informação detalhada e útil na monitorização da progressão do queratocone.^{1,5,7,8,9}

Material e Métodos:

Estudo retrospectivo de 93 olhos de 53 doentes com queratocone da consulta de córnea do serviço de Oftalmologia do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF). Os doentes incluídos apresentavam diagnóstico de queratocone confirmado clínica e topograficamente. Excluíram-se os doentes com intervenção cirúrgica e traumatismo corneanos prévios.

Realizou-se consulta dos processos clínicos, aplicação de questionário aos doentes englobando características clínicas e epidemiológicas e consulta de parâmetros topográficos obtidos por Pentacam®. As características clínicas incluídas foram o antecedente pessoal de atopia, a lateralidade da manifestação clínica do queratocone, a máxima acuidade visual corrigida ao diagnóstico, o valor da esfera e do cilindro ao diagnóstico e a opção terapêutica (correção ótica com óculos ou com lente de contacto, incluindo o tipo de lente entre rígida gás-permeável, escleral e *piggyback*; colocação de INTACS; realização de *cross-linking* e de queratoplastia penetrante). As características epidemiológicas incluídas foram o sexo, a idade ao diagnóstico, o *eye rubbing habit* e o antecedente familiar de queratocone. Os parâmetros topográficos do Pentacam® estudados foram a localização topográfica do cone, o estadio do queratocone (segundo a classificação de Amsler-Krumeich para o estadio do queratocone), os parâmetros da queratometria anterior e da queratometria posterior (K1 – meridiano mais plano – e K2 – meridiano mais curvo), a queratometria máxima e a média (K_{máx} e K_m, respetivamente), o astigmatismo anterior e posterior, a paquimetria central e mínima e os seguintes índices do queratocone: ISV (*index of surface variance*), IVA (*index of vertical asymmetry*), IHA (*index of height asymmetry*), IHD (*index of height decentration*), CKI (*central keratoconus index*), TKC (*topographic keratoconus classification*), KI (*keratoconus index*) e Rmin (*minimum radius of curvature*).

Inicialmente, realizou-se uma análise descritiva das características referidas do total de doentes. Posteriormente, estudou-se a evolução dos parâmetros topográficos dos casos de queratocone até ao estadio 2-3, com pelo menos dois exames de Pentacam® efetuados num intervalo de pelo menos um ano, sem qualquer cirurgia nesse período (36

olhos de 27 doentes). Esses doentes foram divididos em dois grupos, com e sem progressão, tendo como critério de progressão o aumento de pelo menos 1.50D na queratometria central ao longo do *follow-up*, à semelhança do estudo realizado por Choi e Kim³ e de acordo com os critérios melhor adaptados à população de doentes com queratocone da consulta de córnea do HFF.

A análise estatística foi realizada com o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22.0), envolvendo medidas de estatística descritiva, estatística inferencial, testes do Qui-quadrado e de Fisher para analisar as diferenças entre grupos nas variáveis qualitativas e o teste t de Student para testar as diferenças nas variáveis quantitativas. Os pressupostos de normalidade de distribuição e de homogeneidade de variâncias foram analisados com os testes de Kolmogorov-Smirnov e teste de Levene. Nos casos em que estes pressupostos não se encontravam satisfeitos, os testes foram substituídos pelo teste de Mann-Whitney. Para se analisar as variáveis associadas à progressão utilizou-se o modelo de regressão logística múltipla. À variável progressão foi atribuído o valor de 1 e à não progressão o valor de zero. A variável antecedentes familiares (nominal) foi transformada em variável Dummy. Foram excluídas do modelo todas as variáveis com valores de multicolinearidade (VIF) superiores a 10, dada a eventual relação entre variáveis. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o *p-value* foi inferior a 0.05.

RESULTADOS

A análise descritiva dos 53 doentes (tabela 1) indicou que 52.8% são do sexo masculino, com idade média de 23.3±5.97 anos e com queratocone clinicamente manifesto em ambos os olhos (76.9%). A atopia existe em 44.2% dos casos, o *eye rubbing habit* em 66% e o antecedente familiar de queratocone em 18.9% (tabela 1). Ao diagnóstico a média da máxima acuidade visual corrigida é 0.46±0.28, o valor da esfera é -3.04±4.16 e o valor do cilindro é -3.33±2.29. 50% dos doentes é portador de lentes de contacto, 6.3% de óculos, 17.5% colocou INTACS, 10.3% realizou *cross-linking* e 5.6% queratoplastia penetrante (tabela 1 e gráficos 1 e 2). 10.3% dos doentes aguarda por intervenção cirúrgica. O estadio 2 do queratocone foi o mais prevalente (23.7%), seguido pelo

estadio 3 (21.5%). A localização do cone é temporal inferior em 87.1%.

Da análise da evolução dos parâmetros topográficos do queratocone dos 36 olhos, constatou-se que 16 progrediram e 20 não progrediram, de acordo com o critério aplicado. Entre esses dois grupos, as variáveis que mostraram diferença estatisticamente significativa (tabelas 2 e 3) foram o *eye rubbing habit* (p=0.046), a atopia (p=0.017), o TKC (p=0.001), todos os parâmetros da queratometria anterior, o Kmáx (p=0.001), o astigmatismo anterior (p=0.044) e

posterior (p=0.008), o ISV (p=0.002), o IVA (p=0.012), o CKI (p=0.001) e o Rmin (p=0.001). Após a aplicação do modelo de regressão logística para o estudo das variáveis associadas à progressão da doença (tabela 4), verificou-se que os olhos cujo queratocone progrediu mais apresentavam maior Km da queratometria anterior (p=0.027), astigmatismo anterior (p=0.039) e astigmatismo posterior (p=0.037) e, menor paquimetria central (embora de forma marginal com p=0.057).

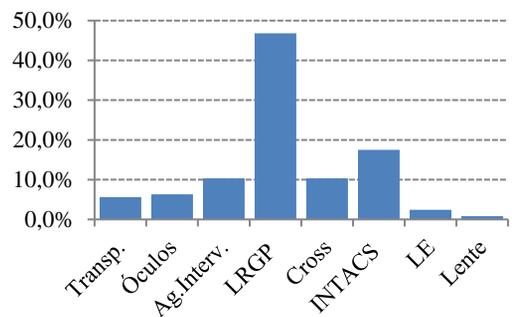
Tabela 1 – Amostra total de doentes: características clínicas e epidemiológicas e, localização topográfica e estadio do queratocone.

	n	%
Género		
Feminino	25	47,2
Masculino	28	52,8
Idade ± DP	23,3	5,9
Lateralidade da manifestação clínica		
OD	5	9,6
ODE	40	76,9
OE	7	13,4
Antecedentes pessoais		
Doença atópica	23	44,2
Antecedente familiar		
Sim	10	18,9
Não	43	81,1
Eye Rubbing Habit		
Sim	35	66,0
Não	18	34,0
Localização do cone		
Central	1	1,1
Central inferior	1	1,1
Central temporal	4	4,3
Nasal inferior	3	3,2
Temporal inferior	81	87,1
Temporal superior	3	3,2

	n	%
TKC		
KC1	6	6,5
KC1-2	11	11,8
KC2	22	23,7
KC2-3	15	16,1
KC3	20	21,5
KC3-4	14	15,1
KC4	5	5,4
Opção de tratamento		
Óculos	8	6,3
LRGP	59	46,8
Lentes de contacto esclerais	3	2,4
Lentes de contacto piggyback	1	0,8
Cross-linking	13	10,3
INTACS	22	17,5
Queratoplastia penetrante	7	5,6
A aguardar por intervenção cirúrgica	13	10,3
Máxima acuidade visual corrigida	0,46	0,28
Valor da esfera	-3,04	4,16
Valor do cilindro	-3,33	2,29

N, número de dentes. %, percentagem.

Gráfico 1 – Prevalência das opções terapêuticas na amostra total de doente



- Legenda:**
- Transp. Transplante de córnea (queratoplastia penetrante)
 - Ag.Interv. A aguardar por intervenção cirúrgica
 - LRGP Lentes de contacto rígidas gás-permeáveis
 - Cross *Cross-linking*
 - LE Lentes de contacto esclerais
 - Lente Lentes de contacto piggyback

Gráfico 2 – Prevalência do estadiamento do queratocone (com base na classificação de Amsler-Krumeich) na amostra total de doentes.

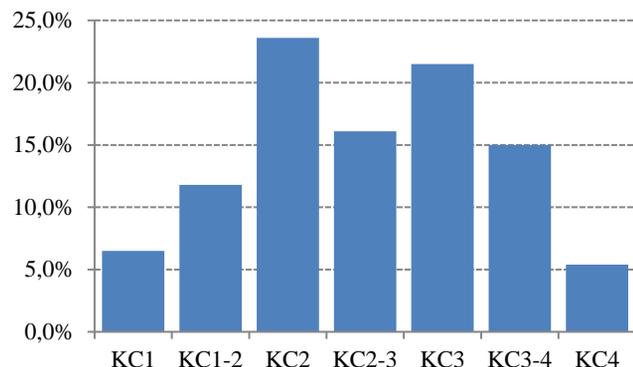


Tabela 2 – Comparação entre grupo que progrediu e grupo que não progrediu: características clínicas e epidemiológicas e, localização topográfica e estadiamento do queratocone.

	GRUPO				p-value
	Progrediu		Não Progrediu		
Olhos	16		20		
Idade ± DP	21,3	5,1	24,8	7,1	,195
Homens %	68,8		60,0		,731
ODE %	81,2		90		,783
Atopia %	62,5		35,0		,017*
Antecedente familiar %	12,5		15,0		1,000
Eye rubbing habit %	75,0		45,0		,046*
Acuidade visual ± DP	0,56	0,29	0,52	0,29	,690
Esfera ± DP	-1,56	1,66	-3,82	5,3	,379
Cilindro ± DP	-2,87	1,77	3,02	1,82	,806
Localização do cone (inferior) %	100,0		90,0		,492
TKC %					,225
KC1	6,2		15,0		
KC1-2	6,2		20,0		
KC2	19,4		50,0		
KC2-3	43,8		15,0		

*p-value <,05: valor estatisticamente significativo. DP, Desvio-Padrão.

Tabela 3 – Comparação entre grupo que progrediu e grupo que não progrediu: parâmetros topográficos do queratocone ao longo do follow-up.

	GRUPO				p-value
	Progrediu		Não Progrediu		
TKC (mediana)	4,0		3,0		,001*
Kmáx	107,7	12,79	99,8	2,17	,001*
Queratometria anterior					
K1	101,9	2,67	99,5	1,52	,001*
K2	103,8	7,11	99,9	1,68	,005*
Km	102,7	4,42	99,7	1,29	,001*
Rs	96,7	5,80	100,2	1,69	,003*
Rf	98,2	2,49	100,5	1,53	,001*
Rm	97,5	3,91	100,3	1,29	,001*
Astigmatismo	132,0	91,86	107,3	33,13	,044*
Paquimetria					
Central	101,9	19,82	98,2	3,34	,874
Mínima	97,2	9,16	96,0	11,00	,874
Índices					
ISV	141,3	69,31	104,4	8,94	,002*
IVA	163,1	151,82	107,0	18,92	,012*
KI	103,7	4,02	101,4	3,56	,067
CKI	102,4	3,56	99,6	,90	,001*
IHA	249,7	526,8	207,0	243,3	,192
IHD	239,2	454,85	120,9	30,39	,702
Rmin	93,9	9,04	100,3	2,28	,001*
Queratometria posterior					
K1	99,3	14,90	99,9	8,87	,949
K2	103,6	14,23	97,8	8,97	,125
Km	100,7	13,91	98,7	8,44	,799
Rs	98,5	14,18	102,9	10,17	,152
Rf	103,1	16,90	100,8	10,85	,924
Rm	100,6	15,36	101,8	9,86	,504
Astigmatismo	155,7	107,59	87,4	56,65	,008*

*p-value <,05: valor estatisticamente significativo.

Tabela 4 – Associação entre os parâmetros em estudo e a progressão do queratocone

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Idade precoce	-.421	.247	2.896	1	.089	1.523	.938	2.474
Antecedente familiar	5.433	3.182	2.914	1	.088	.004	.000	2.235
<i>Eye rubbing habit</i>	4.978	3.051	2.663	1	.103	.007	.000	2.721
QA_Km	2.873	1.300	4.885	1	.027*	17.699	1.384	226.282
QA_Astigmatismo	.187	.091	4.250	1	.039*	.830	.695	.991
Paquimetria central	.203	.106	3.631	1	.057	1.225	.994	1.509
KI	1.272	.847	2.253	1	.133	3.568	.678	18.778
QP_Km	.217	.144	2.265	1	.132	1.242	.937	1.647
QP_Astigmatismo	.062	.030	4.336	1	.037*	1.064	1.004	1.128
Valor da esfera	1.001	.605	2.735	1	.098	2.720	.831	8.906
<i>Constant</i>	-438.829	195.487	5.039	1	.025	.000		

*p-value <.05: valor estatisticamente significativo. QA, Queratometria Anterior. QP, Queratometria Posterior

DISCUSSÃO

Os resultados relativos à caracterização clínica, epidemiológica e topográfica da população de doentes com queratocone da consulta de córnea do serviço de Oftalmologia do HFF estão de acordo com a literatura.

A associação positiva entre queratocone e fatores de risco, incluindo idade precoce do diagnóstico, *eye rubbing habit*, atopia e história familiar, tem sido sugerida.^{5,8} No nosso estudo a prevalência desses fatores na amostra total de doentes foi relevante, estando de acordo com os estudos de Bawazeer et al², de Davies et al⁴, de Kim et al⁸ e de Zadnik et al¹⁰. Porém, apenas o *eye rubbing habit* e a atopia apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes, estando de acordo com os resultados dos estudos de Ahn et al¹ e de Kim et al⁸. Contrariamente ao que seria expectável nesse contexto, o *eye rubbing habit* não demonstrou associação estatisticamente significativa com a progressão da doença na análise da regressão logística (p=0.103), segundo o critério aplicado.

O queratocone é uma doença ectásica progressiva da córnea, com protusão e adelgaçamento corneano central, traduzindo-se topograficamente por um aumento progressivo dos parâmetros da queratometria central e do astigmatismo e pela redução da paquimetria central.^{8,9} Assim, os resultados do nosso estudo estão de acordo com o expectável relativamente aos parâmetros topográficos que mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de doentes. Os outros parâmetros não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre

grupos possivelmente devido ao facto do queratocone apresentar progressão variável⁸; outra hipótese é o intervalo de tempo do estudo ter sido curto para avaliar melhor a evolução desses parâmetros. O mesmo se refere relativamente à máxima acuidade visual corrigida e aos valores da esfera e do cilindro. De acordo com a literatura, estes parâmetros apresentam associação com a progressão da doença (respetivamente apresentando diminuição e aumento), na sequência da evolução das alterações topográficas referidas. Neste contexto, seria expectável a existência de diferença estatisticamente significativa entre grupos nesses parâmetros, assim como eventual associação significativa com a progressão da doença. Por outro lado, estudos como o de Choi e Kim³ e o de Kanellopoulos⁷, também não demonstraram diferença estatisticamente significativa relativamente à paquimetria central, a alguns índices do queratocone, à máxima acuidade visual corrigida e aos valores da esfera e do cilindro, apoiando a hipótese da variabilidade da doença. Acresce-se que segundo o *Global Consensus on Keratoconus* de 2015 de Gomes et al. a alteração tanto na acuidade visual não corrigida como na máxima acuidade visual corrigida não é obrigatoriamente necessária para documentar a progressão, apesar desta ser frequentemente acompanhada pela redução da máxima acuidade visual corrigida.

As principais limitações do estudo realizado foram um número relativamente pequeno de doentes para a avaliação da progressão e um *follow-up* relativamente curto.

Concluímos que este estudo permitiu descrever as características clínicas, epidemiológicas e topográficas da população de doentes com queratocone da consulta de córnea do nosso hospital, contribuindo para um

conhecimento mais completo dos nossos doentes e conseqüentemente para uma intervenção mais eficaz. Dada a escassez de estudos sobre a progressão do queratocone em estadio precoce prévio a cirurgia, este estudo também contribuiu para a definição de potenciais fatores preditores de progressão desta doença. Destaca a integração de parâmetros epidemiológicos (como o *eye rubbing habit*) com parâmetros topográficos (como o Km, o astigmatismo anterior e posterior e a paquimetria central). Demonstra assim a importância da inclusão de medidas não farmacológicas como não coçar o olho, de medidas farmacológicas como o uso de anti-alérgicos e a importância de uma vigilância mais apertada em casos de doentes com diagnóstico em idade mais precoce^{1,5}. Acresce-se a importância da vigilância de familiares próximos possibilitando um diagnóstico em fase subclínica. No futuro a uniformização de critérios preditivos de progressão desta doença pode prever a necessidade de tratamento cirúrgico no geral.^{1,9} Estudos semelhantes poderão melhorar a definição dos critérios de progressão, idealmente envolvendo um maior número de doentes e de *follow-up*.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahn SJ, Kim MK, et al. Topographic progression of keratoconus in the Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2013; 27 (3):162-166
2. Bawazeer AM, Hodge WG, et al. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84:836-846
3. Choi JA, Him M. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS)*. 2012; 53 (2)
4. Davies PD, Lobascher D, et al. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1976; 96:173-178.
5. Gomes JP, Tan D, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea*. 2015; 0:1-11.
6. Gupta N, Carlson NA. Keratoconus: diagnosis and management. *Ophthalmic Pearls, American Academy of Ophthalmology (AAO)*. 2007
7. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7: 1539-1548
8. Kim H, Joo C. Measure of keratoconus progression using Orbscan II. *Journal of Refractive Surgery*. 2008; 24
9. Sahin A, Yildirim N, et al. Two-year interval changes in Orbscan II topography in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34:1295-1299
10. Zadnik K, Barr JT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:2537-2546

CONTACTO

Ana Sofia Rocha de Oliveira Lopes Gonçalves
Rua Álvaro de Sousa, Nº6, 1A
Alfragide
2610-313 Amadora
E-mail: anasofialopes16@gmail.com