

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Miguel Trigueiro Rocha Barbosa

A eficácia e segurança do *crosslinking* no tratamento do queratocone

Efficacy and safety of crosslinking for the treatment of keratoconus

março, 2017

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Miguel Trigueiro Rocha Barbosa

A eficácia e segurança do *crosslinking* no tratamento do queratocone

Efficacy and safety of crosslinking for the treatment of keratoconus

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Oftalmologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor Luís Miguel Gonçalves Torrão

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Oftalmologia - Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia

março, 2017

FMUP

Eu, Miguel Trigueiros Rocha Barbosa, abaixo assinado, nº mecanográfico 201106123, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Miguel Trigueiros Rocha Barbosa

NOME

Miguel Trigueiro Rocha Barbosa

NÚMERO DE ESTUDANTE

201106123

E-MAIL

mimed11208@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Oftalmologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

A eficácia e segurança do crosslinking no tratamento do queratocone

ORIENTADOR

Dr. Luís Miguel Gonçalves Torrão

COORIENTADOR (se aplicável)

Não aplicável

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Miguel Trigueiro Rocha Barbosa

Ao meu pai.

A eficácia e segurança do *crosslinking* no tratamento do queratocone

Miguel Barbosa ^{1*}, Luís Torrão ²

¹ Estudante de Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

² Assistente Hospitalar Graduado no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de São João, E.P.E. Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

*Autor para Correspondência:

Miguel Barbosa

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

Endereço eletrónico: mimed11208@med.up.pt

Os autores relatam não existir conflito de interesses.

Certificamos que o trabalho não foi publicado previamente.

Cedemos os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

RESUMO

Objetivo: Avaliação da eficácia e segurança da técnica *crosslinking* do colagénio corneano no tratamento do queratocone numa população portuguesa.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo e descritivo que incluiu a avaliação de 11 olhos dos primeiros 10 doentes que realizaram *crosslinking* corneano para tratamento de queratocone progressivo no Hospital de São João, hospital terciário do Porto. Todos os doentes foram submetidos a tratamento com *crosslinking* do colagénio corneano com riboflavina e luz ultravioleta-A baseado no protocolo de Dresden. Nos períodos pré-*crosslinking* e durante o *follow-up* pós-*crosslinking*, toda a coorte foi submetida a exame oftalmológico completo associando à biomicroscopia e exame do fundo do olho dilatado, a avaliação tomográfica da córnea.

Resultados: Na maioria dos casos clínicos analisados a espessura corneana, valor máximo de K (Kmax), Astigmatismo total frontal, e análise de Fourier e Zernike apresentaram um ligeiro agravamento nos primeiros 3 meses após *crosslinking*. Após esse período, observou-se uma melhoria que se manteve no período de *follow-up* restante. A acuidade visual manteve-se estável após *crosslinking*. Não foram observadas complicações na avaliação por biomicroscopia, fundoscopia e contagem de células endoteliais.

Conclusões: Em conclusão, este estudo reporta para a eficácia do *crosslinking* corneano na paragem ou atraso da progressão do queratocone, melhorando os parâmetros refrativos e tomográficos. Mas também, para a segurança da técnica, com a ausência de complicações observadas durante o período de *follow-up*. Sendo indispensável, no entanto, estudos com maiores período de *follow-up* e população em estudo.

Palavras-chave: *crosslinking*, queratocone, colagénio, riboflavina, luz ultravioleta-A

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of the effectiveness and the safety of corneal crosslinking, as a technique for the treatment of keratoconus in a Portuguese population.

Methods: A retrospective and descriptive study was undertaken at Hospital São João, a tertiary health facility in Portugal, which involved the evaluation of eleven eyes from the first ten patients who required crosslinking for progressive keratoconus. Every patient underwent crosslinking treatment with riboflavin and ultraviolet-A light in accordance with the Dresden protocol. The whole cohort underwent pre-CXL and follow-up evaluations, which combined the biomicroscopy and the dilated funduscopy examination with the corneal tomography.

Results: In the majority of the clinical cases the corneal thickness, maximum K value (Kmax), frontal astigmatism, Fourier and Zernike analysis had a slightly exacerbation in the first follow-up 3 months following the crosslinking procedure. After that period an improvement was noted and maintained throughout the rest of the follow-up period. The visual acuity stabilized after CXL. There were no major safety complications when assessed by biomicroscopy, dilated funduscopy examination and endothelial cells count.

Conclusions: In conclusion, this study demonstrates that crosslinking is effective in halting keratoconus progression which was verified by the improvement or stabilization in keratometric and refractive parameters. Furthermore, crosslinking was shown to be a harmless procedure, without major safety complications. However, it is essential to conduct further studies with a longer follow-up period and a larger population sample.

Key-words: crosslinking, keratoconus, collagen, riboflavin, ultraviolet-A light

INTRODUÇÃO

A córnea é um composto complexo anisotrópico com propriedades viscoelásticas ⁽⁸⁾. Microscopicamente a córnea adulta pode ser dividida em cinco camadas anatómicas, de posterior para anterior: endotélio, membrana de Descemet, estroma, membrana de Bowman e epitélio. O estroma compõe noventa por cento da espessura da córnea e é o principal contribuinte para a resistência e transparência da mesma ⁽²⁴⁾. Esta camada é constituída por 250 a 400 lamelas compostas por fibrilas de colágeno tipo IV orientadas em direções específicas, dependendo da sua localização e profundidade. Esta estrutura converte a força criada pela pressão intraocular numa força de tração tangencial, essencial para a manutenção da forma em cúpula da córnea ^(24, 26). Para o sistema ótico do olho é essencial o poder refrativo da córnea (cerca de 42 D) e a correção da aberração esférica sob o controlo da dilatação pupilar, conseguida devido à redução gradual da esfericidade do centro para a periferia da córnea ^(14, 30, 32).

Queratocone é um tipo de ectasia não inflamatória da córnea, com atingimento bilateral, mas comumente assimétrico ⁽²⁸⁾. Na maioria dos casos, inicia-se na puberdade ou nos jovens adultos e progride de forma inconstante, até estabilizar por volta da quinta década de vida ^(18, 28). Essa diminuição da progressão do queratocone com o envelhecimento é, de certo modo, justificado pelo natural aumento das pontes moleculares de ligação covalente ou *crosslinking* entre as hélices de colagénio e as microfibrilas corneanas ⁽²³⁾.

História familiar (em cerca de 10% dos casos), fatores mecânicos (“eye rubbing”, uso de lentes de contacto), Síndrome de Down, e história médica de atopia têm vindo a ser apontados como fatores de risco ^(28, 43). Parecem ser fatores protetores para o queratocone a idade avançada, a Diabetes mellitus e o tabagismo ^(10, 33, 35). Não aparenta existir diferenças na incidência e prevalência do queratocone entre sexos e regiões mundiais. Porém, subsiste uma vasta gama de prevalências compreendida entre 50 e 230 por 100.000 relatadas na população geral ^(16, 18, 22, 28, 37).

O queratocone é caracterizado por instabilidade biomecânica e enfraquecimento na estrutura essencial de colagénio do estroma corneano ⁽²⁰⁾. A fisiopatologia subjacente ao queratocone ainda se mantém desconhecida, porém, alguns estudos têm apontado para um distúrbio enzimático associado a uma redução significativa das ligações *crosslinking* intra- e inter-lamelas de colagénio, com especial afetação dos 200 µm anteriores do estroma corneano ^(2, 19).

Clinicamente exhibe-se como uma perda progressiva da espessura e robustez da córnea com protusão da mesma, geralmente em forma de cone com localização central ou

paracentral temporal que frequentemente leva a intolerância à utilização de lentes de contacto ^(20, 22, 28, 34). Associando-se a diminuição da acuidade visual secundária a miopia, fibrose corneana, astigmatismo irregular e aberração anterior de 3ª ordem, geralmente na forma de coma ^(6, 22, 28).

Tem como sinais clínicos: à inspeção, a protusão corneana cônica pode levar ao aparecimento do sinal de Munson (abaulamento da pálpebra inferior à infraversão do olho) e do sinal de Rizzuti (observável após aplicação de uma fonte luminosa temporal, que resulta num reflexo anormal em forma de cone do lado nasal). Reflexo em tesoura à retinoscopia dinâmica, provocado pela convergência marcada dos raios luminosos ao atravessar o cone querático. À biomicroscopia é possível observar o adelgaçamento do estroma corneano, linhas de stress no estroma posterior da córnea perto do ápice do cone (Estrias de Vogt), deposição de ferro no epitélio da base do cone (Anel de Fleischer), cicatriz do estroma anterior por roturas da membrana da Bowman e, em fases avançadas da doença, fibrose central ou mesmo hidrópsia ^(21, 28).

O diagnóstico e acompanhamento da evolução do queratocone, deve ser feito tendo em conta a clínica e o exame topográfico da superfície querática, exame esse que historicamente se relaciona com o Disco de Plácido, desenvolvido por António Plácido da Costa, em 1880 ⁽⁴⁾.

O tratamento conservador disponível para o queratocone apenas melhora a acuidade visual ou regulariza a superfície corneana. Este tratamento consiste, tendo em conta a progressão irregular da doença, no uso ponderado caso a caso, de forma faseada, de fármacos que diminuem a pressão intraocular, óculos, lentes de contacto semirrígidas ou anéis corneanos intraestromais. No entanto, como nenhum tratamento supracitado atua na fisiopatologia subjacente ao queratocone, não impedem a progressão da doença. Resultando no atingimento de estádios mais avançados da doença com acentuada irregularidade corneana e diminuição da acuidade visual de forma incapacitante, em cerca de 10 a 20% dos casos. Estádios estes que têm na queratoplastia lamelar ou transplante corneano, o único tratamento que restabelece uma acuidade visual funcional ^(18, 22, 28, 36).

O *crosslinking* do colagénio corneano (CXL) já é conhecido no mundo científico há mais de uma década, quando *Wollensak et al.* em 2003 estudou em olhos humanos a sua eficácia no tratamento do queratocone ⁽⁴⁰⁾. Várias outras indicações terapêuticas e diferentes protocolos têm sido desenvolvidos, como por exemplo, no tratamento de infeções corneanas e queimaduras químicas ⁽²⁵⁾. Porém o CXL tem-se evidenciado pela sua eficácia e segurança no tratamento do queratocone (em córneas com paquimetria

$\geq 400 \mu\text{m}$), parando o desenvolvimento natural da doença e aumentando a estabilidade bioquímica da córnea^(39, 40). Vários estudos apontam para o atraso na perda de acuidade visual e melhoria funcional do olho, associado a uma melhoria dos parâmetros queratométricos no estudo topográfico^(3, 15, 29, 39). Num estudo recente com um período de *follow-up* total de 7 anos essa eficácia aparenta persistir no tempo⁽²⁷⁾.

O CXL é uma técnica minimamente invasiva que compreende a foto ativação da riboflavina, também conhecida como vitamina B12. A riboflavina é um micronutriente facilmente absorvido por tecidos humanos. Quando a córnea se encontra saturada com riboflavina é exposta a radiação contínua de luz ultravioleta A no comprimento de onda de 370 nm (pico de absorção para a riboflavina)⁽⁴⁰⁾. A absorção da energia pelas moléculas fluorescentes de riboflavina leva-as a atingir o seu estado excitado, produzindo radicais de superóxido ou singletos de oxigénio, dependendo da disponibilidade de oxigénio. Estas moléculas altamente ativas induzem ligações covalentes ou *crosslinking* das fibrilas de colagénio, reforçando a estrutura do estroma da córnea^(17, 39, 40).

MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação da comissão de ética local, foi conduzido um estudo retrospectivo e descritivo que incluiu a avaliação de registos clínicos de 11 olhos dos primeiros 10 doentes que realizaram *crosslinking* corneano para tratamento de queratocone progressivo no Hospital de São João, Porto, Portugal.

O único critério de inclusão para tratamento por *crosslinking* foi a presença de queratocone progressivo, baseado na clínica e progressão de 1.5 dioptrias (D) entre duas avaliações topográficas associado a diminuição superior a $10 \mu\text{m}$ da espessura da córnea. Os critérios de exclusão neste estudo compreenderam: queratocone estável, *crosslinking* por qualquer outra patologia (ectasia pós-lasik) e a confirmação paquimétrica intra-operatória inferior a $400 \mu\text{m}$ após desepitilização. Um dos doentes foi submetido a *crosslinking* e posteriormente a anel intraestromal no olho tratado. Devido ao pequeno número de doentes tratados, optou-se por uma análise descritiva dos 10 casos clínicos.

A terapêutica pré-operatória incluiu: Omega 3 (1000mg po, q.d.) durante 7 dias; Ibuprofeno (400mg po, 3i.d.) durante 2 dias; Ibuprofeno (400mg po) + Prednisolona (20mg po) + Diazepam (1,5mg po) 30 minutos pré-CXL; Levofloxacina (colírio) + Flurbiprofeno (colírio) de 5 em 5 minutos nos 15 minutos anteriores ao CXL.

Todos os doentes foram submetidos ao tratamento *crosslinking* corneano com riboflavina e luz ultravioleta-A, baseado no protocolo de Dresden, em regime de cirurgia de ambulatório: instilação de oxibuprocaina tópica; confirmação paquimétrica; lavagem com solução salina balanceada gelada; remoção dos 7-9 mm centrais do epitélio com escova *amoilsbrush*; confirmação paquimétrica $\geq 400 \mu\text{m}$; instilação de pilocarpina; aplicação de solução de riboflavina 5-fosfato a 0,1% diluída em dextrano a 20% na superfície desepitelizada a cada 3 min durante 15 min; confirmação de *flare* amarelado na lâmpada de fenda; exposição a radiação UVA (370 nm, 3 mW/cm²) durante 30 min com aplicação da solução de riboflavina acima descrita a cada 5 min, intercalada com solução salina balanceada; no final procedeu-se a lavagem com solução salina balanceada gelada, aplicação de ofloxacina tópica, e lente de contacto com boa permeabilidade ao oxigénio.

A terapêutica pós-operatória incluiu: Omega 3 (1000mg po, q.d.) durante 1 mês. Ibuprofeno (400mg po, 3.i.d.) durante 2 dias. Até à remoção da lente de contacto de proteção pós-CXL, Levofloxacina (colírio, 6i.d.), e Flurbiprofeno (colírio, 3i.d.). Após esse momento preconizou-se Levofloxacina (colírio, 4i.d. durante o primeiro mês e 2i.d. durante o segundo).

A avaliação pré-*crosslinking* para estadiamento do queratocone e as avaliações durante o período de *follow-up* incluíram: acuidade visual sem correção, valores paquimétricos de ponto de menor espessura corneana, queratometria máxima (Kmax), Astigmatismo total frontal, análise de Fourier (Excentricidade esférica e Astigmatismo central) e análise de Zernike (RMS-total, RMS-LOA, RMS-HOA, Coma Horizontal e Vertical). Estes parâmetros avaliados foram obtidos por *OCULUS Pentacam® HR*.

Para avaliação da segurança da técnica, as várias avaliações também incluíram biomicroscopia, fundoscopia, ponto de menor espessura corneana, e contagem de células endoteliais, sendo este último parâmetro avaliado apenas na última avaliação do período de *follow-up*.

As avaliações que foram escolhidas para análise retrospectiva foram as seguintes: avaliação em ambulatório pré-operatória; avaliação 3-5 meses após-CXL e, quando aplicável, as duas avaliações mais recentes do período de *follow-up*, diminuindo o erro intrínseco à avaliação e possível fator confundidor agudo.

RESULTADOS

Neste estudo foram analisados 11 olhos de 10 doentes com diagnóstico de queratocone progressivo que foram submetidos a tratamento por *crosslinking* do colagénio corneano. O grupo consistiu em 9 doentes do sexo masculino e apenas 1 doente do sexo feminino, com idade média de 21,3 +/- 9.84 anos à data da cirurgia (idades compreendidas entre 15 e 31 anos). As cirurgias decorreram entre os anos 2014 e 2016. Os casos clínicos encontram-se ordenados de acordo com as datas do procedimento. O período de *follow-up* total variou entre 5 e 24 meses.

CASO CLINICO 1

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 15 anos de idade, história médica de ansiedade, com síncope frequentes. Apresentava queratocone bilateral assimétrico, com rápida progressão à esquerda, sendo submetido a CXL nesse mesmo olho.

Avaliação pré-CXL

Acuidade Visual sem correção do olho esquerdo (AVsc OE): 0,1. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente apresentava ponto de menor espessura de 467 μm e localização central temporal. Kmax: 59.5 D. Astigmatismo total frontal: +8.6 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.03 e Astigmatismo central: 0.30 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 14.143 μm , RMS-LOA: 13.506 μm , RMS-HOA: 4.197 μm , Coma horizontal: -3.542 μm e vertical: 1.167 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica decorreu com algumas modificações ao protocolo acima descrito: anestesia geral, remoção do epitélio com álcool e micro esponja, instilação de 3 em 3 minutos durante 30 minutos. Sem complicações.

Avaliação 3 meses após CXL

AVsc OE: 0,1. Diminuição de 8 μm do ponto de menor espessura para 459 μm . Agravamento significativo de 2.3 D do Kmax para 61.8 D. Ligeira diminuição de 0.3 D do Astigmatismo total frontal para +8.3 D. Na análise de Fourier apresentava uma ligeira melhoria da Excentricidade esférica para 1.00, mas agravamento do Astigmatismo central para 0.58 mm. Na análise de Zernike destaca-se um agravamento das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 21.357 μm , RMS-LOA: 20.701 μm , RMS-HOA: 5.253 μm , Coma horizontal: -4.413 μm e vertical: 2.045 μm).

Avaliação 18 meses após CXL

AVsc OE: 0,1. Ponto de menor espessura de 476 μm , traduzindo um aumento substancial de 9 μm de espessura em relação à avaliação pré-CXL, revertendo a diminuição observada na avaliação aos 3 meses. Melhoria significativa do Kmax de 2 D em relação à avaliação pré-CXL para 57.5 D, revertendo o agravamento observado na avaliação aos 3 meses. Astigmatismo total frontal: +8.8 D, denotando um ligeiro agravamento de 0.2 D em relação à avaliação pré-CXL. Na análise de Fourier destaca-se uma ligeira melhoria da Excentricidade esférica para 0.98, mas agravamento do Astigmatismo central para 0.88 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma melhoria do agravamento observado na avaliação aos 3 meses pós-CXL, porém ainda sem atingir valores pré-CXL (RMS-total: 18.887 μm , RMS-LOA: 18.213 μm , RMS-HOA: 4.998 μm , Coma horizontal: -4.185 μm e vertical: 1.930 μm).

Avaliação final de *follow-up*, 24 meses após CXL

AVsc OE: 0,1. Ponto de menor espessura de 484 μm , traduzindo um aumento substancial de 17 μm em relação à avaliação pré-CXL, reforçando a melhoria já observada na avaliação aos 18 meses após-CXL. Melhoria significativa do Kmax em 6.2 D em relação à avaliação pré-CXL para 53.3 D, reforçando a melhoria já observada na avaliação aos 18 meses após-CXL. Astigmatismo total frontal: +9.2 D, denotando um agravamento de 0.6 D em relação à avaliação pré-CXL. Na análise de Fourier destaca-se uma melhoria da Excentricidade esférica para 0.77, mas agravamento do Astigmatismo central para 0.99 mm. Na análise de Zernike destaca-se um reforço da melhoria observada na avaliação aos 18 meses pós-CXL, porém, ainda não atingindo os valores pré-CXL (RMS-total: 16.173 μm , RMS-LOA: 15.539 μm , RMS-HOA: 4.484 μm , Coma horizontal: -3.628 μm e vertical: 2.171 μm). Contagem de células endoteliais: 2785. Fundoscopia normal, sem lesão do nervo ótico e retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 2

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 15 anos de idade, sem história médica de atopia ou história familiar de queratocone. Apresentava queratocone progressivo no olho esquerdo e sem sinais tomográficos de queratocone no olho direito. Foi submetido a CXL no olho esquerdo.

Avaliação pré-CXL

AVsc OE: 0,4. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical. Tomograficamente apresentava ponto de menor espessura de

463 μm e localização central temporal. Kmax: 59.2 D. Astigmatismo total frontal: -3.9 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.14 e Astigmatismo central: 0.34 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 14.403 μm , RMS-LOA: 14.001 μm , RMS-HOA: 3.383 μm , Coma horizontal: -2.564 μm e vertical: 0.571 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica decorreu com apenas uma ligeira alteração ao protocolo: instilação de riboflavina a cada 2 minutos durante 20 minutos. Não foram identificadas complicações: exame biomicroscópico aos 3 dias após CXL com córnea completamente reepitelizada e *haze minor* com tecido de granulação epitelial, fundoscopia com polo posterior normal.

Avaliação após 5 meses

AVsc OE: 0,4. O doente apenas foi reavaliado tomograficamente aos 5 meses após CXL, apresentando estabilidade no ponto de menor espessura em 464 μm . Agravamento acentuado de +2.8 D do Kmax para 62 D. Agravamento acentuado de 1.2 D do Astigmatismo total frontal para -5.1 D. Na análise de Fourier destaca-se o agravamento da Excentricidade esférica para 1.21 e do Astigmatismo central para os 0.49 mm. Na análise de Zernike destaca-se o agravamento da maioria das aberrações avaliadas (RMS-total: 14.805 μm , RMS-LOA: 14.442 μm e RMS-HOA: 3.259 μm , Coma horizontal: -2.345 μm e vertical: 0.756 μm).

Avaliação 14 meses após CXL

AVsc OE: 0,4. Estabilização do ponto de menor espessura em 465 μm , ligeiro aumento de 2 μm em relação à avaliação pré-CXL. Kmax de 61.7 D, com melhoria de 0.3 D em relação à avaliação aos 5 meses pós-CXL, porém ainda denota agravamento de 2.5 D em relação à avaliação pré-CXL. Astigmatismo total frontal de -5.3 D, revelando uma estabilização do agravamento observado na avaliação 5 meses após-CXL. Na análise de Fourier assinala-se uma diminuição do agravamento da Excentricidade esférica observado aos 5 meses para 1.18 e estabilização do agravamento do Astigmatismo central para 0.50 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria em relação à avaliação aos 5 meses das aberrações de baixa e alta ordem aproximando-se de valores pré-CXL (RMS-total: 14.472 μm , RMS-LOA: 14.129 μm , RMS-HOA: 3.132 μm , Coma horizontal: -2.354 μm e vertical: 0.656 μm).

Avaliação final de follow-up, 22 meses após CXL

AVsc OE: 0,4. Estabilização do ponto de menor espessura mantida em 461 μm , ligeira diminuição de 2 μm em relação à avaliação pré-CXL. Kmax de 60.3 D, com melhoria de 1.7 D em relação à avaliação aos 5 meses pós-CXL, porém ainda denota agravamento

de 1.1 D em relação à avaliação pré-CXL. Estabilização do agravamento do Astigmatismo total frontal em 1.3 D em relação à avaliação pré-CXL para -5.2 D. Na análise de Fourier assinala-se uma diminuição do agravamento da Excentricidade esférica observado aos 5 meses para 1.16 e estabilização do agravamento do Astigmatismo central em 0.49 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria em relação às avaliações anteriores das aberrações de baixa e alta ordem (RMS-total: 14.223 μm , RMS-LOA: 13.879 μm , RMS-HOA: 3.108 μm e Coma horizontal: -2.358 μm) exceto o agravamento da aberração de Coma vertical: 0.742 μm . Contagem de células endoteliais: 3021/32. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 3

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, 18 anos de idade, sem história médica de atopia ou história familiar de queratocone. Foi diagnosticado queratocone bilateral dois anos antes do *crosslinking*, o quadro teve maior progressão à direita, colmatando na indicação para tratamento por CXL.

Avaliação pré-CXL

Acuidade Visual sem correção do olho direito (AVsc OD): 0,4. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical. Tomograficamente apresentava ponto de menor espessura de 476 μm e localização central temporal. Kmax: 61.7 D. Astigmatismo total frontal: -5.8 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.11 e Astigmatismo central: 0.40 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 13.417 μm , RMS-LOA: 13.111 μm , RMS-HOA: 2.852 μm ; Coma horizontal: -2.311 μm e vertical: -0.707 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito e sem complicações: 2 semanas após CXL apresentava córnea completamente reepitelizada e sem *haze* à biomicroscopia, na fundoscopia exibia um polo posterior normal, sem atrofia do nervo ótico ou lesão retiniana.

Avaliação 3 meses após CXL

AVsc OD: 0,4. Estabilização do ponto de menor espessura em 475 μm . Agravamento de 1.3 D do Kmax para 63.0 D. Estabilização do Astigmatismo total frontal em -6.0 D. Na análise de Fourier a Excentricidade esférica agravou-se ligeiramente para 1.17 e estabilização do Astigmatismo central em 0.39 mm. Na análise de Zernike destaca-se o

agravamento das aberrações quer de baixa ordem, quer de alta ordem (RMS-total: 14.340 μm , RMS-LOA: 14.037 μm , RMS-HOA: 2.933 μm , Coma horizontal: -2.115 μm e vertical: -0.931 μm).

Avaliação 12 meses após CXL

AVsc OD: 0,4. Diminuição de 14 μm no ponto de menor espessura para 462 μm , em relação à avaliação pré-CXL. Melhoria significativa em relação às avaliações anteriores do Kmax para 61.0 D. Estabilização do Astigmatismo total frontal em -5.9 D. Na análise de Fourier destaca-se a reversão do agravamento observado na avaliação 3 meses após CXL da Excentricidade esférica para o valor pré-CXL e estabilização do Astigmatismo central. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria em relação às avaliações anteriores das aberrações quer de baixa ordem, quer de alta ordem (RMS-total: 12.491 μm , RMS-LOA: 12.225 μm , RMS-HOA: 2.562 μm e Coma horizontal: -1.829 μm) exceto a aberração de Coma vertical: -0.927 μm .

Anel corneano intraestromal 16 meses após CXL

Colocação do anel corneano intraestromal (Ferrara 150 μm), sem dificuldade acrescida ou intercorrências.

Avaliação 19 meses após CXL e 3 meses após Anel intraestromal

Melhoria da AVsc OD: 0,6. Aumento de 14 μm no ponto de menor espessura para 476 μm em relação à avaliação anterior à colocação do anel intraestromal. Melhoria significativa em relação às avaliações anteriores do Kmax para 58.1 D. Melhoria significativa do Astigmatismo total frontal para -1.3 D. Na análise de Fourier destaca-se a melhoria da Excentricidade esférica: 1.02 quer do Astigmatismo central: 0.16 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria das aberrações quer de baixa ordem, quer de alta ordem (RMS-total: 11.723 μm , RMS-LOA: 11.443 μm , RMS-HOA: 2.547 μm , Coma horizontal: -1.337 μm e vertical: 0.696 μm). Não se realizou contagem de células endoteliais. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 4

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 24 anos de idade, com antecedentes cirúrgicos de cirurgia de correção de estrabismo no olho direito. Quatro anos antes apresentava queratocone bilateral estável com AVcc olho direito: 1.0 +1.00*160° e olho esquerdo: 1.0 -0.25 +0.50*90°. Porém, com estudos paquimétrico e topográfico do olho direito suspeitos: ponto de menor espessura: 511 μm , e Kmax: 45.7 D. Ao longo dos

anos o quadro foi-se agravando e progredindo na terapêutica de reabilitação disponível, colmatando na indicação para tratamento por CXL no olho direito.

Avaliação pré-CXL

AVsc OD: 0,8. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical. Tomograficamente, ponto de menor espessura de 469 μm e localização central temporal. Kmax: 55.4 D. Astigmatismo total frontal: +0.3 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 0.92 e Astigmatismo central: 0.11 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 11.892 μm , RMS-LOA: 11.460 μm , RMS-HOA: 3.174 μm , Coma horizontal: -2.833 μm e vertical: -1.111 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito e sem complicações: 2 semanas após CXL apresentava córnea completamente reepitelizada e sem *haze* à biomicroscopia, na fundoscopia exibia um polo posterior normal, sem atrofia do nervo ótico ou lesão retiniana.

Avaliação 3 meses após CXL

AVsc OD: 0,8. Aumento de 11 μm da espessura no ponto de menor espessura para 480 μm . Agravamento ligeiro de 0.5 D do Kmax para 55.9 D. Agravamento de 0.6 D do Astigmatismo total frontal para +0.9 D. Na análise de Fourier a Excentricidade esférica manteve-se em 0.92 e agravamento do Astigmatismo central para os 0.15 mm. Na análise de Zernike destaca-se o agravamento das aberrações quer de baixa ordem, quer de alta ordem (RMS-total: 12.582 μm , RMS-LOA: 12.153 μm , RMS-HOA: 3.256 μm , Coma vertical: -1.416 μm), exceto a aberração de Coma horizontal: -2.684 μm .

Avaliação 6 meses após CXL

AVsc OD: 0,8. Estabilização em 482 μm do ponto de menor espessura com aumento de 13 μm em relação à avaliação pré-CXL. Kmax de 55.8 D, estabilização em relação à avaliação aos 3 meses pós-CXL, porém, ainda denota agravamento de 0.4 D em relação à avaliação pré-CXL. Astigmatismo total frontal: +1.2 D, agravamento ligeiro em relação à avaliação aos 3 meses de 0.3 D, porém, em relação à avaliação pré-CXL esse agravamento sobe para 0.9 D. Na análise de Fourier a Excentricidade esférica manteve-se em 0.92 e houve um agravamento do Astigmatismo central para os 0.17 mm. Na análise de Zernike destaca-se o agravamento das aberrações quer de baixa ordem, quer de alta ordem (RMS-total: 12.713 μm , RMS-LOA: 12.276 μm e RMS-HOA: 3.307 μm , Coma horizontal: -2.837 μm e vertical: -1.382 μm).

Avaliação final de *follow-up*, 17 meses após CXL

AVsc OD: 0,8. Estabilização em 477 μm do ponto de menor espessura com aumento de

8 μm em relação à avaliação pré-CXL. Melhoria em relação a todas as avaliações anteriores do Kmax para 54.2 D (2.2 D em relação à avaliação pré-CXL). Estabilização do agravamento em relação à avaliação pré-CXL do Astigmatismo total frontal: +0.9 D. Na análise de Fourier melhoria da Excentricidade esférica para 0.88 e atenuação do agravamento do Astigmatismo central já referido para os 0.16 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem em relação a todas as avaliações anteriores (RMS-total: 10.459 μm , RMS-LOA: 10.048 μm , RMS-HOA: 2.904 μm e Coma horizontal -2.380 μm e vertical: -1.225 μm). Não se realizou contagem de células endoteliais. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e da retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 5

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 31 anos de idade (único da coorte estudada com idade superior a 30 anos), antecedentes pessoais de rinossinite alérgica e história familiar de queratocone. Apresentava 6 anos antes da data do CXL suspeita de queratocone bilateral “forme fruste” estável, com hipovisão ao longe, Acuidade visual com correção por óculos: olho direito: 1.0 -2.00 -0.50*160° e olho esquerdo: 1.0 -2.00 -0.50*20°. Estudos paquimétrico e topográfico suspeitos, com ponto de menor espessura de 494 μm e localização central nasal e Kmax: 44.3 D. Um ano depois progrediu-se no tratamento de reabilitação para lente de contacto semirrígida -2.0 D. Ao longo dos anos o quadro foi-se agravando, com maior progressão no olho esquerdo, colmatando na indicação cirúrgica para CXL.

Avaliação pré-CXL

AVsc OE: 0,7. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical. Tomograficamente, ponto de menor espessura de 452 μm e localização central temporal. Kmax: 51.9 D. Astigmatismo total frontal: +1.7 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 0.73 e Astigmatismo central: 0.19 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 8.581 μm , RMS-LOA: 8.243 μm , RMS-HOA: 2.384 μm ; Coma horizontal: -2.145 μm e vertical: 0.822 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito e complicações: exame biomicroscópico aos 3 dias após CXL com boa cicatrização do epitélio, sem *haze* e infiltrados inflamatórios ou distrofia apical e fundoscopia com polo posterior normal.

Avaliação 3 meses após CXL

AVsc OE: 0,7. Ligeira diminuição de 4 μm no ponto de menor espessura para 448 μm . Agravamento em 0.7 D do Kmax para 52.6 D; Melhoria de 0.7 D do Astigmatismo total frontal para +1.0 D. Na análise de Fourier destaca-se um ligeiro agravamento da Excentricidade esférica para 0.80 e uma ligeira diminuição do Astigmatismo central para os 0.14 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma melhoria das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem (RMS-total: 8.036 μm , RMS-LOA: 7.711 μm , RMS-HOA: 2.262 μm , Coma horizontal: -1.989 μm) exceto um pequeno agravamento da aberração de Coma vertical: 0.893 μm .

Avaliação 6 meses após CXL

AVsc OE: 0,7. Estabilização do ponto de menor espessura em 448 μm . Melhoria em 1.4 D do Kmax em relação à avaliação pré-CXL para 50.5 D, após o ligeiro aumento observado aos 3 meses. Astigmatismo total frontal -4.0 D, provável irregularidade causada por epitelite localizada. Na análise de Fourier observa-se um agravamento da Excentricidade esférica para 0.88 e do Astigmatismo central para 0.40 mm. Na análise de Zernike destaca-se um agravamento das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem (RMS-total: 8.611 μm , RMS-LOA: 8.259 μm , RMS-HOA: 2.435 μm e Coma vertical: 2.023 μm), exceto melhoria da aberração de Coma horizontal: -1.016 μm .

Avaliação final de *follow-up*, 11 meses após CXL

AVsc OE: 0,7. Aumento de 11 μm em relação à avaliação pré-CXL do ponto de menor espessura para 463 μm , revertendo a diminuição da espessura observada nas avaliações anteriores. Melhoria do Kmax em 0.7 D em relação à avaliação pré-CXL para 51.2 D, revelando um ligeiro aumento em relação à avaliação aos 6 meses. Astigmatismo total frontal +1.3 D revelando estabilização da melhoria em relação à avaliação pré-CXL. Na análise de Fourier destaca-se a melhoria da Excentricidade esférica para 0.69 e Astigmatismo central estável em 0.19 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem (RMS-total: 7.726 μm , RMS-LOA: 7.401 μm , RMS-HOA: 2.216 μm , Coma horizontal: -2.001 μm e vertical: 0.751 μm). Contagem de células endoteliais: 2417/26. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 6

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 23 anos de idade, com antecedentes pessoais de lesão da fossa posterior seguido em consulta de Neurocirurgia, e queratocone bilateral tratado sintomaticamente com lentes rígidas gás permeáveis. Apresentou queratocone com maior progressão clínica e tomográfica no olho direito, sendo submetido a CXL.

Avaliação pré-CXL

AVsc OD: 0,5. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente apresentava ponto de menor espessura de 465 μm e localização central temporal. Kmax: 59.7 D. Astigmatismo total frontal: -4.0 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.07; Astigmatismo central: 0.27 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 15.136 μm ; RMS-LOA: 14.634 μm ; RMS-HOA: 3.864 μm ; Coma horizontal: -3.628 μm e vertical: -0.463 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica foi distinta da supracitada, sendo elegida a técnica CXL transepitelial sem complicações registadas.

Avaliação 3 meses após CXL

AVsc OD: 0,5. Diminuição de 18 μm da espessura no ponto de menor espessura para 447 μm . Estabilização do Kmax em 59.8 D. Estabilização do Astigmatismo total frontal em -4.1 D. Na análise de Fourier documentou-se um agravamento da Excentricidade esférica para 1.13 e estabilização do Astigmatismo central em 0.27 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma melhoria das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem (RMS-Total: 14.279 μm , RMS-LOA: 13.758 μm , RMS-HOA: 3.823 μm , Coma horizontal: -3.580 μm e vertical: -0.266 μm).

Avaliação final de *follow-up*, 8 meses após CXL

Agravamento da acuidade visual para AVsc OD: 0,4. Estabilização em 447 μm do ponto de menor espessura, diminuição de 18 μm em relação à avaliação pré-CXL. Agravamento do Kmax em 0.6 D em relação à avaliação pré-CXL para 60.3 D. Astigmatismo total frontal: -4.7 D, agravamento de 0.7 D em relação à avaliação pré-CXL. Na análise de Fourier destaca-se a reversão do agravamento documentado na avaliação após 3 meses da Excentricidade esférica para 1.07 e o ligeiro agravamento do Astigmatismo central para 0.30 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria sustentada das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem (RMS-Total: 14.003 μm , RMS-LOA: 13.489 μm , RMS-HOA: 3.761 μm , Coma horizontal -3.436 μm e vertical: -0.277 μm). Não se realizou contagem de células endoteliais. Fundoscopia normal sem

lesão do nervo ótico e retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino

CASO CLINICO 7

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 25 anos de idade, apresentava queratocone bilateralmente. Foi submetido a transplante da córnea em 2011 no olho direito e mais recentemente a *CXL* no olho esquerdo.

Avaliação pré-*CXL*

AVsc OE: 0,8. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente, ponto de menor espessura de 450 μm e localização central temporal. Kmax: 59.2 D. Astigmatismo total frontal: -5.0 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.21 e Astigmatismo central: 0.35 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 12.594 μm , RMS-LOA: 12.161 μm , RMS-HOA: 3.271 μm , Coma horizontal: -2.424 μm e vertical: 1.510 μm).

***Crosslinking* corneano**

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito e não foram relatadas complicações. Aos 3 dias após *CXL*: à biomicroscopia apresentava queratite e área desepitelizada central de 1x1mm em resolução; câmara anterior formada, sem sinais inflamatórios; fundoscopia com polo posterior normal.

Avaliação 3 meses após *CXL*

AVsc OE: 0,8. Diminuição de 11 μm no ponto de menor espessura para 439 μm . Estabilização do Kmax (ligeiro agravamento de 0,1 D para 59.3 D). Astigmatismo total frontal com agravamento de 0.6 D para -5.6 D. Na análise de Fourier agravamento da Excentricidade esférica para 1.27 e Astigmatismo central sem alteração significativa. Na análise de Zernike destaca-se um ligeiro aumento dos vários RMS das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem (RMS-total: 12.763 μm , RMS-LOA: 12.283 μm , RMS-HOA: 3.467 μm , Coma horizontal: -2.620 μm e vertical: 1.533 μm).

Avaliação 9 meses após *CXL*

AVsc OE: 0,8. Estabilização do ponto de menor espessura em 441 μm . Kmax 59.1 D, em melhoria (0.1 D em relação à avaliação pré-*CXL*). Astigmatismo total frontal: -4.9 D, retrocesso do agravamento deste parâmetro referido na avaliação aos 3 meses. Na análise de Fourier destaca-se a Excentricidade esférica que reverteu o aumento observado na avaliação aos 3 meses para 1.22 e o Astigmatismo central que teve um aumento de 0.02 mm desde a avaliação pré-*CXL*, sendo que metade deste aumento

ocorreu nos primeiros meses pós-CXL. Na análise de Zernike verificou-se uma reversão do agravamento das aberrações quer de baixa ordem quer de alta ordem constatado na avaliação aos 3 meses, reaproximando-se dos valores pré-CXL (RMS-total: 11.756 μm , RMS-LOA: 11.264 μm , RMS-HOA: 3.367 μm , Coma horizontal: -2.487 μm e vertical: 1.438 μm).

Avaliação final de *follow-up*, 15 meses após CXL

AVsc OE: 0,8. Aumento da espessura em 5 μm do ponto de menor espessura (446 μm), revelando uma reversão da diminuição apresentada nas avaliações anteriores, porém, ainda não atinge o valor pré-CXL. Estabilização do Kmax em 58.9 D (ligeira melhoria de apenas 0.3 D em relação à avaliação pré-CXL). Melhoria continua do Astigmatismo total frontal para -4.6 D. Na análise de Fourier destaca-se a estabilização da Excentricidade esférica em 1.22 e do Astigmatismo central em 0.33 mm. Na análise de Zernike destaca-se a continuação da melhoria, já observada na avaliação aos 9 meses após-CXL, das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 11.503 μm , RMS-LOA: 11.041 μm e RMS-HOA: 3.228, Coma horizontal: -2.451 μm e vertical: 1.297 μm). Contagem de células endoteliais: 2890/32. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e da retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 8

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 17 anos de idade, antecedentes pessoais de alergia associada a “eye rubbing” e medicação habitual com Opatanol. Apresentava queratocone bilateral com maior progressão clínica e topográfica no olho direito: AV olho direito: 0.5 -2.00 -2.25*40° e olho esquerdo: 0.8 -0.75 -0.75*130°; Kmax do olho direito: 56.6 D e olho esquerdo: 46.2 D. Sendo submetido a CXL no olho direito, após preencher critérios de queratocone progressivo.

Avaliação pré-CXL – OD

AVsc OD: 0,3. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia revelava olho calmo, sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente apresentava ponto de menor espessura de 466 μm e localização central temporal; Kmax: 61.4 D. Astigmatismo total frontal: -1.5 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.15 e Astigmatismo central: 0.14 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 16.157 μm ; RMS-LOA: 15.676 μm ; RMS-HOA: 3.915 μm ; Coma horizontal: -3.601 μm e vertical: -0.148 μm).

Crosslinking corneano – OD

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito e sem complicações: aos 3 dias apresentava à biomicroscopia apenas uma pequena erosão central e *haze*, sem alterações na fundoscopia.

Avaliação 3 meses após CXL – OD

AVsc OD: 0,3. Diminuição de 12 μm da espessura no ponto de menor espessura para 454 μm . Agravamento de 1.0 D do Kmax para 62.4 D. Ligeiro agravamento de 0.5 D do Astigmatismo total frontal para -2.0 D. Na análise de Fourier destaca-se o ligeiro agravamento da Excentricidade esférica: 1.20 e do Astigmatismo central: 0.17 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma melhoria das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 14.593 μm , RMS-LOA: 14.136 μm , RMS-HOA: 3.624 μm e Coma horizontal: -3.043 μm) exceto, a aberração de Coma vertical que se agravou para -0.363 μm .

Avaliação 11 meses após CXL – OD

AVsc OD: 0,3. Ponto de menor espessura de 411 μm , traduzindo uma diminuição substancial de 55 μm em relação à avaliação pré-CXL. Estabilização do Kmax em 61.4 D em relação à avaliação pré-CXL, revertendo o agravamento observado na avaliação aos 3 meses. Astigmatismo total frontal: -1.8 D, regressão no agravamento documentado aos 3 meses, porém, em comparação à avaliação pré-CXL ainda denota um ligeiro agravamento de 0.3 D. Na análise de Fourier destaca-se a melhoria em relação às avaliações anteriores da Excentricidade esférica: 1.11 e estabilização do Astigmatismo central em 0.18 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma melhoria das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 13.174 μm , RMS-LOA: 12.776 μm , RMS-HOA: 3.213 μm e Coma horizontal: -2.736 μm) exceto a estabilização do agravamento da aberração de Coma vertical já documentado na avaliação após 3 meses para -0.369 μm .

Avaliação final de *follow-up*, 15 meses após-CXL – OD

AVsc OD: 0,3. Ponto de menor espessura de 406 μm , revelando uma diminuição substancial em relação à avaliação pré-CXL de 60 μm . Kmax: 62.6 D, revelando um agravamento de 1.2 D em relação à avaliação pré-CXL. Estabilização do Astigmatismo total frontal em -1.7 D. Na análise de Fourier destaca-se o agravamento da Excentricidade esférica: 1.19 e estabilização do Astigmatismo central em 0.15 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma ligeira reversão da significativa melhoria observada na avaliação 11 meses após CXL das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 14.986 μm , RMS-LOA: 14.552 μm , RMS-HOA: 3.580 μm e Coma horizontal:

-2.963 μm) exceto o agravamento da aberração de Coma vertical para -0.727 μm . Contagem de células endoteliais: 3060/87. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e retina. À biomicroscopia não apresentava distrofia apical, apenas algum encurtamento apical, sem adelgaçamento. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino. Ensaio de lente de contato para reabilitação funcional. Ponderação de anel corneano intraestromal.

Este mesmo doente, 8 meses após ser submetido a CXL no olho direito, apresentou progressão rápida da doença no olho contralateral, sendo submetido a CXL no olho esquerdo.

Avaliação pré-CXL – OE

AVsc OE: 0,8. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia com olho calmo, sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente apresentava ponto de menor espessura de 479 μm e localização central temporal. Kmax: 52.0 D. Astigmatismo total frontal: -3.8 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 0.84 e Astigmatismo central 0.40 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 8.023 μm , RMS-LOA: 7.795 μm , RMS-HOA: 1.899 μm , Coma horizontal: -1.665 μm e vertical: 0.246 μm).

Crosslinking corneano – OE

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito e sem complicações: aos 3 dias apresentava à biomicroscopia reepitelização total e ausência de *haze*, sem alterações na fundoscopia.

Avaliação 3 meses após CXL – OE

AVsc OE: 0,8. Diminuição de 10 μm da espessura no ponto de menor espessura para 469 μm . Agravamento de 1.1 D do Kmax para 53.1 D. Estabilização do Astigmatismo total frontal em -3.8 D. Na análise de Fourier destaca-se a melhoria da Excentricidade esférica: 0.78 e do Astigmatismo central: 0.38 mm. Na análise de Zernike destaca-se um agravamento das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 9.174 μm , RMS-LOA: 8.899 μm , RMS-HOA: 2.227 μm e Coma horizontal: -2.049 μm) exceto a aberração de Coma vertical que melhorou para 0.180 μm .

Avaliação final de follow-up, 7 meses após CXL – OE

Agravamento da AVsc OE: 0,7. Reversão parcial da diminuição do ponto de menor espessura para 475 μm . Reversão do agravamento do Kmax para 52.1 D, atingindo um valor próximo do valor pré-CXL. Melhoria do Astigmatismo total frontal para +3.1 D. Na análise de Fourier destaca-se a estabilização da melhoria observada na avaliação de follow-up anterior da Excentricidade esférica: 0.81, e a melhoria do Astigmatismo

central: 0.32 mm. Na análise de Zernike destaca-se um agravamento das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 10.118 μm , RMS-LOA: 9.796 μm , RMS-HOA: 2.533 μm , Coma horizontal: -2.220 μm e vertical 0.678 μm). Contagem de células endoteliais: 2957/75. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem distrofia apical. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 9

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 20 anos de idade, história médica de atopia com diagnóstico de asma associado a “*eye rubbing*”. Apresentava queratocone bilateralmente. Kmax OD: 49.25 D e AVsc OD: 0,8. Kmax OE: 54.25 D e AVsc OE: 0,8. Clinicamente é de salientar o sinal de reflexo em tesoura à retinoscopia sob midríase. Agravamento mais acentuado no olho esquerdo com acuidade visual a decair em apenas seis meses para AVsc OE: 0,5 e intolerância a lente de contato semirrígida. Sendo inscrito para tratamento com CXL para o olho esquerdo.

Avaliação pré-CXL

AVsc OE: 0,5. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente, ponto de menor espessura de 495 μm , com localização central temporal. Kmax: 62 D. Astigmatismo total frontal: -2.9 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 1.04 e Astigmatismo central: 0.16 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 13.470 μm , RMS-LOA: 13.115 μm , RMS-HOA: 3.070 μm , Coma horizontal: -2.828 μm e vertical: -0.459 μm).

Crosslinking corneano

A técnica cirúrgica decorreu sem modificações ao protocolo acima descrito ou complicações.

Avaliação 3 meses após CXL

AVsc OE: 0,5. Diminuição de 9 μm no ponto de menor espessura para 486 μm . Estabilização de Kmax em 62 D. Astigmatismo total frontal com melhoria de 0.9 D para -2.0 D. Na análise de Fourier destaca-se um agravamento da Excentricidade esférica para 1.07 e Astigmatismo central com uma pequena diminuição para os 0.10 mm. Na análise de Zernike destaca-se uma ligeira diminuição da maioria das aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 13.226 μm , RMS-LOA: 12.845 μm , RMS-HOA: 3.151 μm , Coma horizontal: -2.894 μm e vertical: -0.427 μm).

Avaliação final de *follow-up*, 10 meses após CXL

AVsc OE: 0,5. Estabilização em 483 μm do ponto de menor espessura, com diminuição em 12 μm em comparação com a avaliação pré-CXL. Estabilização do Kmax em 61.9 D (ligeira melhoria de apenas 0.1 D em relação às avaliações anteriores). Estabilização da melhoria do Astigmatismo total frontal observada na avaliação 3 meses após-CXL (-2.3 D). Na análise de Fourier destaca-se a reversão do ligeiro agravamento da Excentricidade esférica para 1.05 e estabilização da melhoria do Astigmatismo central para 0.11 mm. Na análise de Zernike destaca-se o agravamento de todas as aberrações quer de baixa quer de alta ordem (RMS-total: 13.821 μm , RMS-LOA: 13.436 μm e RMS-HOA: 3.236, Coma horizontal: -3.005 μm) exceto a aberração de Coma vertical que melhorou para: -0.225 μm . Contagem de células endoteliais: 2856/24. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e da retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

CASO CLINICO 10

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 25 anos de idade, com queratocone bilateral assimétrico, foi submetido a *crosslinking* corneano no olho esquerdo.

Avaliação pré-CXL

Apresentava AVsc OE: 0,7. Fundoscopia sem lesão do nervo ótico e retina. Biomicroscopia sem sinais de distrofia apical ou neovascularização. Tomograficamente, ponto de menor espessura de 401 μm , com localização central temporal. Kmax: 61.1 D. Astigmatismo total frontal: -4.9 D. Análise de Fourier (Excentricidade esférica: 0.96 e Astigmatismo central: 0.55 mm). Análise de Zernike (RMS-total: 20.201 μm , RMS-LOA: 19.433 μm , RMS-HOA: 5.518 μm , Coma horizontal: -4.234 μm e vertical: 2.177 μm).

***Crosslinking* corneano**

A técnica cirúrgica foi distinta da supracitada, sendo elegida a técnica CXL transeptelial, sem complicações registadas.

Avaliação final de *follow-up*, 5 meses após CXL

Apresentava AVsc OE: 0,7. O doente apenas foi reavaliado tomograficamente aos 5 meses após CXL, apresentando um aumento de 20 μm no ponto de menor espessura para 421 μm . Melhoria de 3.5 D do Kmax para 57.6 D. Astigmatismo total frontal com melhoria de 1.9 D para -3.0 D. Na análise de Fourier destaca-se uma melhoria quer da Excentricidade esférica para 0.94, quer do Astigmatismo central para 0.34 mm. Na análise de Zernike destaca-se a melhoria das aberrações quer de baixa quer de alta

ordem (RMS-total: 17.242 μm , RMS-LOA: 16.654 μm , RMS-HOA: 4.463 μm , Coma horizontal: -3.742 μm e vertical: 1.980 μm). Não se realizou contagem de células endoteliais. Fundoscopia normal sem lesão do nervo ótico e da retina. Sem mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo e descritivo de dez casos clínicos reporta, quer para a eficácia na paragem ou atraso da progressão da queratocone, quer para a segurança do *crosslinking* do colagénio da córnea. Os resultados das avaliações de *follow-up* vão de encontro com o que se tem descrito na ciência atual: melhoria ou atraso na perda da funcionalidade do olho, associada a uma melhoria dos parâmetros queratométricos no estudo topográfico (3, 15, 29, 39, 40). Porém, destacamos a importância da continuação de um *follow-up* apertado na procura de evolução da doença e consequentemente no seu tratamento atempado.

Na maioria dos casos clínicos avaliados observou-se, após um ligeiro agravamento notado na avaliação aos 3-5 meses de *follow-up*, uma estabilização da progressão da doença ou melhoria dos parâmetros refrativos e topográficos nas avaliações subsequentes.

Em relação à acuidade visual observou-se, na grande maioria dos casos, uma estabilização sustentada no tempo (casos clínicos número 1, 2, 3, 4, 5, 7, olho direito-8, 9 e 10). Porém, o efeito do CXL na acuidade visual é menos previsível do que a paragem da progressão topográfica da doença e estabilidade bioquímica da córnea.

Em relação ao ponto de menor espessura da córnea verificou-se, na maioria dos casos clínicos supra-descritos, uma diminuição da sua espessura nos primeiros meses após CXL, sendo revertida nas avaliações subsequentes (casos clínicos número 1, 5, 7 e olho esquerdo-8), fenómeno descrito até cerca de 1 ano de *follow-up* (13). A melhoria deste parâmetro ocorreu desde a primeira avaliação de *follow-up* nos casos número 2, 4 e 10. Nos casos clínicos número 6 e 9 a diminuição da espessura nos primeiros meses após CXL parece ter estabilizado, porém ainda não começou a sua reversão (apenas 10 e 8 meses de *follow-up*, respetivamente). Como casos de ineficácia na avaliação deste parâmetro temos os casos número 3 (que acabou por reverter após colocação de anel intraestromal), e o olho direito do caso clínico 8 onde a espessura da córnea manteve o afinamento para lá de um ano de *follow-up*. Este adelgaçamento, porém, não implicará menor resistência biomecânica da córnea.

O valor máximo do K é um indicador topográfico chave na avaliação da eficácia do tratamento, medindo a gravidade do cone corneano. Em relação ao Kmax, na maioria dos casos, observou-se um agravamento ligeiro na avaliação aos 3-5 meses após CXL, sendo revertido e acabando por melhorar nas avaliações subsequentes em relação à avaliação pré-CXL (casos clínicos número 1, 3, 4, 5, 7 e olho esquerdo-8). Não se observou o agravamento inicial do Kmax nos casos clínicos número 2 e 3, ocorrendo uma estabilização e uma melhoria do Kmax, respetivamente. Os casos clínicos número 2, 6 e olho direito do doente número 8 foram aqueles que pior resultado tiveram na avaliação deste parâmetro, observando-se um agravamento na última avaliação de *follow-up* em relação à avaliação pré-CXL de 1.1 D, 0.6 D e 1.2 D, respetivamente. De salientar a grande melhoria do Kmax no caso clínico número 1 (6.2 D) num longo período de follow-up (2 anos).

Na avaliação do Astigmatismo total frontal observou-se uma melhoria na maioria dos casos clínicos descritos: 3, 5, 7, 8-olho direito e esquerdo, 9 e 10.

Na avaliação de Fourier destaca-se uma melhoria da Excentricidade esférica e Astigmatismo central em cerca de metade dos casos clínicos descritos: 4, 5, 7, 9, 10 e 8-olho esquerdo.

Na avaliação de Zernike destaca-se uma melhoria progressiva na grande maioria dos casos clínicos descritos: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 e 8-olho direito. Num outro ponto de vista, realço a ocorrência em vários casos clínicos (1, 2, 3-pré-anel, 6 e 8-olho direito e esquerdo) de um sentido da evolução global da avaliação de Zernike oposto aos demais parâmetros avaliados.

No caso clínico número 1 o doente apresentava história médica de doença psiquiátrica com múltiplas síncope associadas a ansiedade, por esse motivo procedeu-se à alteração da anestesia local para anestesia geral. O procedimento correu sem complicações, o que revela um nicho de doentes que poderão ser tratados por *crosslinking* com este tipo de patologia associada. Também destacamos a possível indicação terapêutica em doentes com défice intelectual, crianças muito jovens e/ou doentes com Síndrome de Down onde a prevalência do queratocone aparenta ser elevada, com um OR ajustado = 6.22; IC 95%: 2.08-18.66; P < 0.001 num estudo retrospectivo longitudinal ⁽⁴³⁾.

No caso clínico número 3 procedeu-se à colocação de anel corneano intraestromal 16 meses após CXL. Com o objetivo de melhorar a funcionalidade ocular. Embora a implementação de intervenções adjuvantes ao CLX, tal como o anel corneano

intraestornal, aparenta resultar em efeitos clínicos adicionais ao *CXL* isolado, a ordem, o momento, e os riscos, ainda não estão convenientemente estabelecidos ^(7, 11, 31, 44).

Nos casos clínicos 6 e 10 foi elegida a técnica *CXL* transepitelial. Uma técnica alternativa para córneas de menor espessura. Porém, a maioria dos estudos revelam uma possível menor eficácia deste procedimento comparando com a descrita para o *CXL* sem epitélio ^(1, 5), o que poderá eventualmente explicar a menor eficácia queratométrica revelada no ainda pequeno período de *follow-up* (8 meses) do caso clínico 6.

Vários doentes analisados neste estudo foram submetidos a *CXL* ainda em idade pediátrica (casos clínicos 1 e 2 com 15 anos de idade, e caso clínico 8 com 17 anos de idade à data do *CXL* ao olho direito). Não houve uma aparente discrepância nos parâmetros avaliados entre estes e os doentes adultos. Vários estudos já implementaram esta técnica com eficácia e segurança em doentes pediátricos, nos quais a doença aparenta ser mais grave e de rápida deterioração ^(9, 38).

O *CXL* tem-se evidenciado pela sua segurança no tratamento do queratocone (em córneas com paquimetria $\geq 400 \mu\text{m}$) ^(39, 40). Avaliando a segurança da técnica do *CXL*, reportamos a ausência de complicações nocivas precoces ou tardias. Apenas foi observado erosão central de pequena dimensão e *haze* ligeiro durante o período de reepitelização, que se resolveu nas primeiras semanas após-*CXL*, complicação essa descrita ⁽¹²⁾. Nas avaliações subsequentes, a biomicroscopia revelou ausência de distrofia apical. Não houve mudança na transparência da córnea, pressão intraocular ou transparência do cristalino. Fundoscopia revelou ausência de lesão do nervo ótico e retina. Reportamos também a boa tolerância à lente de contacto após o procedimento. A contagem de células endoteliais após *CXL* revelou-se normal para a idade, sendo que todos os doentes apenas foram submetidos a radiação após confirmação paquimétrica de espessura da córnea superior a $400 \mu\text{m}$. Em córneas com espessura menor do que $400 \mu\text{m}$, a irradiação UV-A não deve ser realizada, devido ao risco de citotoxicidade endotelial ^(41, 42).

De salientar que este estudo descreve os primeiros dez doentes com queratocone progressivo tratados com *crosslinking* do colagénio no Hospital de São João, hospital terciário português. Sendo este o período de início da utilização da técnica pelos profissionais, não aparenta ter havido impacto da curva de aprendizagem nos parâmetros avaliados, porventura demonstrando a facilidade de execução da técnica. É um procedimento minimamente invasivo, realizado em cirurgia de ambulatório e associado a anestesia local.

O CXL é um procedimento efetivo com baixo custo monetário por doente e poucas complicações para um custo social elevado associado à perda de visão e também monetário (baixas médicas, transplantes de córnea, entre outros) da doença avançada. Por outro lado, é um procedimento bastante demorado, com um tempo de cerca de 45 minutos por olho tratado, porém, discute-se em equipa como otimizar o tempo despendido nas várias fases necessárias à realização da técnica.

Algumas limitações podem ser apontadas no âmbito desta investigação. Em primeiro lugar, a presença de uma amostra pequena justificada pelo critério de inclusão de queratocone progressivo (progressão de 1.5 D entre duas avaliações tomográficas associada à diminuição da espessura corneana superior a 10 μm), critérios de segurança restritos (confirmação paquimétrica intra-operatória superior a 400 μm após desepitilização) e pela referenciação tardia de alguns casos de queratocone avançado para a consulta de córnea do Hospital de São João, o que porventura, poderá ser melhorado no futuro com a criação de uma rede de orientação para centros de referência destes mesmos doentes, numa fase mais precoce da doença.

Em conclusão, a introdução do CXL na nossa prática clínica vem demonstrando resultados muito promissores na paragem da progressão do queratocone, prevenindo uma maior diminuição da funcionalidade ocular e necessidade de procedimentos mais invasivos como o transplante da córnea.

No futuro seria interessante este projeto prosseguir integrado numa população e períodos de *follow-up* maiores.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao serviço de Oftalmologia do Hospital de São João.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nenhum benefício ou fundo foi recebido em apoio a este estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Al Fayed MF, Alfayez S Fau - Alfayez Y, Alfayez Y. Transepithelial Versus Epithelium-Off Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Cornea*. 2015;34(S53-S56).
2. Andreassen Tt Fau - Simonsen AH, Simonsen Ah Fau - Oxlund H, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Experimental Eye Research*. 1980;31(435-441).
3. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):585-93.
4. Cavas-Martinez F, De la Cruz Sanchez E, Nieto Martinez J, Fernandez Canavate FJ, Fernandez-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vision*. 2016;3:5.
5. Cerman E, Toker E, Ozarslan Ozcan D. Transepithelial versus epithelium-off *crosslinking* in adults with progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(7):1416-25.
6. Colak HN, Kantarci FA, Yildirim A, Tatar MG, Goker H, Uslu H, et al. Comparison of corneal topographic measurements and high order aberrations in keratoconus and normal eyes. *Contact Lens & Anterior Eye*. 2016(1476-5411).
7. Coskunseven E, Jankov MR, 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen *crosslinking* for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(12):2084-91.
8. Dupps WJ, Jr., Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*. 2006;83(4):709-20.
9. El Rami H, Chelala E, Dirani A, Fadlallah A, Fakhoury H, Cherfan C, et al. An Update on the Safety and Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:257927.
10. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*. 2007;32(1):11-9.
11. Ertan A, Karacal H Fau - Kamburoglu G, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea*. 2009;28(719-723).
12. 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.

13. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen *crosslinking* for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37(4):691-700.
14. Hayes S, Kamma-Lorger CS, Boote C, Young RD, Quantock AJ, Rost A, et al. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. PLoS One. 2013;8(1):e52860.
15. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen *crosslinking* for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37(1):149-60.
16. Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: current scenario. Br J Ophthalmol. 2011;95(8):1044-50.
17. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(4):2360-7.
18. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-Year Clinical and Epidemiologic Study of Keratoconus. American Journal of Ophthalmology. 1986;101(3):267-73.
19. Kohlhaas M, Spoerl E Fau - Schilde T, Schilde T Fau - Unger G, Unger G Fau - Wittig C, Wittig C Fau - Pillunat LE, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2006;32:279–83.
20. Kolli S, Aslanides IM. Safety and efficacy of collagen *crosslinking* for the treatment of keratoconus. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(6):949-57.
21. Krachmer J, Palay D. Cornea Atlas. 2 ed: Elsevier; 2006.
22. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Survey of Ophthalmology. 1984;28(4):293-322.
23. Malik NS, Moss Sj Fau - Ahmed N, Ahmed N Fau - Furth AJ, Furth Aj Fau - Wall RS, Wall Rs Fau - Meek KM, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. Biochimica et Biophysica Acta. 1992.
24. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. The Journal of Physiology. 1957;136(2):263-86.
25. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. Acta Ophthalmol. 2012;90(3):259-65.
26. Meek KM, Fullwood NJ. Corneal and scleral collagens--a microscopist's perspective. Micron. 2001(0968-4328).
27. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year *Follow-up*. Am J Ophthalmol. 2015;160(6):1154-63.

28. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*. 1998;42(4).
29. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen *crosslinking* with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):796-801.
30. Ruberti JW, Roy AS, Roberts CJ. Corneal biomechanics and biomaterials. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011;13:269-95.
31. Saelens IE, Bartels Mc Fau - Bleyen I, Bleyen I Fau - Van Rij G, Van Rij G. Refractive, topographic, and visual outcomes of same-day corneal cross-linking with Ferrara intracorneal ring segments in patients with progressive keratoconus. *Cornea*. 2011;30(1406–1408).
32. Saitoh K, Yoshida K, Hamatsu Y, Tazawa Y. Changes in the shape of the anterior and posterior corneal surfaces caused by mydriasis and miosis: detailed analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(5):1024-30.
33. Seiler T, Huhle S Fau - Spoerl E, Spoerl E Fau - Kunath H, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1999(0721-832X).
34. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;32(211–217).
35. Spoerl E, Raiskup-Wolf F Fau - Kuhlisch E, Kuhlisch E Fau - Pillunat LE, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2008;24(1081-597X).
36. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic Factors for the Progression of Keratoconus. *Ophthalmology*. 1994;101(3):439-47.
37. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019-30.
38. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen *crosslinking* for progressive keratoconus in paediatric patients. *Biomed Res Int*. 2014.
39. Wollensak G. *Crosslinking* treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2006;17(356–360).
40. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a–induced collagen *crosslinking* for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135(5):620-7.
41. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin–ultraviolet-A treatment in the rabbit. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2003;29(9):1786-90.

42. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal Endothelial Cytotoxicity of Riboflavin/UVA Treatment in vitro. *Ophthalmic Research*. 2003;35(6):324-8.
43. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*. 2016;123(3):457-65.
44. Yeung SN, Ku JY, Lichtinger A, Low SA, Kim P, Rootman DS. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen *crosslinking* in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(8):1146-51.

TABELAS

Tabela 1. Resultados das avaliações do caso clínico 1.

DOENTE 1	Pré-CXL	3 m após CXL	18 m após CXL	24 m após CXL
AVsc OE	0.1	0.1	0.1	0.1
Ponto de menor espessura (μm)	467	459	476	484
Kmax (D)	59.5	61.8	57.5	53.3
Astigmatismo Total Frontal (D)	+8.6	+8.3	+8.8	+9.2
Excentricidade Esférica	1.03	1.00	0.98	0.77
Astigmatismo Central (mm)	0.30	0.58	0.80	0.99
RMS (μm)	Total: 14.143 LOA: 13.506 HOA: 4.197	Total: 21.357 LOA: 20.701 HOA: 5.253	Total: 18.887 LOA: 18.213 HOA: 4.998	Total: 16.173 LOA: 15.539 HOA: 4.484
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -3.542 Vertical: 1.167	Horizontal: -4.413 Vertical: 2.045	Horizontal: -4.195 Vertical: 1.930	Horizontal: -3.628 Vertical: 2.171

(Colocar após Caso clínico 1)

Tabela 2. Resultados das avaliações do caso clínico 2.

DOENTE 2	Pré-CXL	5 m após CXL	14 m após CXL	22 m após CXL
AVsc OE	0,4	0,4	0,4	0,4
Ponto de menor espessura (μm)	463	464	465	461
Kmax (D)	59.2	62.0	61.7	60.3
Astigmatismo Total Frontal (D)	-3.9	-5.1	-5.3	-5.2
Excentricidade Esférica	1.14	1.21	1.18	1.16
Astigmatismo Central (mm)	0.34	0.49	0.50	0.49
RMS (μm)	Total: 14.403 LOA: 14.001 HOA: 3.383	Total: 14.805 LOA: 14.442 HOA: 3.259	Total: 14.472 LOA: 14.129 HOA: 3.132	Total: 14.223 LOA: 13.879 HOA: 3.108
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -2.564 Vertical: 0.571	Horizontal: -2.345 Vertical: 0.756	Horizontal: -2.354 Vertical: 0.656	Horizontal: -2.358 Vertical: 0.742

(Colocar após Caso clínico 2)

Tabela 3. Resultados das avaliações do caso clínico 3.

DOENTE 3	Pré-CXL	3 m após CXL	12 m após CXL	Anel Intraestromal	19 m após CXL
AVsc OD	0,4	0,4	0,4		0,6
Ponto de menor espessura (μm)	476	475	462		476
Kmax (D)	61.7	63.0	61.0		58.1
Astigmatismo Total Frontal (D)	-5.8	-6.0	-5.9		-1.3
Excentricidade esférica	1.11	1.17	1.11		1.02
Astigmatismo Central (mm)	0.40	0.39	0.40		0.16
RMS (μm)	Total: 13.417 LOA: 13.111 HOA: 2.852	Total: 14.340 LOA: 14.037 HOA: 2.933	Total: 12.491 LOA: 12.225 HOA: 2.562		Total: 11.723 LOA: 11.443 HOA: 2.547
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -2.311 Vertical: -0.707	Horizontal: -2.115 Vertical: -0.931	Horizontal: -1.829 Vertical: -0.927		Horizontal: -1.337 Vertical: 0.696

(Colocar após Caso clínico 3)

Tabela 4. Resultados das avaliações do caso clínico 4.

DOENTE 4	Pré-CXL	3 m após CXL	6 m após CXL	17 m após CXL
AVsc OD	0,8	0,8	0,8	0,8
Ponto de menor espessura (μm)	469	480	482	477
Kmax (D)	55.4	55.9	55.8	54.2
Astigmatismo Total Frontal (D)	+0.3	+0.9	+1.2	+0.9
Excentricidade Esférica	0.92	0.92	0.92	0.88
Astigmatismo Central (mm)	0.11	0.15	0.17	0.16
RMS (μm)	Total: 11.892 LOA: 11.460 HOA: 3.174	Total: 12.582 LOA: 12.153 HOA: 3.256	Total: 12.713 LOA: 12.276 HOA: 3.307	Total: 10.459 LOA: 10.048 HOA: 2.904
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal -2.833 Vertical: -1.111	Horizontal -2.684 Vertical: -1.416	Horizontal -2.837 Vertical: -1.382	Horizontal -2.380 Vertical: -1.225

(Colocar após Caso clínico 4)

Tabela 5. Resultados das avaliações do caso clínico 5.

DOENTE 5	Pré-CXL	3 m após CXL	6 m após CXL	11 m após CXL
AVsc OE	0,7	0,7	0,7	0,7
Ponto de menor espessura (μm)	452	448	448	463
Kmax (D)	51.9	52.6	50.5	51.2
Astigmatismo Total Frontal (D)	+1.7	+1.0	-4.0	+1.3
Excentricidade Esférica	0.73	0.80	0.88	0.69
Astigmatismo Central (mm)	0.19	0.14	0.40	0.19
RMS (μm)	Total: 8.581 LOA: 8.243 HOA: 2.384	Total: 8.036 LOA: 7.711 HOA: 2.262	Total: 8.611 LOA: 8.259 HOA: 2.435	Total: 7.726 LOA: 7.401 HOA: 2.216
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -2.145 Vertical: 0.822	Horizontal: -1.989 Vertical: 0.893	Horizontal: -1.016 Vertical: 2.023	Horizontal: -2.001 Vertical: 0.751

(Colocar após Caso clínico 5)

Tabela 6. Resultados das avaliações do caso clínico 6.

DOENTE 6	Pré-CXL	3 m após CXL	8 m após CXL
AVsc OD	0,5	0,5	0,4
Ponto de menor espessura (μm)	465	447	447
Kmax (D)	59.7	59.8	60.3
Astigmatismo Total Frontal (D)	-4.0	-4.1	-4.7
Excentricidade Esférica	1.07	1.13	1.07
Astigmatismo Central (mm)	0.27	0.27	0.30
RMS (μm)	Total: 15.136 LOA: 14.634 HOA: 3.864	Total: 14.279 LOA: 13.758 HOA: 3.823	Total: 14.003 LOA: 13.489 HOA: 3.761
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal -3.628 Vertical: -0.463	Horizontal -3.580 Vertical: -0.266	Horizontal -3.436 Vertical: -0.277

(Colocar após Caso clínico 6)

Tabela 7. Resultados das avaliações do caso clínico 7.

DOENTE 7	Pré-CXL	3 m após CXL	9 m após CXL	15 m após CXL
AVsc OE	0.8	0.8	0.8	0.8
Ponto de menor espessura (μm)	450	439	441	446
Kmax (D)	59.2	59.3	59.1	58.9
Astigmatismo Total Frontal (D)	-5.0	-5.6	-4.9	-4.6
Excentricidade Esférica	1.21	1.27	1.22	1.22
Astigmatismo Central (mm)	0.35	0.36	0.37	0.33
RMS (μm)	Total: 12.594 LOA: 12.161 HOA: 3.271	Total: 12.763 LOA: 12.283 HOA: 3.467	Total: 11.756 LOA: 11.264 HOA: 3.367	Total: 11.503 LOA: 11.041 HOA: 3.228
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -2.424 Vertical: 1.510	Horizontal: -2.620 Vertical: 1.533	Horizontal: -2.487 Vertical: 1.438	Horizontal: -2.451 Vertical: 1.297

(Colocar após Caso clínico 7)

Tabela 8. Resultados das avaliações do olho direito do doente 8.

DOENTE 8 - OD	Pré-CXL	3 m após CXL	11 m após CXL	15 m após CXL
AVsc OD	0,3	0,3	0,3	0,3
Ponto de menor espessura (μm)	466	454	411	406
Kmax (D)	61.4	62.4	61.4	62.6
Astigmatismo Total Frontal (D)	-1.5	-2.0	-1.8	-1.7
Excentricidade Esférica	1.15	1.20	1.11	1.19
Astigmatismo Central (mm)	0.14	0.17	0.18	0.15
RMS (μm)	Total: 16.157 LOA: 15.676 HOA: 3.915	Total: 14.593 LOA: 14.136 HOA: 3.624	Total: 13.174 LOA: 12.776 HOA: 3.213	Total: 14.986 LOA: 14.552 HOA: 3.580
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -3.601 Vertical: -0.148	Horizontal: -3.043 Vertical: -0.363	Horizontal: -2.736 Vertical: -0.369	Horizontal: -2.963 Vertical: -0.727

(Colocar após avaliações de *follow-up* do olho direito do doente 8)

Tabela 9. Resultados das avaliações do olho esquerdo do doente 8.

DOENTE 8 - OE	Pré-CXL	3 m após CXL	7 m após CXL
AVsc OE	0,8	0,8	0,7
Ponto de menor espessura (μm)	479	469	475
Kmax (D)	52.0	53.1	52.1
Astigmatismo Total Frontal (D)	-3.8	-3.8	+3.1
Excentricidade Esférica	0.84	0.78	0.81
Astigmatismo Central (mm)	0.40	0.38	0.32
RMS (μm)	Total: 8.023 LOA: 7.795 HOA: 1.899	Total: 9.174 LOA: 8.899 HOA: 2.227	Total: 10.118 LOA: 9.796 HOA: 2.533
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -1.665 Vertical: 0.246	Horizontal: -2.049 Vertical: 0.180	Horizontal: -2.220 Vertical: 0.678

(Colocar após avaliações de *follow-up* do olho esquerdo do doente 8)

Tabela 10. Resultados das avaliações do caso clínico 9.

DOENTE 9	Pré-CXL	3 m após CXL	10 m após CXL
AVsc OE	0,5	0,5	0,5
Ponto de menor espessura (μm)	495	486	483
Kmax (D)	62	62	61.9
Astigmatismo Total Frontal (D)	-2.9	-2.0	-2.3
Excentricidade esférica	1.04	1.07	1.05
Astigmatismo Central (mm)	0.16	0.10	0.11
RMS (μm)	Total: 13.470 LOA: 13.115 HOA: 3.070	Total: 13.226 LOA: 12.845 HOA: 3.151	Total: 13.821 LOA: 13.436 HOA: 3.236
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -2.828 Vertical: -0.459	Horizontal: -2.894 Vertical: -0.427	Horizontal: -3.005 Vertical: -0.225

(Colocar após Caso clínico 9)

Tabela 11. Resultados das avaliações do caso clínico 10.

DOENTE 10	Pré-CXL	5 m após CXL
AVsc OE	0,7	0,7
Ponto de menor espessura (μm)	401	421
Kmax (D)	61.1	57.6
Astigmatismo Total Frontal (D)	-4.9	-3.0
Excentricidade esférica	0.96	0.94
Astigmatismo Central (mm)	0.55	0.34
RMS (μm)	Total: 20.201 LOA: 19.433 HOA: 5.518	Total: 17.242 LOA: 16.654 HOA: 4.463
Aberrações 3ª ordem - Coma (μm)	Horizontal: -4.234 Vertical: 2.177	Horizontal: -3.742 Vertical: 1.980

(Colocar após Caso clínico 10)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador, Doutor Luís Miguel Gonçalves Torrão, por ter aceite o convite, disponibilidade, acessibilidade, sugestões e comentários essenciais, e especialmente pela confiança que depositou em mim.

Um agradecimento muito especial à minha família, particularmente aos meus pais por todos os valores que me transmitiram, educação e confiança. A eles devo tudo na vida.

Quero agradecer à Helena e a todos os meus amigos que me apoiaram e estiveram sempre comigo.

Finalmente, agradeço reconhecidamente a todos aqueles que de uma maneira ou de outra me apoiaram na realização deste projeto.

ANEXOS

1) Parecer da Comissão de Ética para a Saúde e Autorização do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de S. João

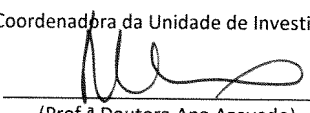
2) Normas da Revista Oftalmologia – Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia

Unidade de Investigação

Tomei conhecimento. Nada a opor.

2 de Novembro de 2016

A Coordenadora da Unidade de Investigação

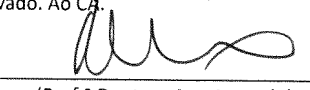


(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

DIRECÇÃO CLÍNICA

22/11/2016

Aprovado. Ao CA

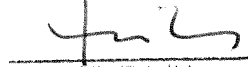


(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

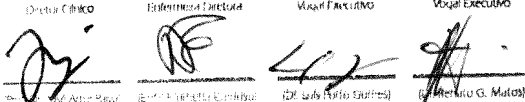
AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO (C) REUNIÃO DE 30 NOV 2016

Presidente do Conselho de Administração



Director Clínico Enfermeira Diretora Vice-Presidente Vocal Executivo



Exmo. Senhor

Presidente do Conselho de Administração do

Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Miguel Trigueiro Rocha Barbosa

Título do projecto de investigação: A eficácia e segurança do crosslinking no tratamento do queratocone

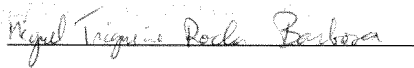
Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Oftalmologia do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos,

Porto, 29 / Setembro / 2016

O INVESTIGADOR/PROMOTOR





Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do
Centro Hospitalar de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Título do Projecto: A eficácia e segurança do crosslinking no tratamento do queratocone

Nome do Investigador Principal: Miguel Trigueiro Rocha Barbosa, estudante a frequentar o Mestrado Integrado em Medicina da FMUP

Serviço onde decorre o Estudo: No Serviço de Oftalmologia. Apresentou declaração do Director de Serviço, Prof. Doutor Falcão Reis. O orientador do projecto é o Dr. Luís Torrão, que será o elo de ligação.

Objectivos do Estudo: Esta investigação tem como objectivo avaliar o impacto do crosslinking corneano na progressão do queratocone e eventuais efeitos nocivos que poderão advir desta técnica.

Inserir-se no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina da FMUP, sob orientação do Dr. Luís Torrão.

Concepção e Pertinência do estudo: Para o efeito, serão analisados retrospectivamente, através do elo de ligação, os dados clínicos de 15 doentes intervencionados durante um período previsto de 4 meses, incluindo exames auxiliares de diagnóstico.

Benefício/risco: Não aplicável

Confidencialidade dos dados: Não aplicável

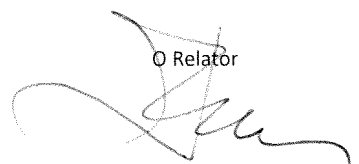
Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: Não aplicável

Curriculum do investigador: Adequado à investigação.

Data previsível da conclusão do estudo: Fevereiro de 2017

Conclusão: Proponho um parecer favorável à realização deste projecto de investigação.

Porto, 18 de Outubro de 2016

O Relator

Prof. Doutor Manuel Pestana

7. SEGURO

a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO

NÃO APLICÁVEL

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Miguel Trigueiro Rocha Barbosa, abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 29 / Setembro / 2016

Miguel Trigueiro Rocha Barbosa
O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de 18 / Outubro / 2016

A Comissão de Ética para a Saúde APROVA por unanimidade o parecer do Relator, pelo que nada tem a opor à realização deste projecto de investigação.

[Assinatura]
Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

Indicações aos Autores e Normas de Publicação

“Oftalmologia” e a revista oficial da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia (SPO) e publica de forma prioritária trabalhos de investigação básica e clínica, sob a forma de artigos de revisão, “guidelines”, artigos originais, casos clínicos relacionados com oftalmologia, bem como artigos que versem áreas de conhecimento fronteira com interesse para a prática oftalmológica.

PROCESSO EDITORIAL

1. Condições gerais - Os artigos devem ser preferencialmente redigidos em Português ou Inglês, sendo desejável que progressivamente sejam em Ing. Será dada sempre preferência de publicação aos artigos submetidos simultaneamente em Português e Inglês. Poderão ser publicados artigos numa outra língua (espanhol ou francês), sendo que estes têm de ser obrigatoriamente submetidos também em Inglês. Os manuscritos depois de rececionados são encaminhados para o editor da revista, que fara uma primeira avaliação editorial com o fim de comprovar a sua adequação (no âmbito temático e de interesse para a revista) e o cumprimento dos requisitos de apresentação formal exigidos nas normas de publicação. Desta apreciação resulta a aceitação para revisão por pares ou a sua devolução ao autor para correção e nova submissão.

Os manuscritos devem ser submetidos em ficheiros de texto em formato Word (.DOC ou .DOCX), com texto seguido e sempre com o mesmo tipo de letra. Os textos devem ser formatados em letra “Arial”, tamanho 11 com espaçamento de 1,5 linhas. Os títulos e sub-títulos deverão estar assinalados a negrito e em tamanho 12. A primeira página (página de rosto) deve conter somente os elementos descritos adiante na rubrica “Organização do Artigo”. Os documentos submetidos para publicação serão propriedade da revista Oftalmologia da SPO transferindo os seus autores o direito de propriedade (copyright) a partir do momento que são aceites para publicação. Não serão aceites artigos simultaneamente submetidos noutras publicações científicas. Os trabalhos devem ser submetidos em formato eletrónico, na plataforma da revista da SPO, acessível a partir do site da SPO : <http://www.spoftalmologia.pt> ou da plataforma da revista “Oftalmologia” no serviço de alojamento de revistas científicas do Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP): <https://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia> .

2. - Uma vez aprovado pelo editor o manuscrito será enviado para revisão por parte de dois ou mais revisores, de forma confidencial e anónima. Os autores receberão a

informação da avaliação dos revisores através do editor, sendo-lhes solicitadas as correções oportunas e conseqüente re-submissão. A seleção dos revisores realiza-se através do conselho redatorial da revista, tendo em conta os méritos académicos, científicos e experiência profissional, em cada uma das subespecialidades oftalmológicas, incluindo investigadores nacionais ou internacionais. Cada artigo será obrigatoriamente revisto por um membro do conselho redatorial e por um revisor externo ao mesmo.

3. Política editorial - a decisão do editor, após consultados os revisores, para aceitação-rejeição de um trabalho submetido baseia-se nos seguintes fatores: I. Originalidade - assunto e/ou método original, com informação valiosa e apresentação de resultados novos ou confirmação de resultados já anteriormente verificados. II. Atualidade e/ou novidade - tema que esta na agenda das reuniões ou comunicações científicas ou e novo. III. Relevância - aplicabilidade dos resultados para a resolução de problemas concretos da prática oftalmológica. IV. Inovação e significância - avanço do conhecimento científico, técnico e/ou prática clínica. V. Fiabilidade e validade científica - boa qualidade metodológica evidenciada. VI. Apresentação - boa redação e organização do texto (boa coerência lógica e apresentação do material). VII. Prazo de resposta as revisões - todos os artigos que não tenham uma resposta às decisões editoriais num prazo de 6 meses serão automaticamente rejeitados pelo editor.

SECÇÕES

1. Editoriais e notas - Os editoriais e notas editoriais serão ou encomendados pelo editor da revista a quem considere oportuno ou da sua responsabilidade.

2. Cartas ao editor - Esta secção pode incluir comentários sobre artigos previamente publicados ou comentários sobre outras matérias de interesse científico para oftalmologia. Esta correspondência estará sujeita ao processo de revisão pelos pares e será publicada na medida em que o espaço, as prioridades e interesse o permitam. Estas não devem ultrapassar as 500 palavras. As cartas ao editor que versem sobre artigos previamente publicados terão direito de resposta, preferencialmente no mesmo número.

3. Artigos de revisão e "guidelines" - O objetivo da secção é atualizar determinados temas de oftalmologia, discutir novos conceitos ou rever conceitos clássicos tendo em vista os novos avanços de diagnóstico e tratamento e a divulgação das boas práticas em oftalmologia. Serão solicitados pelo Editor / Conselho Redatorial a personalidades

reconhecidas e ou grupos de trabalho. Para além das revisões por convite, os artigos de revisão podem ainda ser submetidos por autores com elevada experiência numa área de estudo da oftalmologia para serem submetidos ao processo editorial.

4. Artigos originais - Podem incluir-se tanto trabalhos experimentais como clínicos, sempre que se trate de trabalhos de investigação. Os trabalhos de investigação devem ser inéditos e não podem ter sido submetidos para publicação em outra revista estrangeira indexada. Incluem-se nesta rubrica os prémios atribuídos no âmbito da SPO.

5. Comunicações curtas e casos clínicos - Deverão ser manuscritos resumidos descrevendo inovações técnicas e tecnológicas, manobras cirúrgicas inovadoras, aspectos de outras áreas do conhecimento relacionados com a prática oftalmológica, bem como casos clínicos com informação de prática clínica relevante.

6. Histórias da História da Oftalmologia Portuguesa- Será uma rubrica curta realçando aspectos relacionados com personalidades ou acontecimentos da oftalmologia portuguesa.

7. Flash-look - Nesta rúbrica agrupam-se artigos curtos de atualização em conceitos básicos da prática clínica de oftalmologia, como classificação, opções terapêuticas, manuais de procedimentos de determinadas patologias.

ORGANIZAÇÃO DO ARTIGO

Os artigos devem ser submetidos em formato bilingue (sendo que a segunda língua do manuscrito deve ser o Inglês), ou somente em Inglês.

1. Pagina do título/identificação - (página separada) Contendo título do artigo, nome (s) dos (s) autor (es), serviço (s) hospitalar (es) e departamentos ou organismos onde foi realizada a investigação, títulos académicos e/ou hospitalares dos autores. Nesta página deve ainda figurar o endereço postal completo para envio de correspondência e o endereço eletrónico do autor correspondente. Se o trabalho já tiver sido apresentado, indicar onde e em que data bem como a referência a prémio obtido. Os autores deverão manifestar a existência de conflito de interesse (nomeadamente comercial no produto, equipamento ou processo), certificar que o trabalho não foi publicado previamente e que cedem os direitos de autor a SPO.

2. Resumo - Em Português e em Inglês com o máximo 250 palavras. O resumo deve ser subdividido em: Objetivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões.

3. Palavras chave - Duas listas de cinco palavras chave, em Português e Inglês, que resumam e classifiquem os principais assuntos focados no texto: estas destinam-se a codificação no índice.

4. Texto - Recomenda-se que o texto tenha as seguintes secções separadas: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão; poderá ser necessário fazer adaptações a circunstâncias particulares, como no caso dos casos clínicos ou dos artigos de “flash look”. O autor deverá indicar no texto, em local apropriado, em numeração árabe e em “superscript”, as citações bibliográficas que fizer. E da exclusiva responsabilidade do autor a verificação da exatidão das referências bibliográficas e da sua colocação no texto.

5. Agradecimentos - Tanto a pessoas, como a entidades, quando tal for justificado.

6. Declaração de interesses financeiros

7. Bibliografia - De modo geral segue-se o sistema de Vancouver, com a diferença principal de que a lista das referencias bibliográficas deve ser alfabetada e subsequentemente numerada. Se houver mais de uma referencia do mesmo autor, serão indicadas em primeiro lugar aquelas em que o autor aparece isolado e só depois aquelas em que há mais que um autor.

8. Quadros, tabelas e figuras - são enviados em formato eletrónico, em ficheiros separados do texto. Os quadros e tabelas podem ser feitos num processador de texto ou numa folha de calculo (em Excel). As figuras devem ser feitas formato editável tipo “TIF”, um ficheiro para cada imagem com qualidade de impressão (≥ 300 dpi). As figuras quadros e tabelas devem ser referenciadas no texto e deve ser indicado a zona do texto às quais ficarão adstritas após formatação do artigo.

9. Legendas das figuras - As figuras devem ser obrigatoriamente legendadas e as legendas enviadas nesta secção. Os quadros e tabelas não devem ter legendas.

10. Abreviaturas e símbolos - Só devem ser usadas abreviaturas de uso corrente. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas menos usuais, na primeira vez em que o termo aparece no texto ele deve figurar por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parêntesis.